

Update van de ADA/EASD consensus over glucose-verlagende therapie in type 2 diabetes

Ann Mertens¹, Chantal Mathieu^{1,2}

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

² Correspondentieadres: prof. dr. Chantal Mathieu, dienst Endocrinologie, UZ Gasthuisberg, KU Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven; e-mail: chantal.mathieu@uzleuven.be

De 2018 ADA/EASD (American Diabetes Association/ European Association for the Study of Diabetes) consensus over glucose-verlagende therapie in type 2 diabetes (T2D) (1) is ondertussen goed ingeburgerd en wordt toegepast conform de Belgische terugbetalingscriteria. Eind 2019 werd de consensus nog verder geüpdatet naar aanleiding van nieuwe resultaten uit een aantal grote cardiovasculaire outcome trials (CVOT) en renale studies die gepubliceerd werden (2). Hier geven we een overzicht van de belangrijkste aanpassingen.

GLP1-receptoranalogen en primaire preventie

Op basis van de resultaten van CVOTs met GLP1-receptoragonisten (GLP1-RA) (zoals LEADER, SUSTAIN 6, EXSCEL, HARMONY) (3-6) bij patiënten met T2D in secundaire preventie (na myocardinfarct, ischemische beroerte, onstabiele angor met ECG veranderingen, myocardischemie bij beeldvorming of bij stresstest, of revascularisatie van de coronaire, carotis of perifere bloedvaten) blijft de aanbeveling onveranderd: het gebruik van GLP1-RA is ten zeerste aangeraden om bij deze patiënten een nieuw CV (cardiovasculair) event te vermijden. Het is zelfs zo dat de aanbeveling nog versterkt is en dat nu GLP1-RA worden verkozen boven SGLT2-inhibitoren (SGLT2i).

De REWIND-studie onderscheidt zich van de andere outcome trials door het groter aandeel van personen met T2D met een hoog cardiovasculair risico maar zonder doorgemaakt cardiovasculair event (68.5%), een langere mediane follow-up van 5,4 jaar en een betere glycemiecontrole bij aanvang van de studie (gemiddeld HbA1c of hemoglobineA1c van 7.3%)(7). In de REWIND-studie ontdekte men dat dulaglutide het eindpunt van MACE (cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct en cerebrovasculaire accidenten) kon reduceren met 12%. Bovendien was er geen verschil in het effect op MACE in de subgroepen met of zonder voorgeschiedenis van CV lijden. Vandaar de consensus om GLP1-RA ook aan te bevelen aan patiënten met T2D zonder doorgemaakte cardiovasculaire aandoeningen maar met een hoog risicoprofiel, zoals patiënten van 55 jaar en ouder met bevestigde coronaire, carotis of perifere arteriële stenose (>50%), linker ventrikel hypertrofie, een eGFR <60 mL/min of albuminurie. Tot op heden is de evidentie om GLP1-RA te gebruiken in primaire preventie het grootst voor dulaglutide, evidentie voor de andere GLP1-RA ontbreekt nog.

SGLT2-inhibitoren en hartfalen

In de 2018 ADA/EASD-consensus werd reeds aanbevolen om bij mensen met hartfalen een SGLT2i te verkiezen. Dit is gebaseerd op de EMPAREG- en CANVAS-studies, die beide spectaculaire effecten van de SGLT2i klasse aantoonde op het voorkomen van hHF (hospitalisatie voor hartfalen) (8,9). De DECLARE-TIMI 58-studie onderscheidt zich van EMPAREG en CANVAS door het groter aandeel van personen met T2D zonder vooraf bestaand CV lijden, maar met multiple risicofactoren (59.5%) en door een langere mediane follow-up van 4.2jaar. In de DECLARE-TIMI 58-studie ontdekte men dat dapagliflozine het co-primaire eindpunt van cardiovasculaire sterfte of hospitalisatie voor hartfalen kon reduceren met 17% en ook de renale eindpunten werden bereikt (10). Een meta-analyse van de CVOTs met SGLT2i wijst op een klasse-effect voor het reduceren van de hHF en de progressie van chronisch nierlijden bij zowel personen met hoog als lager cardiovasculair risico. Bovendien wijst de meta-analyse ook op uitblijven van effect op MACE bij personen zonder doorgemaakt atherosclerotisch vaatlijden (11). Verdere analyse van de CVOTs DECLARE-TIMI 58 en CANVAS wijst er tevens op dat voornamelijk hHF, MACE en cardiovasculaire sterfte kunnen vermeden worden bij personen met gekend hartfalen met verminderde ejectiefractie (HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction) (12,13). Nadien volgde de DAPA-HF studie, de eerste studie met een antidiabeticum (dapagliflozine), die hartfalen als eindpunt bestudeerde in een populatie met hartfalen ($EF \leq 40\%$) en waarbij zowel personen mét als zonder T2D konden deelnemen (14). Een behandeling met dapagliflozine resulteerde in een significante daling van het aantal cardiovasculaire overlijdens, alsook hHF en dringende consultaties voor hartfalen, ongeacht de aanwezigheid van T2D. Vandaar dat in de geüpdatete consensus SGLT2i worden aanbevolen bij patiënten met T2D en hartfalen, vooral bij HFrEF, met als doel het verminderen van hospitalisaties voor hartfalen, MACE en CV sterfte.

SGLT2-inhibitoren en chronisch nierlijden

De CREDENCE-studie met de SGLT2i canagliflozine (100 mg) was de eerste CVOT met renale eindpunten (15). De deelnemers waren patiënten met T2D en gevorderd nierlijden, die reeds behandeld werden met maximaal getolereerde dosis ACE-inhibitoren of sartanen, en met een urinaire albumine/creatinine ratio (UACR) van 300-5000 mg/g en eGFR tussen 30 en 90 mL/min. De studie toonde aan dat er met canagliflozine een significante verbetering was van enerzijds de renale eindpunten zoals progressie tot terminaal nierfalen, anderzijds was er een significante daling van de cardiovasculaire sterfte, MACE en hHF. Bovendien waren de resultaten consistent ongeacht de baseline cardiovasculaire toestand of stadium 2/3 van chronisch nierlijden (16). Vandaar de aanbeveling om SGLT2i te gebruiken bij patiënten met T2D en gevorderd nierlijden ter preventie van hHF, MACE, cardiovasculaire sterfte en progressie van chronisch nierlijden. Uit de analyse van de secundaire eindpunten blijken de voordelen het meest uitgesproken bij patiënten met UACR >300 mg/g en eGFR 30-60 mL/min. Blijft natuurlijk het feit dat het glucose-verlagend effect verkleint naarmate de eGFR daalt.

SGLT2-inhibitoren en het risico op amputatie

In het CANVAS-programma was er enige bezorgdheid over het verhoogd risico op amputaties bij gebruik van canagliflozine in vergelijking met placebo (13). In de CREDENCE-studie daarentegen werd er geen verhoogd risico op amputaties vastgesteld met canagliflozine (15). Dit is te verklaren door het toepassen van maatregelen om het risico op amputatie te verkleinen, zoals het excluderen van patiënten met een traumatische voorgeschiedenis in de voorbij 12 maanden, patiënten met actieve voetwonden, osteomyelitis, gangreen of kritische ischemie in het onderste lidmaat in de voorbije 6 maanden; ook het onderbreken van de behandeling met canagliflozine bij het optreden van één van bovenstaande problemen en een zorgvuldige evaluatie van de mogelijke voor- en nadelen bij een eventuele herstart van de therapie werden overwogen. Vandaar dat de consensus aanbeveelt om patiënten met voetwonden of met een hoog risico op amputatie alleen te behandelen met SGLT2i na grondig en gezamenlijk overleg (“shared decision”) omtrent de risico's en voordelen van de therapie. Patiënten krijgen instructies over goede voetverzorging en maatregelen om amputatie te vermijden.

Rekening houden met baseline HbA1c of met HbA1c target ?

In de consensus wordt ook aanbevolen om GLP1-RA of SGLT2i te gebruiken bij hoog risico personen met T2D ongeacht de baseline waarde van HbA1c of ongeacht het HbA1c dat men bij deze persoon wil bereiken. Deze aanbeveling is gebaseerd op enerzijds de REWIND-studie (8), waarbij er geen ondergrens was voor HbA1c bij inclusie in de studie, en anderzijds de DAPA-HF-studie (14), waarbij 55% van de patiënten geen T2D vertoonden. Er bestaan geen specifieke gegevens over patiënten met HbA1c <6.5%. Toch raadt de consensus aan om bij een patiënt met een goede diabetesregeling gebruik te maken van GLP1-RA of SGLT2i omwille van de aangetoonde voordelen, namelijk het reduceren van MACE, hHF, cardiovasculaire sterfte of progressie van chronisch nierlijden. Een grote hinderpaal om deze aanbeveling te volgen zijn de huidige Belgische terugbetalingsvoorwaarden, die nog steeds glucocentrisch zijn. Tot op heden mogen SGLT2i alleen gestart worden bij eGFR ≥ 60 mL/min.

Gebbruik van combinatiepreparaten bij nieuwe diagnose van T2D

Tot op heden was er weinig evidentie om onmiddellijk combinatietherapie te starten bij een nieuwe diagnose van T2D. In de VERIFY-studie bleek de directe combinatie van metformine en de DPP4-inhibitor vildagliptine minder aanleiding te geven tot secundair falen van de glycemiecontrole (HbA1c $\geq 7\%$) in vergelijking met metformine in monotherapie of na het sequentieel toevoegen van vildagliptine aan metformine (17). Vandaar dat de consensus aanbeveelt om na gezamenlijk overleg het gebruik van combinatiepreparaten bij een nieuwe diagnose van T2D te stimuleren.

Besluit

De update van de ADA/EASD-consensus over glucose-verlagende therapie in T2D is eigenlijk een verfijnde versie van de vorige editie. Voor de GLP1-RA is er uitbreiding naar diabetespatiënten in primaire preventie maar met een hoog cardiovasculair risico. Voor de SGLT2i zijn er meer concrete aanbevelingen omtrent hartfalen en chronisch nierlijden, alsook meer duidelijkheid omtrent het risico op amputatie.

Het implementeren van deze aangepaste consensus in België is grotendeels mogelijk, maar toch zijn we momenteel nog beperkt door een aantal terugbetalingscriteria: zoals BMI ≥ 30 kg/m² én HbA1c $\geq 7.5\%$ voor GLP1-RA, eGFR ≥ 60 mL/min voor SGLT2i én HbA1c tussen 7-9%. Voor SGLT2i is het wachten op uitbreiding van de medische indicaties (vb. nierlijden, hartfalen).

Het blijft belangrijk om deze consensus te vertalen naar de individuele patiënt. Hulpmiddelen die kunnen gebruikt worden zijn de EASD e-learning modules (via www.easd-elearning.org) en de T2D helper app (T2D helper via Google Play of iStore), die beide gratis ter beschikking zijn.

Tabel: Wijzigingen in de aanbevelingen van de huidige consensus

In de vorige versie van de aanbevelingen was doorgemaakt cardiovasculair lijden een dwingende indicatie voor het gebruik van GLP1-RA of SGLT2i. Nu wordt het volgende gesuggereerd:

Algemene aanbevelingen:

- Bij hoog risico personen met T2D moet het gebruik van GLP1-RA of SGLT2i met als doel het verminderen van MACE, hHF, CV sterfte of progressie van chronisch nierlijden overwogen worden onafhankelijk van het baseline HbA1c of het geïndividualiseerde HbA1c target.
- Zorgverleners moeten bij een nieuwe diagnose van T2D samen met de patiënt meteen de optie van combinatietherapie bespreken.

Aanbevelingen omtrent gebruik van GLP1-RA:

- Patiënten met T2D en doorgemaakt atherosclerotisch CV lijden (zoals myocardinfarct, ischemische beroerte, onstabiele angor met ECG veranderingen, myocardische bij beeldvorming of bij stresstest, of revascularisatie van de coronaire, carotis of perifere bloedvaten) hebben het hoogste risico op een MACE. De grootste evidentie om bij deze patiënten een MACE te vermijden is het gebruik van een GLP1-RA.
- Het gebruik van GLP1-RA kan ook overwogen worden bij personen met T2D zonder doorgemaakt hartlijden, maar met indicatoren van een hoog risico, zoals patiënten

van minstens 55 jaar met een stenose van >50% thv de coronairen, carotis of perifere arteries, linker ventrikel hypertrofie, een eGFR <60 mL/min of albuminurie.

Aanbevelingen omtrent gebruik van SGLT2i:

- Voor patiënten met of zonder atherosclerotisch hartlijden, maar met HFrEF (EF <45%) of chronisch nierlijden (eGFR 30 tot ≤60 mL/min of UACR >30 mg/g, en zeker UACR >300 mg/g) is er de grootste evidentie om een SGLT2i te gebruiken.
- SGLT2i zijn aanbevolen bij patiënten met T2D en hartfalen, in het bijzonder bij HFrEF, met als doel het reduceren van hHF, MACE en CV sterfte.
- SGLT2i zijn aanbevolen bij patiënten met T2D met chronisch nierlijden met als doel de progressie van chronisch nierlijden, hHF, MACE en CV sterfte te verminderen.
- Patiënten met voetwonden en een hoog risico op amputatie mogen alleen behandeld worden met SGLT2i na zorgvuldig en gedeelde evaluatie van de risico's en voordelen. Goede uitleg rond voetverzorging en maatregelen ter preventie van amputaties wordt gegeven.

Referenties

1. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018;61:2461-2498
2. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 update to: management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of diabetes (EASD). *Diabetologia* 2020;63:221-228
3. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-322
4. Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-1844
5. Holman RR, Bethel MA, Mentz, RJ, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:1228-1239
6. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1519-29
7. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:121-130
8. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-2128
9. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-657
10. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-357
11. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of

major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019;139:2022-2031

12. Kato ET, Silverman MG, Mosenson O, et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019;139:2528-2536

13. Figtree GA, Rådholm K, Barrett TD, et al. Effects of canagliflozin on heart failure outcomes associated with preserved and reduced ejection fraction in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019;139:2591-2593

14. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008

15. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-2306

16. Mahaffey KW, Jardine MJ, Bompont S, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease in primary and secondary cardiovascular prevention groups. *Circulation* 2019;140:739-750

17. Matthews DR, Paldánus PM, Proot P, et al. Glycemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2019;394:1519-1529