

Richtlijn GLP1-RA in de eerste lijn

Versie januari 2021

Auteur: J. Beukema Hogewerf, diabetesverpleegkundige,
kwaliteitscoördinator Groninger Huisartsen Coöperatie (GHC).

In samenwerking met:

K. Hoogenberg, endocrinoloog en J. Kraak, Nurse Practitioner Martiniziekenhuis
S. Verhoeven, S.T. Houwelingen, Stichting Langerhans

Inhoud

1. Wat is GLP1-receptor agonisten (GLP1-RA)	3
2. Op incretine gebaseerde therapieën	4
2.1 Incretinetherapie: twee opties	4
2.2 Soorten GLP1-RA en toedieningsvormen	4
2.3 Subcutaan combinatiepreparaat GLP1-RA/insuline.....	5
2.4 Overschakelen van basaal insuline naar combinatiepreparaat	6
3. Voor wie GLP1-RA therapie	7
3.1 Indicatie en vergoeding	7
3.2 Contra-indicaties.....	7
4. Voorlichting/educatie GLP1-RA	8
5. Hoe te starten	9
5.1 Herken de patiënt	9
5.2 Uitleg werking GLP1-RA	9
5.3 Leefstijladvies.....	9
5.4 Glucose verlagende medicatie en hypo's	9
5.5 Zelfcontrole.....	9
5.6 Pen instructie	10
5.7 Recept + ZN-formulier.....	10
5.8 Algemeen Titratieschema GLP1-RA.....	10
5.9 Vervolgcontacten	10
6. Bijzondere situaties	11
6.1 Terug van basaal bolus naar basale insuline+GLP1-RA.....	11
6.2 Toevoegen van insuline aan GLP1-RA	11
6.3 GLP1-RA en onderzoek / operatie.....	11
6.4 GLP1-RA en ziek zijn	11
7. Stoppen met GLP1-RA	12
Bijlage 1. Titratieschema GLP1-RA toevoegen aan bloedglucose verlagende tabletten .	13
Bijlage 2. Titratieschema GLP1-RA toevoegen aan basaal insuline	14
Bijlage 3. Titratieschema combinatiepreparaat GLP1-RA/insuline	15

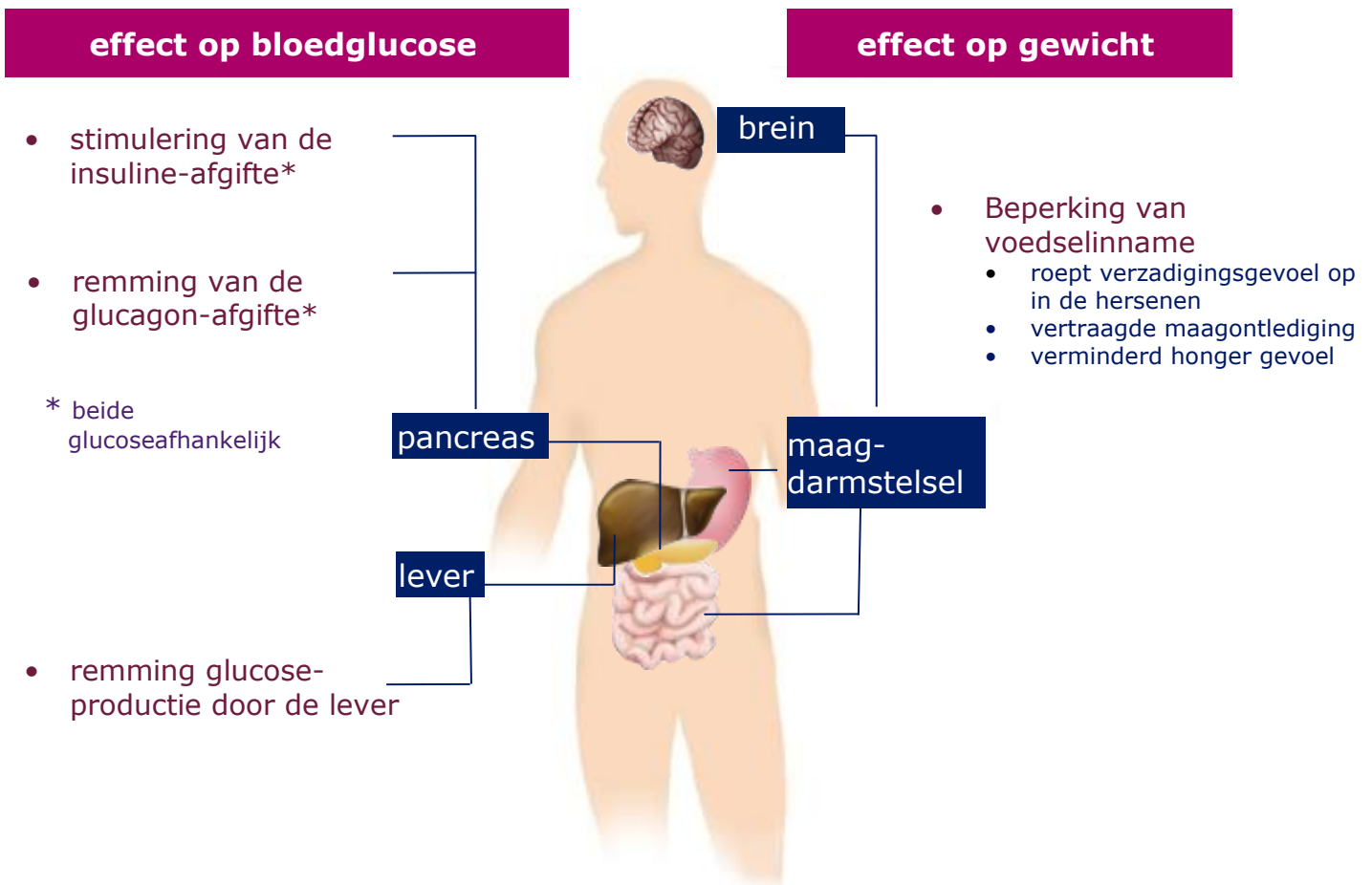
Klik in de inhoudsopgave op de paragraaf die u wilt lezen. Zo gaat u direct naar deze paragraaf.

1. Wat is GLP1-receptor agonisten (GLP1-RA)

GLP1-RA is een darmhormoon dat een rol speelt bij de regulatie van de bloedglucose. Verschillende hormonen hebben invloed op de regulering van de bloedglucose, zoals insuline en incretines. Incretines zijn darmhormonen, waarvan GLP1-RA er één is.

Als er koolhydraten gegeten worden komt er glucose in het bloed en wordt het incretinesysteem geactiveerd. De koolhydraten worden in de darm omgezet naar glucose dat GLP1-RA afgifte uit de darmwand geeft. GLP1-RA stimuleert op zijn beurt de afgifte van insuline (bloedglucose verlagings) en GLP1-RA remt het glucagon waardoor de glucoseproductie door de lever afneemt. Daarnaast vertraagt GLP1-RA de maagontleding, waardoor koolhydraten in het voedsel langzamer in het bloed worden opgenomen en er eerder een verzadigingsgevoel kan optreden.

Mensen met diabetes mellitus type 2 hebben een relatief GLP1-RA tekort dat leidt tot: verminderde stimulering van de pancreas om insuline te produceren en een verminderd verzadigingsgevoel.



2. Op incretine gebaseerde therapieën

Lichaamseigen (humaan) GLP1-RA heeft een korte halfwaardetijd ('leeft kort in lichaam') van 1,5 tot 2,1 min. GLP1-RA wordt samen met andere incretines afgebroken door het enzym dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4). De DPP-4-remmers remmen de activiteit van het enzym DPP-4, waardoor GLP1-RA minder snel wordt afgebroken.




Zoals de naam al aangeeft, lijken de GLP1-RA op humaan GLP1-RA. Deze middelen zijn resistent gemaakt tegen afbraak door DPP-4, met een langere halfwaardetijd als resultaat.

2.1 Incretinetherapie: twee opties

DPP4-remmer	GLP1-RA therapie
<p>Indirecte aanpak:</p> <ul style="list-style-type: none"> DPP-4 remmer tablet (bijvoorbeeld sitagliptine Januvia®) Lichaamseigen GLP1-RA langere levensduur, door het enzym DPP-4 te remmen waardoor de lichaamseigen GLP1-RA niet afgebroken wordt Het tekort aan lichaamseigen GLP1-RA wordt hiermee niet opgelost 	<p>Directe aanpak:</p> <ul style="list-style-type: none"> GLP1-RA (oraal¹ of subcutaan) Het tekort aan lichaamseigen GLP1-RA aanvullen vaak tot ver boven de normale hoogte Is resistent voor het enzym DPP-4 Waardoor hogere GLP1-RA spiegels circuleren

2.2 Soorten GLP1-RA en toedieningsvormen

Orale of subcutane GLP1-RA dient als aanvulling op de gebruikelijke glucose verlagende tabletten, met name bij mensen met overgewicht, of in combinatie met langwerkende insuline. De orale toediening is éénmaal daags 30 minuten voor ontbijt. De injecties kunnen éénmaal daags, tweemaal daags of wekelijks subcutaan gespoten worden:

Tablet 1x per dag		Tabletvorm	Firma
Semaglutide = Rybelsus® 1x per dag 3, 7 of 14 mg. (30 minuten vóór ontbijt en andere medicatie)			Novo Nordisk
Injectie 1 of 2x per dag	Injectie 1x per week	Pensysteem	Firma
Exenatide = Byetta® 2x per dag 5 of 10 µg (binnen 1 uur voor ontbijt en avond eten)	Exenatide = Bydureon® 2 mg (dezelfde dag)		Astra Zeneca
Liraglutide = Victoza® 1x per dag 0,6; 1,2 of 1,8 mg (rond zelfde tijdstip maaltijd onafhankelijk)	Semaglutide = Ozempic® 0,25mg, 0,50mg, 1,0 mg (dezelfde dag)		Novo Nordisk

¹ Sinds 1 augustus 2020 volledig vergoed, 1^{ste} uitgifte ZN formulier nodig

Injectie 1 of 2x per dag	Injectie 1x per week	Pensysteem	Firma
	Dulaglutide = Trulicity® 1,5 mg (dezelfde dag) (0,75mg wordt niet vergoed/gebruikt in Nederland),		Eli Lilly
Lixisenatide = 1x per dag Lyxumia® 10, 20 µg (rond zelfde tijdstip maaltijd onafhankelijk)			Sanofi

Voordelen van GLP-RA zijn dat zij vrijwel geen hypo's veroorzaken, en door remming van de eetlust wel vaak tot gewichtsdeling leiden, in tegenstelling tot het geval is bij insuline. Misselijkheid en buikklachten zijn de meest voorkomende bijwerkingen van GLP-RA, maar die verdwijnen na ongeveer 2-3 weken. Om die reden wordt in de laagste dosering begonnen, die in de loop van enkele weken opgehoogd kan worden.

2.3 Subcutaan combinatiepreparaat GLP1-RA/insuline

Subcutaan GLP1-RA zijn ook verkrijgbaar in combinatiepreparaten met insuline

Combinatie GLP1-RA/insuline	Dosering	Pensysteem	Firma
Degludec & Liraglutide = Xultophy® 100 ^e +3,6mg/ml	1x daags Eén dosiseenheid = 1 ^E insuline degludec en 0,036 mg liraglutide.		Novo Nordisk
Glargine & Lixisenatide = Suliqua® 100 ^e +50µg/ml (pen 10-40) 100 ^e +33µg/ml (pen 30-60)	1x daags binnen uur voor de maaltijd Eén dosiseenheid = 1 ^E insuline glargine en 0,5 mcg lixisenatide of 1 ^E insuline glargine en 0,33 mcg lixisenatide		Sanofi

Om niet twee verschillende injecties te moeten toedienen (insuline en GLP1-RA), is het mogelijk om een combinatiepreparaat toe te dienen.

In de NHG-Standaard zijn deze vaste combinaties niet als keuze opgenomen. Er kleeft ook een nadeel aan vaste combinaties: de verhouding GLP1/insuline van het preparaat moet passend zijn bij de patiënt. Net als met een mixinsuline is er een vaste verhouding tussen de beide middelen, als het opgehoogd of verlaagd wordt gaan beide doseringen mee. Het kan voorkomen dat deze verhouding niet past bij de patiënt, bijv. meer GLP1-RA nodig en minder insuline. In dat geval heeft de losse variant de voorkeur naast de insuline, zodat insuline makkelijker afgebouwd kan worden.

Een combinatiepreparaat wordt eenmaal daags toegediend, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip. Voordat met een combinatiepreparaat wordt gestart, moet het gebruik van insuline en SU-derivaat stopgezet worden. De dosis wordt aangepast op geleide van de bloedglucosewaarden, titreren op basis van de insulinebehoefte van de patiënt.

2.4 Overschakelen van basaal insuline naar combinatiepreparaat

Behandeling met basale insuline moet worden gestaakt voordat behandeling met combinatiepreparaat wordt gestart ([bijlage 3 titratieschema combinatiepreparaat](#)).

Xultophy® (Degludec/Liraglutide): aanbevolen startdosis = 16 dosiseenheden (16^E insuline degludec en 0,6 mg liraglutide). Titreren op basis van glucosewaarden en insulinebehoefte

Suliqua® (Glargine/Lixisenide):		VOORGAANDE BEHANDELING		
		OAD gebruik	Basaal insuline ≥20 ^E tot <30 ^E	Basaal insuline ≥30 ^E tot <60 ^E
Start dosering	10-40 pen	10 ^E / 5 mcg	20 ^E / 10 mcg	
	30-60 pen			30 ^E /10 mcg

3. Voor wie GLP1-RA therapie

3.1 Indicatie en vergoeding

GLP1-RA zijn geregistreerd voor patiënten met:

- diabetes mellitus type 2
- glykemische ontregeling
- maximaal (verdraagbare) dosering metformine en sulfonylureumderivaat

Vergoeding bij:

- diabetes mellitus type 2
- glykemische ontregeling
- maximaal (verdraagbare) dosering metformine en sulfonylureumderivaat
- als toevoeging aan metformine en basaal insuline (NPH- langwerkend analoog insuline)
- BMI \geq 30kg/m²

3.2 Contra-indicaties

- (verdenking) type 1-diabetes (LADA)
GLP1-RA heeft geen effect op de bloedglucosewaarde wanneer er onvoldoende bètacelfunctie is.
- pancreatitis in de voorgeschiedenis
- inflammatoire darmziekten
- diabetische gastroparese
- eGFR <30 ml/min. (bij eGFR 10-30ml/min kan evt.dulaglutide en liraglutide)
- schildkliercarcinoom in voorgeschiedenis of familie anamnese.

GLP1-RA wordt afgeraden i.v.m. onvoldoende ervaring bij:

- leverfunctiestoornissen
- hartfalen
- BMI <25 kg/m²
- ouderen > 75 jaar en jongeren < 18 jaar

4. Voorlichting/educatie GLP1-RA

GLP1-RA hebben een gunstig effect op:

- verbeteren van de glykemische regulatieregulatie (daling hba1c 11-18 mmol/mol)
- het gewicht (gewichtsdaling van 0,5-5,5 kg.)
- de bloeddruk (daling systolische bloeddruk ongeveer 2-5 mm Hg.)

Bespreek voordat gekozen wordt voor een GLP1-RA

- Benoem de bijwerkingen (misselijkheid, braken, diarree) en de consequenties daarvan op het voedingspatroon/gewoonten.
- Check of de patiënt bereid is zijn/haar voedingspatroon aan te passen.
- GLP1-RA is geen 'wondermiddel', het ondersteunt het afvallen doordat er eerder een verzadigingsgevoel optreedt.
- Patiënt moet weer wennen aan het verzadigingsgevoel en er naar 'luisteren': 'vol is vol'. Patiënt moet oude voedingsgewoonten loslaten qua samenstelling en portiegrootte.
- Vette voeding en te veel eten verergeren de misselijkheidsklachten. Schakel daarom een diëtist in als GLP1-RA gestart wordt.
- Voldoende beweging (30 min per dag) is van belang voor optimaal resultaat van GLP1-RA-behandeling.

Verwijs naar diëtist

Verwijs de patiënt naar een diëtist wanneer de patiënt start met GLP1-RA.

Formuleer een heldere hulpvraag aan diëtist, bijvoorbeeld: patiënt start met GLP1-RA, huidig voedingspatroon in kaart brengen, inzichtelijk maken en adviezen geven hoe dit aan te passen in netto kleinere porties. Zodat misselijkheidsklachten zoveel mogelijk worden voorkomen en een volwaardig voedingspatroon genuttigd wordt.

Hypo's

Hypo's zijn meestal het gevolg van het gelijktijdig gebruik van SU-derivaten en/of insuline.

Wanneer patiënt nog een SU en/of insuline gebruikt is zelfcontrole van belang om op tijd de doseringen te verlagen. Het is veiliger om bij een hoge dosering SU-derivaat de dosis SU-derivaat te halveren en op geleide van bloedglucosewaarden verder af te bouwen.

Langwerkend insuline kan op geleide van de bloedglucosewaarden verlaagd worden.

5. Hoe te starten

5.1 Herken de patiënt

Herken de patiënt die in aanmerking komt voor GLP1-RA therapie

Maximaal (verdraagbare) doseringen metformine en SU, onvoldoende glucoseregulatie (stap 3 NHG-standaard <math>< 15.0 \text{ mmol/mol}</math> boven streefwaarde, zie [zorgprotocol DMT2 GHC](#), paragraaf 4.4).

Zou in principe over moeten op insuline, maar insulinetherapie is niet wenselijk i.v.m.:

- Insulinebehandeling moeilijk uitvoerbaar, wegens factoren als leeftijd, co-morbiditeit, leefstijl en/of niet in staat zijn tot (veel) zelfcontrole.
- Overgewicht (insulinetherapie doet dit toenemen)
- Beroep waarbij hypoglykemieën ongewenst zijn, bv. vrachtwagen- buschauffeur

Patiënt is gemotiveerd om leefstijl aan te passen bij gebruik GLP1-RA therapie (de 'bourgondisch etende' patiënt zal in het algemeen minder goed reageren)

Let op

Vergoeding alleen bij BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$

Bereidheid tot zelf betalen van GLP1-RA therapie? (evt. door werkgever → arbodienst inschakelen)

5.2 Uitleg werking GLP1-RA

Zie hoofdstuk 4.

5.3 Leefstijladvies

Voeding: GLP1-RA geeft eerder een verzadigingsgevoel waardoor een ander voedingspatroon beter vol te houden is → minder 'honger gevoel' = minder eten.

Koolhydraat beperkt dieet versterkt het gewicht reducerende effect van GLP1-RA en is dus mogelijk, maak daarvoor afspraak met diëtist.

Bewegen: is ook met GLP1-RA van belang. 'Van niets naar iets geeft al groot verschil'. Uiteindelijk streven naar 30 minuten per dag volgens Nederlandse norm gezond bewegen.

5.4 Glucose verlagende medicatie en hypo's

Een GLP1-RA kan geen hypoglykemieën veroorzaken omdat GLP1-RA alleen glucose afhankelijk reageert, dat wil zeggen wanneer koolhydraten gegeten worden.

- Metformine kan geen hypoglykemie veroorzaken, heeft geen invloed op de insulineproductie.
- SU (Gliclazide) kan wel hypoglykemie veroorzaken door stimulering van de insulineproductie.
- Insuline kan wel hypoglykemie veroorzaken.

Bij starten met GLP1-RA is het veiliger om bij een hoge dosering SU-derivaat de dosis SU-derivaat te halveren en opgeleide van bloedglucose waarden verder af te bouwen.

De insuline wordt op geleide van de bloedglucosewaarden (zelfcontrole) verlaagd en waar mogelijk uiteindelijk afgebouwd.

5.5 Zelfcontrole

Zelfcontrole is nodig wanneer GLP1-RA samen met een SU en/of insuline gebruikt wordt. Op basis van de glucosewaarden wordt de SU gestopt (als dit nog niet gestopt is) en/of insuline verlaagd en waar mogelijk afgebouwd.

In het geval de patiënt alleen een SU-derivaat en metformine gebruikt, en niet standaard aan zelfcontrole doet, is het veiliger om in het begin de SU te stoppen.

Of tijdelijk zelfcontrole starten en op geleide van de bloedglucosewaarde de SU afbouwen.

Controle moment: Nuchter, VM, VA en bij vermoeden van hypoglykemie.

Zelfcontrole stopt zodra er geen SU en/of insuline meer gebruikt wordt.

1x per 3 maand HbA1c-controle via POCT is voldoende.

5.6 Pen instructie

Afhankelijk van de keuze van GLP1-RA wordt de bijbehorende peninstructie en injectietechniek uitgelegd. Zie pensysteem voor peninstructie. Injectie techniek is gelijk aan insuline injectie = subcutane injectie op dezelfde plaatsen als waar insuline gespoten kan worden.

5.7 Recept + ZN-formulier

Huisarts schrijft recept en zorgt voor ZN-formulier.

Let op 2 formulieren: 1. 'niet in combinatie met insuline' en 2. 'COMBINATIE met insuline'.

5.8 Algemeen Titratieschema GLP1-RA

GLP1-RA wordt in een opbouwschema gegeven. Lichaam moet wennen aan GLP1-RA-gebruik, dit kan misselijkheid en vol gevoel geven, (soms) diarree en/of braken. Deze klachten gaan meestal na een aantal weken voorbij.

Stop eventueel DPP4-remmer

- **Stap 1:** Start (indien van toepassing) met de laagste dosering (start dosering). Overweeg SU-derivaat te stoppen als er meer risico op hypo's is of een SU ongewenst is (bijv. in verband met verkeersdeelname of beroep).
- **Stap 2A:** Informeer na 2 weken hoe de GLP1-RA verdragen wordt, zijn er bijwerkingen (misselijkheid, braken, diarree)? Indien het goed gaat kan de volgende doseerstap ingezet worden.
 - bij GLP1-RA 1dd subcutaan → na 2 weken dosering verhogen
 - bij GLP1-RA oraal of 1x per week subcutaan → na 4 weken dosering verhogen.

Vraag bij bijwerkingen expliciet naar voedingspatroon en geef passende adviezen.

- **Stap 2B** Beoordeel de bloedglucosewaarden nuchter, VM, VA en VS. In het geval van lage glucosewaarden dient, bij gelijktijdig insulinegebruik, de insulinedosering 30% verlaagd te worden en SU-derivaat verder af te bouwen of te stoppen indien dit nog niet was gedaan. Streefwaarde is nuchter/preprandiaal 4.5-8.0 mmol/l
- **Stap 3:** Doseer met inachtneming van de aandachtspunten bij **stap 2A en 2B** op dezelfde wijze door tot de maximale beoogde dosering van het GLP1-RA
- **Stap 4:** Beoordeel de uiteindelijk bereikte bloedglucoseregulatie aan de hand van de bereikte HbA1c-waarde, de nuchtere waarde kan hoger zijn terwijl HbA1c goed is. HbA1c en welbevinden is de leidraad.

bijlage 1. Titratieschema [GLP1 toevoegen aan oraal glucose verlagende medicatie](#)

bijlage 2. Titratieschema [GLP1 toevoegen aan basaal insuline](#)

5.9 Vervolgcontacten

Patiënt heeft de mogelijkheid zelf te bellen bij: twijfel, hypoglykemieën en/of niet verklaarbare klachten.

- Elke 2 weken contact, om glucosewaarden en de bijwerkingen te beoordelen, tot onderhoudsdosering bereikt is.
 - Zo nodig insuline verlagen en SU stoppen (als dit nog niet is gedaan)
 - Waar mogelijk GLP1-RA verhogen volgens schema (elk GLP1-RA eigen schema)
- Controleer iedere 3 maanden: HbA1c, gewicht, bloeddruk, welbevinden, leefstijl, spuitplaatsen.
- Na 6 maanden streefwaarde niet gehaald: ga over op basaal insuline.

Bied zo nodig ondersteuning/coaching bij leefstijl.

6. Bijzondere situaties

6.1 Terug van basaal bolus naar basale insuline+GLP1-RA

Soms is het gewenst om van een basaal bolus insuline schema terug te gaan naar een combinatie insuline met GLP1-RA. Te denken valt bijvoorbeeld aan een gewichtstoename bij het intensieve insulineschema. In dat geval wordt de snelwerkende insuline bij de maaltijden gestopt en aan de basale insuline een GLP1-RA stapsgewijs toegevoegd.

6.2 Toevoegen van insuline aan GLP1-RA

Als bij toevoeging van GLP1-RA aan orale medicatie een daling HbA1c ≥ 5 mmol/mol wordt bereikt, maar de streefwaarde wordt niet behaald, bespreek dan met patiënt:

Optie 1: basaal insuline toe te voegen aan GLP1-RA

Optie 2: over te stappen naar een intensief insulineschema

Betrek bij het kiezen van de optie factoren als gebruiksgemak, effect op gewicht, bijwerkingen en belang van het behalen van de HbA1c-streefwaarde.

6.3 GLP1-RA en onderzoek / operatie

Indien patiënt nuchter dient te zijn voor onderzoek of operatie, kan patiënt GLP1-RA doorgebruiken. Er is geen toename van risico op hypoglykemie, omdat GLP1-RA alleen werkt bij orale inname van koolhydraten en suikers. Tijdelijk onderbreken verlaagt de therapeutische spiegel in het bloed, waardoor meer kans op hyperglykemische ontregeling na onderzoek of postoperatief.

6.4 GLP1-RA en ziek zijn

Bij ziek zijn in principe GLP1-RA doorgebruiken mits er, bijvoorbeeld ten gevolge van gastro-intestinale infecties, geen risico is op uitdroging. Patiënt moet goed kunnen blijven drinken.

7. Stoppen met GLP1-RA

Beoordeel HbA1c na zes maanden, bij gebruik van de onderhoudsdosering GLP1-RA.

- Bij daling **HbA1c < 5 mmol/mol en geen gewichtsverlies**: staak GLP1-RA en start eenmaal daags insuline.
- Bij daling **HbA1c < 5 mmol/mol en wel gewichtsverlies**: staak (*tijdelijk**) GLP1-RA en start eenmaal daags insuline.
- Bij daling **HbA1c \geq 5 mmol/mol**, maar de streefwaarde wordt niet behaald, bespreek met patiënt de opties om basaal insuline toe te voegen aan GLP1-RA of dat overstap naar alléén insulinetherapie wenselijk is. Betrek hierbij factoren als gebruiksgemak, effect op gewicht, bijwerkingen en belang van het behalen van de HbA1c-streefwaarde

Idealiter wordt HbA1c-streefwaarde behaald, zo niet, dan de GLP1-RA staken en overgaan op insulinetherapie.

Dit geldt ook indien de behandeling aanvankelijk effectief was, maar na verloop van tijd het HbA1c oploopt tot boven de streefwaarde. Staak dan de GLP1-RA en ga over op insulinetherapie.

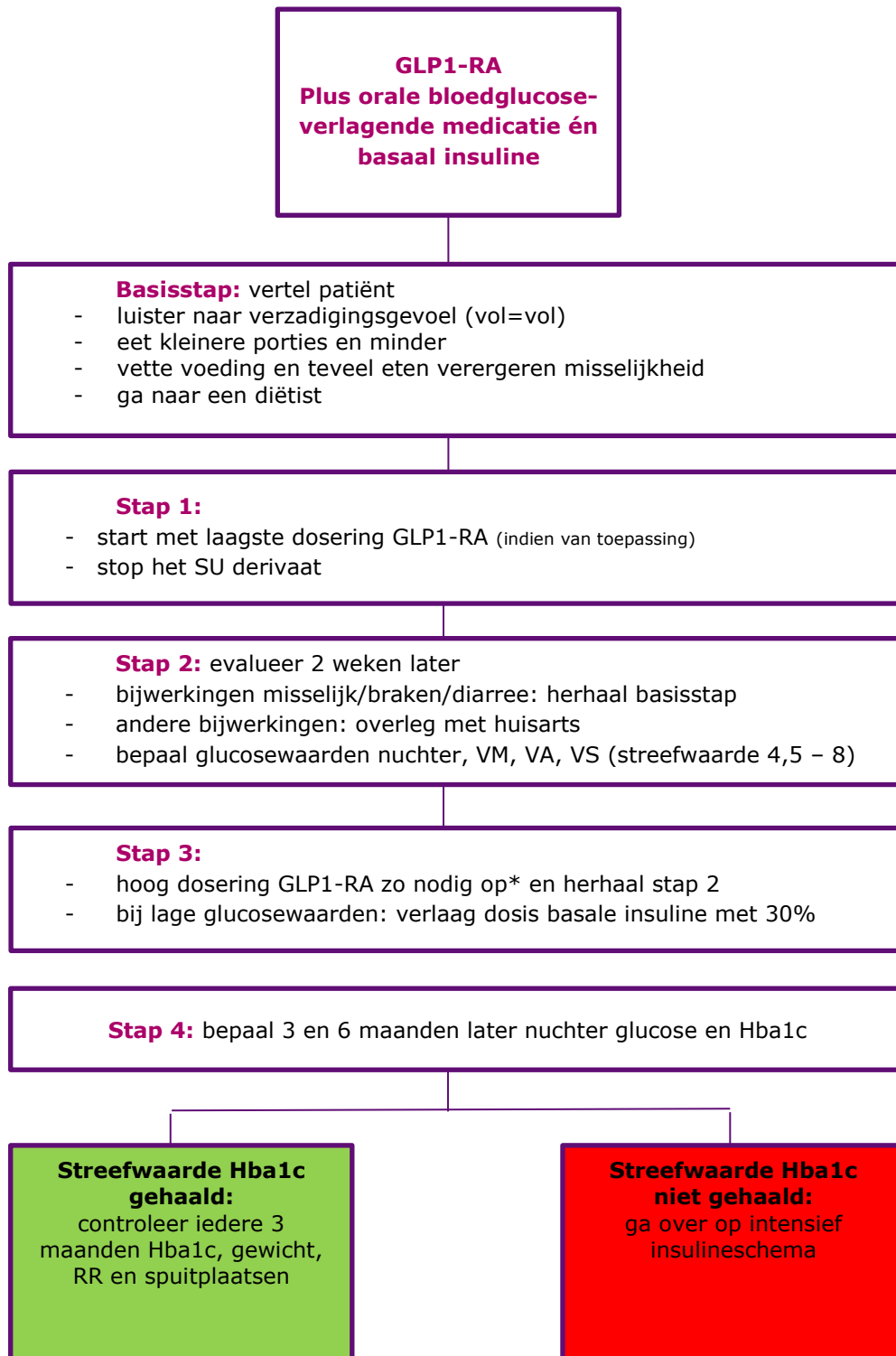
**eventueel na 3 maanden GLP1-RA herstarten*

Bijlage 1. Titratieschema GLP1-RA toevoegen aan bloedglucose verlagende tabletten



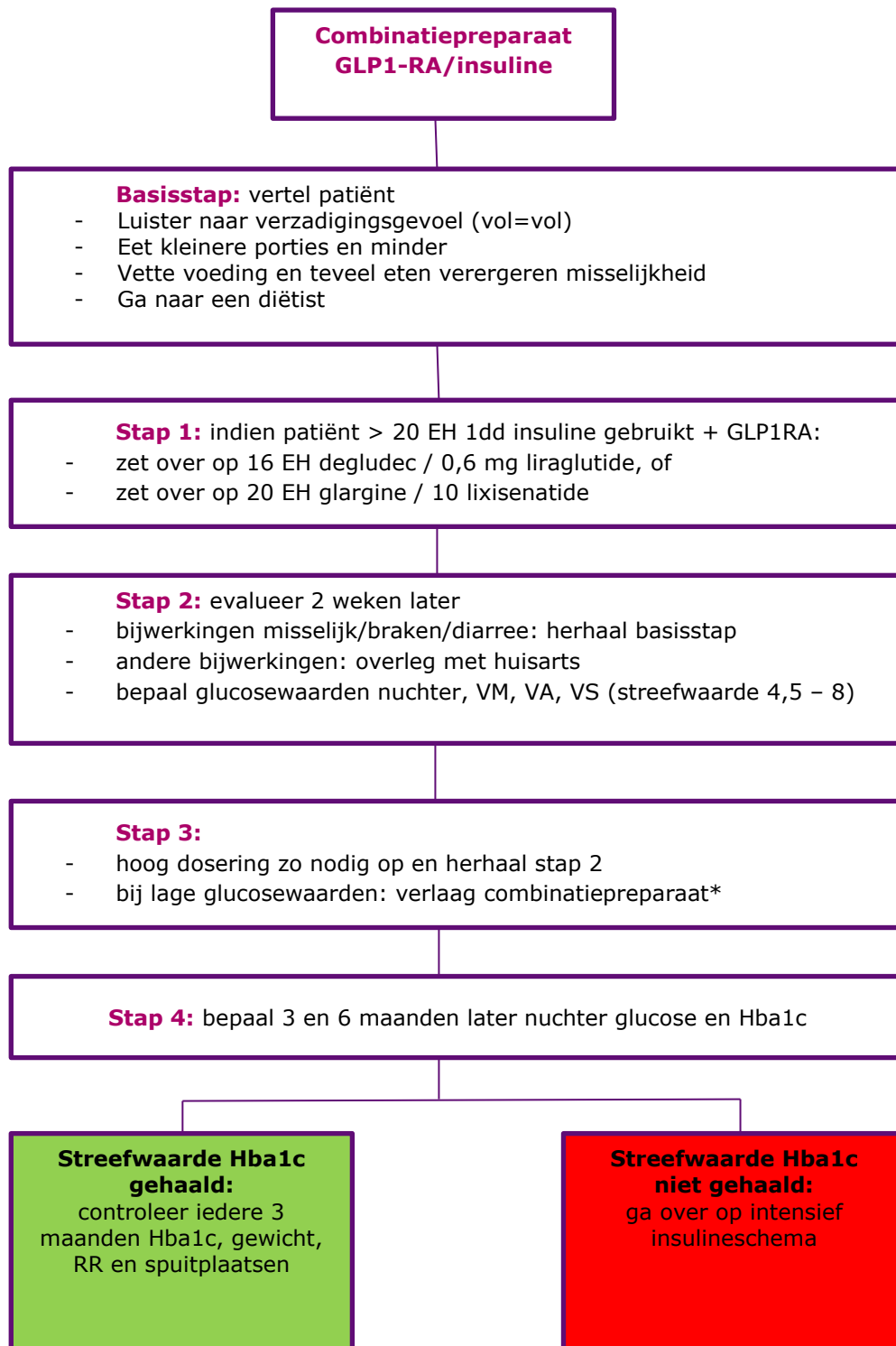
*hoog na 2 weken op bij een 1-2dd GLP1-RA en na 4 weken bij oraal of 1x per week GLP1-RA
**N.B. zelfcontrole kan stoppen als SU-derivaat helemaal gestopt is.

Bijlage 2. Titratieschema GLP1-RA toevoegen aan basaal insuline



*Hoog na 2 weken op bij een 1-2dd GLP1-RA en na 4 weken bij oraal of 1x per week GLP1-RA

Bijlage 3. Titratieschema combinatiepreparaat GLP1-RA/insuline



*bij inzet van vaste combinatiepreparaten is het wenselijk om in eerste instantie de twee afzonderlijke componenten eerst te titreren (dus los van elkaar)