



DE ADA/EASD CONSENSUS 2022 EN DE IMPLICATIES VOOR BELGIË



European Association
for the Study of Diabetes

Tijdens het EASD (European Association for the Study of Diabetes) congres in Stockholm werd recent de nieuwe consensus voorgesteld over de behandeling van hyperglycemie in diabetes type 2 (DT2)¹. De focus ligt op een multifactoriële en patiënt-specifieke aanpak met behalve aandacht voor glycemiecontrole ook focus op gewichtscntrole, het controleren van cardiovasculaire risicofactoren en gebruik makend van SGLT-2-inhibitoren (SGLT-2-i) en GLP-1 analogen (GLP-1-a). Het dogma van de stapsgewijze therapie intensifiëring (metformine eerst en dan de rest) wordt genuanceerd: vermijd klinische traagheid is de boodschap!

**PROF. DR. ANN MERTENS¹, Dr. Simon Caerels¹,
Margo Hulsmans¹, PROF. DR. CHANTAL MATHIEU¹**

¹ Dienst Endocrinologie, UZ Gasthuisberg,
KU Leuven, Leuven, België

Contact: chantal.mathieu@uzleuven.be

Referentie: Mertens A. Vlaams tijdschrift voor
Diabetologie. 2022; nr. 2: 6-10



SAMENVATTING

- De ADA/EASD consensus maakt richtlijnen voor klinici voor de behandeling van DT2 aan de hand van de meest recente literatuur.
- De huidige praktijk sluit reeds zeer nauw aan met de adviezen van de consensus met de centrale positie van de patiënt (via het zorgmodel, zorgtraject en de diabetesconventie), co-morbiditeit-gestuurde medicamenteuze behandeling, gewichtscontrole en reductie van HbA1c.
- Een volledige implementatie van de 2022 consensus is echter vandaag nog niet mogelijk in België gezien de toegang tot bepaalde medicatie en tot bepaalde medicatiecombinaties niet toegestaan is met de huidige terugbetalingscriteria.

DE PERSOON MET DT2, HET ZORGTEAM EN DE IMPLEMENTATIE VAN ZORGEN

Zelfzorg, educatie en ondersteuning zijn de sleutelwoorden in de 2022 ADA/EASD consensus wanneer het gaat over patiënt-

gecentraliseerde zorg. Als doel te komen tot een geïntegreerd behandelingsplan rekening houdend met co-morbiditeiten, bescherming van organen, socio-economische factoren en persoonlijke doelen en voorkeuren. Dankzij het systeem van sociale zekerheid is de patiëntenkost voor medicatie vaak geen bepalende factor binnen het behandelingsplan in België. Er dient hiermee wel rekening te worden gehouden indien de terugbetalingscriteria niet overeenstemmen met de aanbevelingen (bv. liberaler gebruik van SGLT-2-i of GLP-1-a) en wanneer de persoon buiten de sociale zekerheid valt (bv. vluchtelingen).

Een holistische en patiëntspecifieke behandeling van DT2 bestaande uit 4 componenten:

A. LEEFSTIJL EN GEWICHTSCONTROLE

In de 2022 ADA/EASD consensus wordt gewichtsreductie naar voor geschoven als het primair einddoel en niet langer als een strategie om tot betere glycemie controle te komen (Figuur 1). Een gewichtsverlies van 5-10% kan leiden tot metabool gunstige effecten, maar een gewichtsdaling van 10-15% kan zelfs leiden tot ziekeremissie². Gewichtsreductie leidt tot meer dan een verbetering van het HbA1c, het draagt bij tot cardiovasculaire preventie en verbetert de kwaliteit van leven.

De consensus schuift vooral gebalanceerde voeding naar voor, met speciale aandacht

voor Mediterrane en vegetarische elementen gezien een recente systematische review aantoonde dat hiermee de grootste winst wordt geboekt op HbA1c en gewicht³. Minder overtuigend zijn de resultaten van 'time-restricted eating' en intermitterend vasten: er is een beperkt effect op gewicht (van slechts 1,7kg), maar geen verbetering van HbA1c⁴. Het blijft belangrijk om te kiezen voor een eetpatroon dat haalbaar is en vol te houden is voor de patiënt. Hier speelt de diëtiste een cruciale rol in het zorgteam, evenals educatie en hulpmiddelen om personen met diabetes te ondersteunen (apps ...).

Bariatrische heelkunde blijft zijn plaats hebben in de consensus voor personen met DT2, mits zorgvuldige selectie van de kandidaat en rekening houdend met contra-indicaties, zoals verslavingsproblematiek, het niet kunnen volgen van een voedingsaanpassing en psychologische problemen. De gewichtsreductie en verbetering in diabetescontrole die zich voordoet na metabole chirurgie bij DT2 is zeer variabel en hangt af van het type chirurgie. Er is bovendien een sterk verband tussen de diabetesduur en de kans op volledige remissie van DT2: personen met een korte diabetesduur hebben meer kans op volledige ziekeremissie, en bij een diabetesduur langer dan 5 à 8 jaar wordt de kans op remissie aanzienlijk kleiner. In België is er pas terugbetaling voorzien bij een BMI > 40kg/m² en bij personen met BMI 35-39,9kg/m² met één

of meerdere co-morbiditeiten zoals DT2, arteriële hypertensie en een aangetoonde slaapapnoe. De consensus benadrukt dat chirurgie moet passen in de holistische team-gebaseerde benadering van de volwassene met DT2.

Fysieke activiteit wordt aangeraden wegens de gunstige cardio-metabole effecten bij DT2. Alle vormen van lichaamsbeweging worden aanbevolen, gaande van kleine inspanningen met 500 stappen extra per dag, aerobe trainingen (eventueel postprandiaal en langer dan 45 minuten) tot spierversterkende oefeningen⁵. Tot slot wordt het belang van een goede slaaphygiëne benadrukt: een slechte slaapkwaliteit en te weinig slaap zijn immers geassocieerd met een verhoogd risico op obesitas, slecht functioneren tijdens de dag en een verstoorde glucosehuishouding⁶.

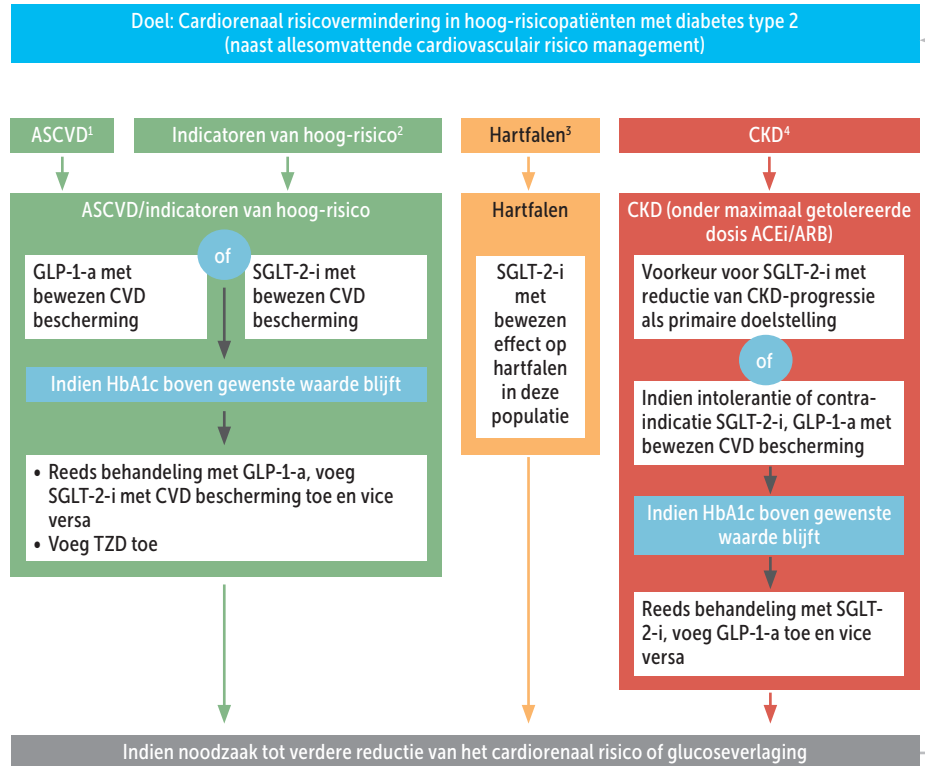
B. MEDICATIE VOOR GLYCEMIECONTROLE

De allerbelangrijkste boodschap van deze consensus is dat klinische inertie moet vermeden worden: klinici dienen én cardio-renaal beschermende glucose verlagende medicijnen te gebruiken bij bestaande atherosclerotische events of hoog risico, bij hartfalen of chronisch nierlijden én te zorgen voor glycemie- en gewichtscntrole (Figuur 1). Het is een én én verhaal, geen of verhaal! Proactief gedrag in intensifiëring van therapie is nodig, gekaderd in een multifactoriële aanpak.

Metformine

Nog steeds wordt metformine als eerste keuzepreparaat voor glucoseverlaging aangeraden, maar met een sterk pleidooi om bij personen die een SGLT-2-i of GLP-1-a nodig hebben voor directe cardio-renale bescherming, metformine de introductie van deze medicijnen niet mag vertragen. Uit post-hoc analyses van de cardiovasculaire en renale outcome studies blijken de voordelen van GLP-1-a en SGLT-2-i onafhankelijk te zijn van het gebruik van metformine⁷. Het is dan ook verdedigbaar om zeer vroeg (zelfs bij therapiestart) met combinatietherapie te starten (Figuur 1). De terugbetalingscriteria in België vereisen echter nog steeds dat eerst een behandeling met metformine

GEZONDE LEEFSTIJL; EDUCATIE EN ONDERSTEUNING VAN ZELFMANAGEMENT DIABETES; SOCIALE DETERMINANTEN VAN GEZONDHEID



Figuur 1: Gebruik van glucoseverlagende geneesmiddelen in de behandeling van diabetes type 2.

ACEi: Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor. ACR: Albumin/Creatinine Ratio. ARB: Angiotensin Receptor Blocker. ASCVD: Atherosclerotic Cardiovascular Disease. CKD: Chronic Kidney Disease. CV: Cardiovascular. CVD: Cardiovascular Disease. CVOT: Cardiovascular Outcomes Trial. eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate. HF: Heart Failure. HFpEF: Heart Failure with preserved Ejection Fraction. HFrEF: Heart Failure with reduced Ejection Fraction. MI: Myocardial Infarction. TZD: Thiazolidinediones.

1. Verschillend gedefinieerd in CVOT's, maar ze omvatten allemaal personen met vastgestelde CVD (bv. MI, beroerte, elke revascularisatieprocedure). Hieronder vallen ook aandoeningen zoals transiënt ischaemisch attack, instabiele angina, amputatie, symptomatische of asymptomatische coronaire hartziekte.
2. Hoewel de definities variëren, beschrijven de meeste hoog-risico als ≥ 55 jaar met twee of meer bijkomende risicofactoren (waaronder obesitas, hypertensie, roken, dyslipidemie of albuminurie).
3. Huidige of vroegere symptomen van hartfalen met gedocumenteerde HFrEF of HFpEF.
4. $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ of albuminurie ($ACR \geq 3,0 \text{ mg/mmol}$ (30 mg/g)). Deze metingen kunnen in de loop van de tijd variëren; daarom is een herhaalde meting nodig om CKD te documenteren.

Vermijd
therapeutische
inertie. Evalueer en
wijzig behandeling
regelmatig
(3-6 maanden)

Doel: Bereiken en handhaven van glycemische
doelstellingen en gewichtsdoelstellingen

Glycemiecontrole:
Kies benaderingen die doeltreffendheid
bieden om doelen te bereiken:
Metformine of combinatietherapie.
Vermijden van hypoglycemies bij hoog-
risico individuen = prioriteit.

Doeltreffendheid glucoseverlagend:

Zeer hoog:

Dulaglutide (hoge dosis)
Semaglutide, Tirzepatide

Insuline

Combinatie orale, combinatie
injecteerbare (GLP-1-a/insuline)

Hoog:

GLP-1-a (niet opgelijst hierboven),
Metformine, SGLT-2-i,
Sulfonylurea, TZD

Intermediair:

DPP-4-i

Indien HbA1c boven gewenste
waarde blijft

Identificeren van hindernissen die doelen belemmeren

Bereiken en behouden van gewichtsdoelstellingen

Zet individuele doelen

Algemeen leefstijl
advies: medische
voedingstherapie,
eetpatronen, fysieke
activiteit

Intensief, empirisch
onderbouwd
gestructureerd
programma voor
gewichtscntrole

Overweeg medicatie
voor gewichtsverlies

Overweeg bariatrische
heelkunde

Indien keuze voor glucoseverlagende therapieën:
Kies regime met hoge/zeer hoge doeltreffendheid
voor glucose én gewicht management

Doeltreffendheid gewichtsverlies:

Zeer hoog:

Semaglutide, Tirzepatide

Hoog:

Dulaglutide, Liraglutide

Intermediair:

GLP-1-a (niet opgelijst hierboven), SGLT-2-i

Neutraal:

DPP-4-i, Metformine

Sulfonylurea en DPP-4-i

De langwerkende sulfonylurea schuiven naar de achtergrond wegens hun risico op hypoglycemie en negatieve effecten op gewicht. Kortwerkende sulfonylurea en DPP-4-inhibitoren (DPP-4-i) hebben vooral hun niche bij zeer ernstige nierfunctie beperkingen (eGFR < 30mL/min/1,73) bij ouderen waar de stap naar maaltijdinsuline niet aangewezen is en SGLT-2-i/GLP-1-a reeds in het therapieschema zitten of gecontra-indiceerd zijn. DPP-4-i hebben ook geen bewezen cardiovasculair protectieve noch negatieve effecten⁸.

Insuline

Dankzij de evolutie van de laatste decaden op vlak van behandelingsmogelijkheden bij DT2 kan de opstart van insuline vaak worden uitgesteld tot een latere fase in het ziekteproces. Nogmaals wordt benadrukt dat indien orale glucoseverlagende medicijnen onvoldoende zijn om de glycemie onder controle te houden, een GLP-1-a de te verkiezen injecteerbare therapie is. Indien de indicatie voor insuline zich stelt, wordt dit best gecombineerd met metformine, een GLP-1-a en/of SGLT-2-i (indien geen contra-indicatie) om de insulinedosis zo laag mogelijk te houden. Bij de opstart van insuline is het belangrijk dat de persoon met DT2 toegang krijgt tot zelfmonitoringmateriaal, educatie rond gebruik van het materiaal, injectietechniek van insuline en over het vermijden/corrigeren van hypoglycemie. De consensus adviseert hier om continue glucosemonitoring (CGM) te overwegen, deze is echter tot nu toe nog maar partieel terugbetaald bij DT2 op een intensieve insulinebehandeling.

In een setting van ernstige glycemische onregeling (HbA1c ≥ 10%, glycemie ≥ 300mg/dl) en zeker indien in combinatie met polyurie, polydipsie, gewichtsverlies, onzekerheid over DT2 diagnose en/of ketonurie/ketose, is er reeds in een vroegtijdig stadium van de behandeling indicatie tot opstart van insuline.

C. CARDIORENALE BESCHERMING: BLOEDVATEN, HART EN NIEREN BEPALEN DE THERAPIE

Anno 2022 staan de cardiovasculaire

“IN DE 2022 ADA/EASD CONSENSUS WORDT GEWICHTSREDUCTIE NAAR VOOR GESCHOVEN ALS HET PRIMAIR EINDDOEL EN NIET LANGER ALS EEN STRATEGIE OM TOT BETERE GLYCEMIE CONTROLE TE KOMEN”

gedurende drie maanden gegeven wordt vooraleer het associëren van een GLP-1-a of SGLT-2-i mogelijk is. Bovendien zijn voor zowel de terugbetaling van GLP-1-a als SGLT-2-i bijkomende beperkingen van kracht: GLP-1-a zijn alleen terugbetaald bij een HbA1c > 7,5% én gelijktijdig BMI ≥ 30kg/m²; SGLT-2-i zijn alleen toegelaten

bij een HbA1c tussen 7-9%. Deze beperkingen zijn uiteraard achterhaald, want uit tal van studies blijken alle voordelen van SGLT-2-i en GLP-1-a ook te bestaan bij lagere BMI waarden en meer uiteenlopende HbA1c-waarden (zowel lager dan 7% als hoger dan 9%).



“DE ALLERBELANGRIJKSTE BOODSCHAP IS DAT KLINISCHE INERTIE MOET VERMEDEEN WORDEN”

en renale bescherming die vele GLP-1-a en SGLT-2-i geven buiten kijf. SGLT-2-i leiden tot een reductie in hartfalen en verminderde progressie van chronische nierinsufficiëntie (en in zekere mate ook de GLP-1-a). Deze protectieve effecten bleven zelfs aanwezig bij verminderde nierfunctie, waar het zijn glucoseverlagend effect wel verliest, zoals herhaaldelijk aangetoond o.a. in de CREDENCE-trial en DAPA-CKD. De effecten op MACE (Major Cardiovascular Events) en nierfunctie waren eveneens onafhankelijk van de graad van albuminurie (< 30 - > 300mg/g)⁹. In België zijn de meeste SGLT-2-i echter alleen via categorie Af terugbetaald indien de eGFR ≥ 60 mL/min/1,73 m², met uitzonderingen voor empagliflozine 10 mg (eGFR ≥ 30 mL/min/1,73 m²) en canagliflozine (45-59 mL/min/1,73 m² of 30-44 mL/min/1,73 m² met macro-albuminurie > 300mg/g) ondanks dat zowel in de CREDENCE-trial en DAPA-CKD de SGLT-2-i werd gebruikt tot dialyse (of niertransplantatie) en aan de therapie werd toegevoegd zolang de eGFR > 20 mL/min/1,73 m² bedroeg^{10,11}.

De EMPEROR, DAPA-HF en DELIVER-trials hebben eveneens kunnen aantonen dat SGLT-2-i een reductie gaf in cardiovasculaire mortaliteit en hospitalisaties voor hartfalen bij hartfalenpatiënten zonder DT2 en onafhankelijk van de ejection fraction^{12,13}. In België zijn dan ook dapagliflozine en empagliflozine terugbetaald in categorie Bf voor de indicatie hartfalen met EF (ejection fraction) $\leq 40\%$.

Bij personen die geen van de hoger beschreven events hebben of geen hoog risico op atherosclerotische events hebben en onvoldoende glycemiecontrole bereiken, dienen combinaties van glucose-verlagende therapieën gebruikt te worden. De medicijnen worden gerangschikt naar kracht

van glucose-, maar ook gewichtsverlaging. Beide componenten worden als essentieel beschouwd in de therapie van personen met DT2.

De grootste effecten op gewichtsverlies werden gezien met de GLP-1-a, zoals semaglutide, (lieft nog in hoge dosis – 2mg – maar niet ter beschikking in België) en de nieuwe duale GLP-1/GIP-agonisten, zoals tirzepatide (goedgekeurd door de *European Medicines Agency* (EMA) in september 2022), maar nog niet op de markt in België. Indien het vermijden van gewichtstoename of inductie van gewichtsreductie prioritair is, wordt de voorkeur gegeven aan GLP-1-a zowel bij hoog cardiovasculair risicopatiënten als bij patiënten met laag cardiovasculair risico.

Combinatietherapie wordt gepromoot, maar data rond de toevoeging van een derde medicijn indien het behandelingsplan niet wordt gehaald zijn schaars. Combinaties van metformine, SGLT-2-i en GLP-1-a worden als verkiesbaar naar voor geschoven. Hiervoor bestaat er momenteel echter geen terugbetaling in België.

D. MANAGEMENT VAN **CARDIOVASCULAIRE RISICOFACTOREN**

Omwille van het verhoogd cardiovasculair risico is het van groot belang om bij personen met DT2 alle andere bijdragende risicofactoren in te schatten en adequaat te behandelen. In overleg met de persoon met DT2 dient een evaluatie en behandelplan gemaakt te worden van rookgedrag, fysieke (in)activiteit, bloeddruk en cardiologisch bilan, lipiden, eventueel gebruik van aspirine, mogelijke slaapapnoe, leversteatose, mentale problemen ... steeds rekening houdend met de leeftijd en sociale situatie van de persoon met DT2.

MAKE IT WORK

Een essentieel deel van de consensus is ook de oproep om deze aanbevelingen en consensus verklaringen niet alleen te lezen, maar ook te implementeren. In de supplementaire figuren van het originele artikel¹ zitten praktische tips voor klinici rond hoe deze aanbevelingen toe te passen. De volledige consensus en praktische slides zijn gratis terug te vinden op www.easd.org.

REFERENTIES:

1. Davies MJ et al. *Diabetologia*, 2022; <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2>
2. Lingvay I et al. *Lancet*, 2022; 399: 394–405.
3. Papamichou D et al. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2019; 29(6): 531–43.
4. Wang X et al. *Diabetes Res Clin Practice*, 2021; 179: 109003.
5. Pan B et al. *Int J Behav Nutr Phys Act*, 2018; 15(1): 72.
6. Zuraikat FM et al. *Curr Diab Rep*, 2020; 20(8): 38.
7. Masson W et al. *Eur J Prev Cardiol*, 2021; 28(1): 69–75.
8. ADA Professional Practice Committee. *Diabetes Care*, 2022; 45: S144–74.
9. Neuen BL et al. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019; 7(11): 845–54.
10. Perkovic V et al. *N Engl J Med*, 2019; 380(24): 2295–306.
11. Heerspink HJ et al. *N Engl J Med*, 2020; 383(15): 1436–46.
12. Anker SD et al. *N Engl J Med*, 2021; 385(16): 1451–61.
13. Packer M et al. *N Engl J Med*, 2020; 383(15): 1413–24.