

Afgiftekantoor:  
8500 Kortrijk 1, 2e Afd.

Bijlage aan de „Folia Pharmacotherapeutica”  
Volume 35 - Nummer 11 - november 2008

# CONSENSUS VERGADERING

29 mei 2008

**Het doelmatig gebruik  
van insulines,  
als monotherapie of als  
combinatietherapie met  
orale antidiabetica, bij de  
behandeling van diabetes**

**RIJKSINSTITUUT VOOR ZIEKTE- EN INVALIDITEITSVERZEKERING  
COMITE VOOR DE EVALUATIE VAN DE MEDISCHE PRAKTIJK INZAKE GENEESMIDDELEN**

***Promotor:***

Mevrouw L. ONKELINX, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

en

Het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen

*Voorzitter:* M. VERMEYLEN

*Vice-Voorzitter:* G. VERPOOTEN

*Secretaris:* H. BEYERS

*Leden:* M. BAUVAL, G. BEUKEN, J. BOCKAERT, S. BOULANGER, A. BOURDA, M. BOUTSEN, D. BROECKX, P. CHEVALIER, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, Ch. de GALOCSY, J. DE HOON, M. DE ROECK, Ph. EHLINGER, J. GERARD, F. JACOBS, P. LACOR, A. LECROART, E. MACKEN, H. PROESMANS, F. PROFILI, G. PUTZEYS, J.-Y. REGINSTER, G. SCHRAEPEN, W. SCHROOYEN, N. SCHUHMANN, C. SMETS, F. SUMKAY, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, P. VAN DURME, P. VAN HOORDE, B. VAN ROMPAEY, J. VOISEY, D. ZAMUROVIC.

***Organisatiecomité:***

*Voorzitter:* P. CHEVALIER

*Secretaris:* H. BEYERS (RIZIV)

*Deskundigen:* B. JANDRAIN, F. NOBELS

*Vertegenwoordigers bibliografiegroep:* D. BOUDRY, K. D'HOLLANDER, M. VAN DRIEL

*Vertegenwoordigers jury :* I. LEUNCKENS, B. RENNEBOOG

*Leden CEG:* H. PROESMANS, F. SUMKAY, G. VERPOOTEN, J. VOISEY

*RIZIV:* A. DE SWAEF

***Bibliografiegroep***

Project Farmaka

***Praktische voorbereiding***

H. BEYERS en D. VAN DEN BERGH, Beheerseenheid Farmaceutisch Beleid, Dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

Verantwoordelijke uitgever: J. DE COCK, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel

Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering  
Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen

CONSENSUSVERGADERING

**HET DOELMATIG GEBRUIK  
VAN INSULINES, ALS MONOTHERAPIE  
OF ALS COMBINATIETHERAPIE MET  
ORALE ANTIDIABETICA, BIJ DE  
BEHANDELING VAN DIABETES**

**JURYRAPPORT**

Brussel, 29 mei 2008



## I. VOORWOORD

Op donderdag 29 mei 2008 werd door het Belgisch Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV) een consensusvergadering over het gebruik van geneesmiddelen georganiseerd. Het onderwerp was “Het doelmatig gebruik van insulines, als monotherapie of als combinatietherapie met orale antidiabetica, bij de behandeling van diabetes”.

Het behoort tot de opdracht van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen om dergelijke consensusvergaderingen tweemaal per jaar te organiseren. De consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector te evalueren en om aanbevelingen te formuleren ten behoeve van alle voorschrijvende artsen. Deze consensusvergadering is de negentiende van een reeks.

Het RIZIV organiseert die consensusvergaderingen volgens een bepaalde methodologie. Een multidisciplinaire jury stelt de richtlijnen op als antwoord op gestelde vragen. Hierbij baseert de jury zich enerzijds op een uitgebreid literatuuroverzicht gemaakt door een onafhankelijke bibliografiegroep. Alle relevante systematische reviews en meta-analyses werden getoetst op methodologische kwaliteit in twee stappen. Minimale criteria, zoals systematische zoekstrategie, vermelding van bronnen en gebruik van gerandomiseerde studies, fungeerden als filter. De weerhouden studies werden gescoord op methodologische kwaliteit op basis van bestaande criteria.

Anderzijds was er een openbare voorstelling van rapporten van deskundigen, die de beschikbare kennis samenvatte, gevolgd door een democratisch debat waarin elke deelnemer (jury en publiek) de gelegenheid had zijn standpunt samen te vatten.

De hiernavolgende tekst is de weergave van de besluiten van een multidisciplinaire onafhankelijke jury (**korte tekst**). Deze tekst geeft dus niet noodzakelijk het standpunt weer van de inrichter van de consensusconferentie, in casu het RIZIV of het Ministerie van Sociale Zaken.

De **volledige (lange) tekst** van de besluiten, het literatuuroverzicht en de teksten van de deskundigen kunnen worden aangevraagd bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (faxnr. (02) 739 77 11, e-mail [consensus@riziv.fgov.be](mailto:consensus@riziv.fgov.be)). De lange tekst kan ook worden geconsulteerd op de RIZIV-website ([www.riziv.fgov.be](http://www.riziv.fgov.be): “Geneesmiddelen en andere...” – “wetenschappelijke informatie” – “consensusvergaderingen”).

## II. LIJST VAN GEBRUIKTE AFKORTINGEN

ABD	Association Belge du Diabète
BMI	Body Mass Index
CV	Cardiovasculaire
DDD	Defined Daily Dose
dL	Deciliter
HbA1c	Geglycosyleerd hemoglobine
HDL	High Density Lipoproteins
LDL	Low Density Lipoproteins
mg	Milligram
mm Hg	Millimeter kwikdruk
OAD	Orale Antidiabetica
RCT	Randomized Controlled Trial

## III. NIVEAUS VAN BEWIJSKRACHT, TOEGEKEND AAN CONCLUSIES: GRADE

- **High quality of evidence**  
Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT van uitstekende methodologische kwaliteit en dat de bevindingen consistent zijn over meerdere studies.
- **Moderate quality of evidence**  
betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT met ernstige methodologische tekortkomingen (serious limitations) of dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.
- **Low quality of evidence**  
betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT met zeer ernstige methodologische tekortkomingen (very serious limitations) of dat een conclusie gebaseerd is op RCT met ernstige methodologische tekortkomingen (serious limitations) en dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

## IV. SAMENSTELLING VAN DE JURY

### *Vertegenwoordigers van de artsen*

Reinier Hueting (huisarts)

Ivan Leunckens (huisarts) Voorzitter

Elide Montesi (huisarts)

Benoît Renneboog (specialist) Vice-voorzitter

Emmanuel Samyn (huisarts)

Jos Tits (specialist)

### *Vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen*

Heidi Goethals

Els De Baerdemaeker

### *Vertegenwoordigers van de apothekers*

Isabelle De Wulf

Chantal Leirs

### *Vertegenwoordigers van de paramedici*

Ingrid Luyckx

Dominique Antoine

### *Vertegenwoordiger van het publiek*

Stijn Deceukelier

### *Secretariaat tijdens de juryvergaderingen*

Johan De Haes (RIZIV)

André De Swaef (RIZIV)



## V. BESLUITEN

De jury komt, na studie van het literatuuroverzicht, het aanhoren van de uiteenzettingen van de deskundigen op de consensusvergadering van 29 mei 2008 en na beraadslaging, tot de volgende besluiten.

### 1. VASTSTELLINGEN

Deze negentiende consensusvergadering betreft: “Het doelmatige gebruik van insulines, als monotherapie of als combinatietherapie met orale antidiabetica, bij de behandeling van diabetes”.

De opdracht luidt de doelmatigheid, de veiligheid en de gebruiksvriendelijkheid van de verschillende schema's voor insulinebehandelingen in geval van type 1 diabetes en vooral type 2 diabetes, voor de patiënt en de zorgverleners, te preciseren. Voor type 2 diabetes wordt ook gevraagd na te gaan hoe een insulinebehandeling in de therapeutische strategie kan ingepast worden. Noch de behandeling van diabetes bij kinderen, noch de behandeling van zwangerschapsdiabetes noch de perorale behandeling ‘zonder nood aan insuline’ van diabetes type 2 komt aan bod.

Het staat vast dat de prevalentie van diabetes overal zeer snel toeneemt.

AANTAL DIABETICI (op wereldniveau, volgens Dr. Daubresse, voorzitter ABD)		
Jaar	type 1	type 2
1994	11.000.000	99.000.000
2000	18.000.000	160.000.000
2000: prognose 2010	24.000.000	215.000.000
2007	246.000.000	

Deze toename stelt men zeer duidelijk vast op wereldniveau en vooral in ontwikkelingslanden. In sommige gemeenschappen (bvb Noord-Amerikanen van zwarte of Spaanse afkomst) stelt men een prevalentie vast van 10% en zelfs meer.

Voor België bestaan geen exacte cijfers: het aantal diabetici varieert, naargelang de bron, tussen 300.000 en 500.000. Men neemt aan dat 1 Belg op 20 aan diabetes lijdt. Voor elke gekende type 2-diabeticus zou er één ongediagnosticeerde zijn!

Uit de Farmanetgegevens van 2006 blijkt dat in België:

- in totaal 436.530 patiënten een behandeling kregen met antidiabetica (orale antidiabetica (OAD) en/of insulines).
- Meer dan 114.000 personen een terugbetaling kregen voor een of meerdere insulinebehandelingen.
- (In meer dan de helft van de gevallen ging het om insuline-analogen die de gemeenschap veel meer kosten.)
- 53.196 van die 114.000 patiënten tegelijkertijd een behandeling met orale antidiabetica genoten.

Naast vroegtijdige opsporing van diabetes is preventie van op jonge leeftijd belangrijk. In Finland werd aangetoond dat gezonde voeding en voldoende lichaamsbeweging preventief kunnen werken.

Eens de diagnose gesteld, dient de gezondheidszorg deze patiënten adequaat te kunnen behandelen. De jury hoopt dat de op stapel staande zorgtrajecten de zorgen voor type 2 diabetici kunnen optimaliseren.

Adequate diabeteszorg betekent uiteraard een globale aanpak van de diabetespatiënt. Een optimale behandeling van type 2 diabetes omvat een aanpak van alle cardiale en metabole risicofactoren.

De streefwaarden zijn momenteel:

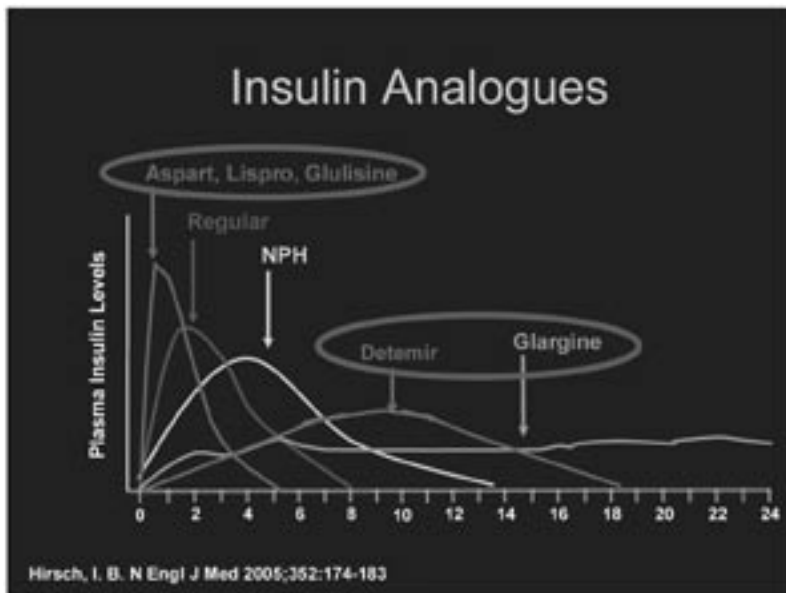
Bloeddruk	130/80 mm Hg
Totaal cholesterol	< 190 mg/dL
HDL cholesterol	> 40 mg/dL voor mannen > 50 mg/dL voor vrouwen
LDL cholesterol	< 100 mg/dL in primaire preventie < 70 mg/dL in geval van bewezen CV ziekte
Triglyceriden	< 150 mg/dL

Bron: Diabetes Care 2008 31: S107-S108.

Advies en hulp rond evenwichtige voeding, rookstop en voldoende lichaamsbeweging blijven altijd essentieel.

De bestaande insulines verschillen in werkingsprofiel en in kostprijs:

1. Werkingsprofiel (uiteraard zijn er inter-individuele variaties)



2. Kost per DDD van de verschillende insulines

<b>Werkzaam bestanddeel</b>	<b>Kost/DDD</b>
Humane insuline (snel werkend)	1,00 €
Insuline lispro (snel werkend)	1,10 €
Insuline aspartaat (snel werkend)	1,10 €
Humane insuline (intermediair werkend)	1,00 €
Humane insuline (combinatie van snel en intermediair werkende)	1,01 €
Insuline lispro (combinatie van snel en intermediair werkende)	1,09 €
Insuline aspartaat (combinatie van snel en intermediair werkende)	1,09 €
Insuline glargine	1,78 €
Insuline detemir	1,80 €

## 2. ANTWOORDEN OP DE VRAGEN

### 1. TYPE 1 DIABETES

#### *1.1. Welke insulineschemata / insulines heeft men nodig voor de behandeling van type 1 diabetes?*

De jury sluit zich aan bij het voorstel van de deskundige tot intensieve behandeling.

- Subcutane insulinebehandeling met insulinepen onder vorm van een basaal-bolusschema of met een insulinepomp.
- Tenminste 4 maal daags meting van de glykemie door de patiënt.
- Insulinedosisaanpassing door de patiënt in relatie tot de te verwachten inname van voeding en lichaamsinspanning en de gemeten glykemieën.

De jury is zich bewust van het feit dat diabetes type 1 een psychosociaal sterk belastende aandoening is voor patiënten.

De jury stelt vast dat er, op basis van RCT's en meta-analysen, tussen humane insuline en insuline-analogen geen verschil van effect op het HbA1c is en dat de keuze dient gemaakt te worden in functie van andere beschouwingen zoals levenskwaliteit, compliance, ...

De jury pleit voor de grootst mogelijke flexibiliteit in de keuze tussen humane en analoge insuline (volgens de voorkeur en het profiel van de patiënt).

De jury stelt voor – om nachtelijke hypoglykemie te voorkomen, omwille van het werkingsprofiel, de geringere variabiliteit en het gebruikscomfort (de mogelijkheid van één in plaats van twee injecties) – in veel gevallen langwerkende insuline-analogen te gebruiken en wat de kortwerkende betreft de keuze vrij te laten tussen humane en analoge insulines, rekening houdend met nachtelijke en interprandiale hypoglykemie, het gebruik van tussenmaaltijden en het comfort van de patiënt (inspuiten vlak voor de maaltijd).

## **1.2. Welke randvoorwaarden zijn nodig voor de implementatie hiervan?**

De jury meent dat de uitbouw van ‘diabetes type 1-zorg’ momenteel in België zeer goed is: diabetesconventiecentra, ter beschikking stellen van glucometers en strookjes, door de verplichte verzekering voor 100% vergoede insulines, ....

De jury is akkoord met de volgende voorstellen van de expert:

- Regelmatige visites in het diabetesconventiecentrum.
- Inhoudelijke en psychologische ondersteuning door een multidisciplinair team (diabetoloog, diabeteseducator, diëtiste, psycholoog, sociaal verpleegkundige, huisarts, apotheker, podoloog).
- Frequente telefonische contacten met leden van dit team zo nodig.
- 3- tot 6-maandelijkse bepaling van de HbA1c concentratie met feedback naar de patiënt.

De jury meent dat de huisarts deel moet uitmaken van het multidisciplinaire team dat inhoudelijke en psychologische ondersteuning biedt. Hij/zij dient dan ook door de diabetoloog en de andere leden van het team betrokken te worden bij de behandeling en op de hoogte gehouden te worden van de toestand van zijn patiënt. (kent de patiënt vaak ‘zeer goed’, kent de familiale en sociale situatie, heeft zicht op compliance, .... )

## **2. TYPE 2 DIABETES, ONVOLDOENDE ONDER CONTROLE MET MAXIMAAL TOLEREERBARE DOSIS ORALE ANTIDIABETICA**

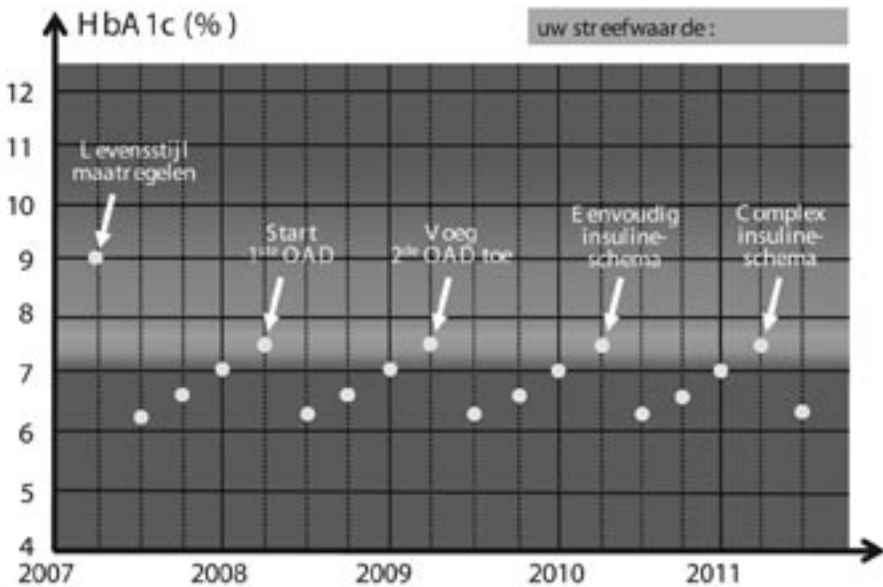
### **2.1. Insuline**

#### **2.1.1. Verdient opstarten van insuline of toevoegen van een derde oraal antidiabeticum de voorkeur?**

De jury kiest

- in het kader van een step-upaanpak (zie onderstaande tabel) met als doel een HbA1c <7 % te bereiken,
- omdat er geen significant verschil werd aangetoond in bereikte HbA1c waarden tussen beide strategieën,
- gezien de neveneffecten en de hogere kost per DDD van glitazones,
- ondanks een toename van het risico op hypoglykemie (globaal en nachtelijk), voor het toevoegen van insuline aan 2 orale antidiabetica (OAD).

Tabel: Step-upaanpak diabetes type 2.



### 2.1.2 Wat zijn de voor- en nadelen van de verschillende schemata om insuline op te starten?

Vier schemata werden in de literatuur teruggevonden:

Schema 1: **Bifasische**-insulineschema versus **prandiale**-insulineschema: Bifasisch insuline aspartaat 30/70 tweemaal daags versus insuline aspartaat driemaal daags.

Schema 2: **Bifasische**-insulineschema versus **basale**-insulineschema: bifasisch insuline versus glargine/detemir.

Schema 3: **Prandiale**-insulineschema versus **basale**-insulineschema.

Schema 4: Toedienen van een **basaal** insuline 1 maal per dag, hierbij werd nagekeken of er een betekenisvol verschil is tussen de toediening 's ochtends of 's avonds.

Volgende tabel geeft een samenvatting van de verschillen. Zij tracht enkel de studiegegevens te verduidelijken en heeft uiteraard geen wetenschappelijke waarde, gezien de verschillende schema's niet "head-to-head" vergeleken werden in één studie.

Daling HbA1c	bifasisch	=	prandiaal	>>	basaalochtend	>	basaalavond
Hypoglykemie	bifasisch	=	prandiaal	>	basaalochtend	=	basaalavond
Nachtelijke hypo's	geen significante verschillen of beschikbare gegevens						
Ernstige hypo's	geen significante verschillen of te weinig beschikbare gegevens						
Gewichtstoename	basaalochtend	=	basaalavond	<	bifasisch	<	prandiaal

De jury meent dat

- er individueel, geval per geval, bekeken moet worden wat het beste schema is.
- er omwille van het comfort van de patiënt best gestart wordt met een basaal-schema met één injectie (tenzij de diabetes reeds te zeer ontregeld is) volgens de "Fix Fasting First" strategie, waarbij men geforceerd een langwerkend insuline optitreert en een nuchtere glykemie van 100 tot 125 mg/dL nastreeft om een HbA1c te bereiken van 7 à 7,5 %.
- dit perfect kan worden toegepast door de huisarts in de eerste lijn.

### **Wat zijn hierbij de voor- en nadelen van insuline-analogen versus humane insuline?**

Aangezien de beschikbare wetenschappelijke evidentie geen verschil aantoont in het effect op HbA1c tussen humane insuline en insuline-analogen en gelet op het feit dat insuline-analogen duurder zijn dan humane insuline, opteert de jury om in een eerste fase humane insuline te gebruiken.

Dit neemt niet weg dat de jury zich bewust is van een verschil in nevenwerkingen tussen beide types (enkele symptomatische hypoglykemieën minder per jaar met insuline-analogen) en van het feit dat voor bepaalde patiëntengroepen het aangewezen is om met insuline-analogen te beginnen omwille van hun psychosociale context.

#### Snelle analogen hebben zin

- als de postprandiale glykemiepiek met humane insulines onvoldoende opgevangen wordt,
- of als de levensstijl van de patiënt meer flexibiliteit vraagt dan mogelijk met humane snelle insulines omwille van hun te langdurige werking t.o.v. postprandiale glykemiepiek.

Trage analogen hebben voordeel omwille van het kunnen injecteren op gelijk welk tijdstip van de dag en indien de patiënt problemen heeft met optimaliseren van de nuchtere glykemie omwille van een gereduceerd risico op nachtelijke hypoglykemies bij geforceerde titratie.

### **Heeft het zin om de orale antidiabetica verder te zetten bij het opstarten van insuline?**

Gezien zowel de bestaande guidelines, als het voorliggende literatuuronderzoek als de kostenanalyse de voorkeur voor een “step-up” schema bevestigen

1. orale antidiabetica
2. orale antidiabetica + insuline
3. orale antidiabetica (zeker metformine) + multipole injecties

vindt de jury het zinvol (tijdelijk) orale antidiabetica verder te zetten bij het opstarten van insuline.

#### **2.1.3. Welke randvoorwaarden zijn nodig voor de implementatie hiervan ?**

De jury meent dat een diabetespatiënt recht heeft op een traject van zorg volgens het subsidiariteitsprincipe met voldoende kennis van zaken bij de betrokken zorgverleners en dat er momenteel - ondanks het bestaan van lokale initiatieven (met veel inzet van lokale actoren) – nood is aan

- structurele ondersteuning met coördinatie en educatie en met kwaliteitsevaluatie van de werking (met een coördinator en met diabeteseducatoren).
- opleiding en methodologie tot implementatie van de huidige aanbevelingen voor goede medische praktijkvoering bij de verschillende hulpverleners.
- verbeteren van het kennisniveau en het ‘empowerment’ van patiënten.
- educatie van de patiënt, in de eerste lijn, vanaf het moment van diagnose.
- zelfcontrolemateriaal (en ter beschikking stellen ervan) minstens vanaf het ogenblik dat het gebruik van insuline overwogen wordt.
- goede begeleiding (coaching) van de eerste lijn van uit de tweede lijn. ‘Teach the teacher’
- regionale taakafspraken (met een coördinator en diabeteseducatoren).
- multidisciplinaire aanpak, waarin patiënt en ‘huisarts met Globaal Medisch Dossier’ centraal staan.



## 2.2. Exenatide

### 2.2.1. Kan exenatide als alternatief voorgesteld worden voor insulineopstart?

De jury stelt vast dat:

- Op HbA1c toevoegen van exenatide geen voordeel biedt t.o.v. insuline opstarten.
- Het werkingsmechanisme van exenatide pas vrij recent ontdekt is.
- Onschadelijkheid op lange termijn niet aangetoond is.
- Enkel effecten op korte termijn bekend zijn.
- Effecten op diabetesverwikkelingen op lange termijn nog te bestuderen zijn.
- Harde eindpunten op mortaliteit uiteraard nog niet gekend zijn.
- 2 injecties per dag nodig zijn (aanvaardbaar voor patiënt? even grote of grotere drempel als voor opstarten 1 injectie insuline?).
- Een hoge prijs per DDD (met minder omkadering en nood aan zelfcontrole-materiaal).
- Uiteindelijk toch insuline nodig wordt indien het therapiedoel niet bereikt wordt!

De jury komt tot het besluit dat exenatide een beperkte plaats kan hebben als add-on bij (zeer) obese patiënten als 2 OAD (metformine en sulfonylureumderivaten) onvoldoende zijn en indien het HbA1c niet hoger ligt dan 9%.

### 2.2.2. Kan insuline of exenatide opgestart worden in de eerste lijn?

De jury antwoordt hierop dat, gezien het relatief grote aantal patiënten dat momenteel pas na lang aarzelen op insuline geplaatst wordt als de metabole controle al fors ontspoord is,

- het opstarten van insuline door de huisarts wenselijk is
- en het opstarten van exenatide mogelijk moet zijn.

### Welke randvoorwaarden zijn nodig voor de implementatie hiervan?

De jury verwijst hiervoor naar punt 2.1.3.: de randvoorwaarden bij het opstarten van insuline, met dit verschil dat zelfcontrole en optitreren bij het gebruik van exenatide niet noodzakelijk zijn.

Daarenboven meent de jury dat de terugbetalingsvoorwaarden voor exenatide dienen aangepast te worden aan de realistische klinische situaties. D.w.z.:

- niet vergoeden indien HbA1c  $\geq 9,0$  %
- de vergoeding niet verlengen indien na een therapie van één jaar HbA1c  $\geq 7,5$ %

### **3. TYPE 2 DIABETES, ONVOLDOENDE ONDER CONTROLE MET ÉÉN INSULINE-INJECTIE IN COMBINATIE MET ORALE ANTIDIABETICA?**

#### **3.1. Hoe bouwt men best verder op de ingestelde behandeling : welk insulineschema/ insulines nodig?**

##### **3.1.1. Moet therapie met OAD's worden verdergezet bij uitbouw van de insuliner therapie ?**

Metformine is het enige goed bestudeerd OAD dat geen gewichtstoename veroorzaakt. Behouden ervan bij diabetici met overgewicht lijkt dan ook logisch. Sulfonylurea worden afgebouwd en vaak gestopt bij overstap naar een multiple injectieschema.

##### **3.1.2. Welk soort insuline geniet de voorkeur; humaan of analoog?**

##### **3.1.3. Welk schema geniet de voorkeur?**

De jury stelt vast dat er weinig evidentie bestaat en sluit zich aan bij het voorstel van de deskundige.

→ In een eerste stap zou, om het risico op hypoglykemie te beperken, de langwerkende humane NPH insuline kunnen vervangen worden door een langwerkend insuline-analoog, met behoud van de OAD's.

→ Als dit onvoldoende effectief zou blijken, bieden zich verschillende mogelijkheden aan:

- Ofwel het langwerkende insuline-analoog vervangen door 2 injecties met een bifasisch humane-insulinemengsel. Metformine wordt best behouden. Sulfonylurea en gliniden worden best gestopt gezien ze insulinesecretie bevorderen en dit wellicht nog weinig zal lukken.
- Ofwel het langwerkende insuline-analoog behouden en een kortwerkende insuline toevoegen voor de maaltijd die het meest glykemieverhogend is.

→ Indien ook dit onvoldoende blijkt zijn er weer verschillende mogelijkheden:

- Ofwel overschakelen naar 2 injecties met een mengsel van bifasische insuline-analogen, waardoor het HbA1c niet significant zal verbeteren, maar er wel minder postprandiale hyperglykemies en nachtelijke hypoglykemies zullen optreden.
- Ofwel overschakelen naar 3 injecties met mengsels van bifasische insuline-analogen. Overschakelen van 1 of 2 injecties naar 3 geeft een duidelijke verbetering van HbA1c.

→ Tenslotte, gezien de meer en meer toenemende insulinopenie, overschakelen naar een basaal-prandiaal schema zoals gebruikt bij diabetes type 1 patiënten.

De analoge insulines, vooral de langwerkende, zijn beduidend duurder en daarom niet noodzakelijk de eerste keuze.

Dit stapsgewijze schema dringt zich niet op en patiëntgebonden factoren zijn meebepalend voor de keuze die men zal maken:

- de graad van glykemiecontrole
- de leeftijd en de duur van de diabetes
- de graad van insulineresistentie en insulinesecretievermindering
- de BMI
- geassocieerde pathologie
- de mogelijkheid om een of ander schema in de praktijk toe te passen
- enz.

### ***3.2. Welke randvoorwaarden zijn nodig voor de implementatie hiervan?***

De jury komt tot het besluit dat, gezien de noodzaak van meer en meer complexe insulineschemata, dit best gebeurt op het niveau van de diabetesconventiecentra, uiteraard in 'shared care' met de eerste lijn. Deze centra zijn goed uitgebouwd en zijn nodig niet alleen voor specialistische zorg van type 1 diabetespatiënten, maar ook van type 2 diabetespatiënten met complexe insulineschemata en/of belangrijke morbiditeit, (en ook van zwangerschapsdiabetes en zeldzame secundaire vormen van diabetes).

De terugbetalingcriteria van insuline moeten flexibiliteit van insulinegebruik mogelijk maken. In dat gevorderd stadium van de diabetes en op dat niveau van zorgen (in de diabetesconventiecentra, met de garantie dat de insuline deskundig gebruikt zal worden) worden bepaalde bestaande drempels om insulines voor te schrijven best aangepast. Bij het bepalen van terugbetalingcriteria van glucoseverlagende medicatie moet, naast wetenschappelijke en economische argumenten, ook rekening gehouden worden met organisatorische aspecten en met het comfort van de patiënt.

### 3. ALGEMEEN BESLUIT

- De jury benadrukt - zoals blijkt uit de literatuurstudie en alle bestaande internationale richtlijnen - dat, naast de voorgestelde schemata en producten, de insulinebehandeling steeds deel uitmaakt van een 'totaalpakket' waarvan beheersen van globaal cardio-metabole risico, educatie, voedingsadvies en training van vaardigheden integraal deel uitmaken.
- Ten gevolge hiervan dringt een multidisciplinaire aanpak zich op: huisarts, diabetoloog, diabeteseducator, verpleegkundige, diëtist, psycholoog, sociaal verpleegkundige, apotheker, podoloog, ... hebben elk een specifieke taak bij de begeleiding van diabetespatiënten.
- Elke diabetespatiënt heeft ook een individuele aanpak nodig, rekening houdend met zijn psychosociale situatie, zijn mogelijkheden, zijn levensomstandigheden, ...
- Als streefdoel voor de behandeling wordt voor elke patiënt de 'treat-to-targetstrategie' vooropgesteld. Momenteel is de meest geaccepteerde 'target' een HbA1c < 7,0 %.
- Om dit te bereiken is
  - voor type 1 diabetes
    1. een intensieve behandeling volgens een basaal-prandiaal schema, aangepast aan het individu, de gouden standaard.
    2. wordt intensieve behandeling optimaal opgestart onmiddellijk bij het stellen van de diagnose.
    3. moet de keuze van insuline gemaakt worden in functie van de individuele behoeften van de patiënt.
  - voor type 2 diabetes een step-upaanpak de richtsnoer:
    1. dieet, e.a. hygiënische maatregelen zoals lichaamsbeweging blijven steeds essentieel,
    2. toevoegen van één OAD, (meestal metformine)
    3. toevoegen van een tweede OAD,
    4. toevoegen van 1 insuline-injectie met een langwerkend humaan insuline aan de combinatie van metformine en een sulfonylureum,
    5. eventueel overschakelen naar een insuline-analoog,
    6. meerdere injecties en metformine zo lang mogelijk behouden (zeker) bij zwaarlijvige diabetici,
    7. sulfonylurea kunnen weggelaten worden bij het gebruik van schema's met snelwerkende insulines, metformine wordt zo lang mogelijk behouden, (zeker) bij zwaarlijvige diabetici.

- Daarbij moet uiteraard, in het kader van de preventie van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, de comorbiditeit worden aangepakt: roken, verkeerde eetgewoonten, overgewicht, hypertensie, hyperlipidemie, ... .
- De jury pleit ervoor dat locoregionaal overleg georganiseerd wordt tussen alle betrokken actoren om regionale afspraken te maken betreffende het optimaliseren van de zorg voor diabetes, en dan vooral type 2-patiënten.
- Tevens wil de jury aandringen bij de bevoegde overheid om een aantal elementen, noodzakelijk voor optimale diabeteszorg, financieel mogelijk te maken. De jury denkt hierbij aan een budget voor
  - de diabeteseducatie en de opleiding van educatoren,
  - de uitbreiding van de mogelijkheid van meer frequente raadpleging van diëtisten voor alle diabetici,
  - de terbeschikkingstelling van zelfcontrolemateriaal voor diabetes type 2 in een vroeg genoeg stadium, (zeker vanaf het toevoegen van een tweede OAD),
  - ruimere terugbetalingsvoorwaarden van bepaalde insulines.

<b>1.Type 1 diabetes</b>		<b>Randvoorwaarden?</b>
<p>1.1. Welke insulineschemata heeft men nodig voor de behandeling van type 1 diabetes?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Basaal-bolusschema <ul style="list-style-type: none"> <li>o insulinepen</li> <li>o (insulinepomp)</li> </ul> </li> <li>• Insulinedosisaanpassing (door patiënt) in relatie tot <ul style="list-style-type: none"> <li>o inname voeding</li> <li>o lichaamsinspanning</li> <li>o glykemieën</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• diabetesconventiecentra</li> <li>• multidisciplinair team <ul style="list-style-type: none"> <li>o huisarts,</li> <li>o diabetoloog,</li> <li>o diabeteseducator,</li> <li>o diëtiste,</li> <li>o psycholoog,</li> <li>o sociaal verpleegkundige,</li> <li>o apotheker,</li> <li>o podoloog.</li> </ul> </li> <li>• telefonische contacten met teamleden</li> <li>• 4 x /dag glykemie</li> <li>• 1 x /3 tot 6 maanden HbA1c</li> </ul>
<p>1.2. Welke insulines heeft men nodig voor de behandeling van type 1 diabetes?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Langwerkende: insuline-analogen (meestal)</li> <li>• Kortwerkende: vrije keuze humane / analoge</li> </ul>	

<b>2.Type 2 diabetes, onvoldoende onder controle met maximaal tolereerbare dosis orale antidiabetica</b>	
<b>2.1. Insuline</b>	
<b>Randvoorwaarden?</b>	
<p>2.1.1. Verdient opstarten van insuline of toevoegen van een derde oraal antidiabeticum de voorkeur?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• insuline &gt;&gt; OAD</li> </ul>
<p>2.1.2. Wat zijn de voor- en nadelen van de verschillende schemata om insuline op te starten?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>basalschema met één injectie</b> (tenzij te erg ontregel(d): praktische haalbaarheid! door huisarts!</li> </ul>
<p>Wat zijn hierbij de voor- en nadelen van insuline-analogen versus humane insuline?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>in eerste fase humane</b></li> <li>• geen verschil op HbA1c</li> <li>• analogen duurder</li> <li>• voordeel insuline-analogen: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. enkele symptomatische hypoglykemieën minder / jaar</li> <li>2. psychosociale verschillen <ul style="list-style-type: none"> <li>• snelle analogen : <ul style="list-style-type: none"> <li>o beter opvangen postprandiale glykemiepiek</li> <li>o meer flexibiliteit i.v.m. levensstijl patiënt</li> </ul> </li> <li>• trage analogen: <ul style="list-style-type: none"> <li>o injecteren gelijk welk tijdstip</li> <li>o gereduceerd risico op nachtelijke hypo's</li> </ul> </li> </ul> </li> </ol> </li> </ul>
<p>Heeft het zin om de orale antidiabetica verder te zetten bij het opstarten van insuline?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ja, in kader step-opaankpak</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verbeteren kennisniveau &amp; 'empowerment' patiënten</li> <li>• Educatie patiënt, in eerste lijn, vanaf moment diagnose diabetes.</li> <li>• Zelfcontrolemateriaal (en ter beschikking stellen ervan) vanaf overwegen gebruik insuline</li> <li>• Opleiding &amp; implementatie guidelines bij zorgverleners</li> <li>• Coaching van uit de tweede lijn.</li> <li>• Teach the teacher</li> <li>• Regionale taakafspraken met een coördinator.</li> <li>• Kwaliteitsevaluatie.</li> <li>• Huisarts, diabeteseeducator</li> <li>• Structuur om <ul style="list-style-type: none"> <li>o zorg te coördineren,</li> <li>o educatie</li> <li>o werking te evalueren</li> </ul> </li> </ul>

		<b>Randvoorwaarden?</b>
<p><b>2.2. Exenatide</b></p> <p>2.2.1. Kan exenatide als alternatief voorgesteld worden voor insulineopstart?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• geen voordeel op het HbA1c</li> <li>• effecten en veiligheid op lange termijn niet gekend</li> <li>• geen harde eindpunten op mortaliteit gekend</li> <li>• 2 injecties per dag (aanvaardbaar voor patiënt? even grote of grotere drempel als voor opstarten 1 injectie insuline)</li> <li>• hoge prijs per DDD (minder zelfcontrolemateriaal en omkadering nodig)</li> <li>• uiteindelijk toch insuline indien therapiedoel niet bereikt</li> <li>• beperkte plaats als add-on (bij 2 OAD's) bij (zeer) obesen indien HbA1c niet &gt; 9 %</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zie hoger randvoorwaarden 2.1. insuline (verschil: zelfcontrole niet noodzakelijk)</li> <li>• Terugbetalingsvoorwaarden exenatide aan te passen <ul style="list-style-type: none"> <li>o niet vergoeden indien HbA1c <math>\geq</math> 9,0 %</li> <li>o niet verlengen indien HbA1c <math>\geq</math> 7,5 % na een therapie van één jaar</li> </ul> </li> </ul>
<p>2.2.2. Kan insuline of exenatide opgestart worden in de eerste lijn?</p>	<p>Ja,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuline: wenselijk (groot aantal patiënten slechts op insuline, na lang aarzelen, als de metabole controle al fors ontspoord is!)</li> <li>• Exenatide: mogelijk maken</li> </ul>	



<b>3.Type 2 diabetes, onvoldoende onder controle met één insuline-injectie in combinatie met orale antidiabetica?</b>		
<b>3.1. Hoe bouwt men best verder op de ingestelde behandeling:</b>		
		<b>Randvoorwaarden?</b>
3.1.1. Moet therapie met OAD's worden verdergezet bij uitbouw van de insulinetherapie?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ja, metformine (zeker bij obesitas) <ul style="list-style-type: none"> <li>o geen gewichtstoename</li> <li>o stimuleren 'glucose verbruik'</li> </ul> </li> <li>• neen, sulfonylurea en glimiden <ul style="list-style-type: none"> <li>o stimuleren insulinesecretie</li> </ul> </li> </ul>	
3.1.2. Welk soort insuline geniet de voorkeur; humaan of analoog?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• weinig evidentie</li> <li>• voorstel expert: <ul style="list-style-type: none"> <li>→ langwerkende humane insuline vervangen door 1. langwerkend insuline analoog + verder OAD's.</li> <li>2. → ofwel 2 injecties met een bifasisch humaan insulinemengsel. <ul style="list-style-type: none"> <li>1 Metformine behouden.</li> <li>2 Sulfonylurea en glimidine stoppen</li> </ul> </li> <li>→ ofwel langwerkende insuline-analoog behouden + kortwerkende insuline voor meest glykemieverhogende maaltijd</li> </ul> </li> </ul>	Zie type 1 <ul style="list-style-type: none"> <li>• diabetesconventiecentra</li> <li>• multidisciplinair team <ul style="list-style-type: none"> <li>o huisarts,</li> <li>o diabetoloog,</li> <li>o diabeteseducator,</li> <li>o diëtiste,</li> <li>o psycholoog,</li> <li>o sociaal verpleegkundige,</li> <li>o apotheker,</li> <li>o podoloog.</li> </ul> </li> </ul>
3.1.3. Welk schema geniet de voorkeur?	<ul style="list-style-type: none"> <li>3. → ofwel 2 injecties mengsels van insuline-analogen (HbA1c zal niet verbeteren, wel minder postprandiale hyperglykemies en minder nachtelijke hypoglykemies)</li> <li>→ ofwel 3 injecties mengsels van insuline-analogen (1 of 2 injecties → 3: duidelijke verbetering HbA1c)</li> <li>4. basaal-prandiaal schema (zoals bij diabetes type 1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• telefonische contacten met teamleden</li> <li>• 4 x /dag glykemie</li> <li>• 1x /3 tot 6 maanden HbA1c</li> <li>+</li> </ul> aangepassen van insuline-terugbetalingcriteria om flexibiliteit mogelijk te maken <ul style="list-style-type: none"> <li>• in dit gevorderd stadium van diabetes,</li> <li>• en op dat niveau van zorgen (diabetesconventiecentra)</li> </ul>

