



Richtlijn GLP1-receptoragonisten (GLP1-RA) in de eerste lijn bij diabetes type 2 patiënten

S. van den Heuvel kaderhuisarts en medisch adviseur diabetes Onze Huisartsen
A. van Bon, internist Rijnstate ziekenhuis

Versie mei 2022 Onze Huisartsen

Inhoud

Inhoud	2
1. Wat is een GLP1-receptoragonisten (GLP1-RA).....	3
2. Op incretine gebaseerde therapieën.....	5
2.1 Incretinetherapie: twee opties	5
2.2 Soorten injecties GLP1-RA.....	5
2.3 Combinatiepreparaat GLP1-RA/insuline (niet aanbevolen).....	6
2.4 Overschakelen van basaal insuline naar combinatiepreparaat.....	7
2.5 Orale GLP1-RA.....	8
3. Voor wie GLP1-RA therapie.....	9
3.1 Indicatie en vergoeding	9
3.2 Contra-indicaties	9
4. Voorlichting/educatie GLP1-RA.....	10
4.1 GLP1-RA hebben een gunstig effect op	10
4.2 Bespreekpunten voordat gekozen wordt voor een GLP1-RA	10
4.3 Verwijzing naar diëtist	10
4.4 Aanpassing overige medicatie bij start GLP1-RA om hypo's te voorkomen	10
5. Hoe te starten	11
5.1 Herken de patiënt met GLP-1 RA therapie	11
5.2 Leefstijladvies	11
5.3 Glucose verlagende medicatie en hypo's en aanpassing medicatie	11
5.4 Vervolgcontroles.....	12
5.5 Pen instructie	12
5.6 Recept + ZN-formulier.....	12
5.7 Algemeen Titratieschema GLP1-RA	13
5.8 Vervolgcontacten	13
6. Bijzondere situaties	14
6.1 Terug van basaal-bolus naar basale insuline+GLP1-RA.....	14
6.2 Stop GLP1 of toevoegen van insuline aan GLP1-RA	14
6.3 GLP1-RA en onderzoek/operatie.....	14
6.4 GLP1-RA en ziek zijn	14
7. Stoppen met GLP1-RA bij patiënten met diabetes type 2 en hoog risico.....	15
Bijlage 1. Titratieschema GLP1-RA toevoegen aan bloedglucose verlagende tabletten	16
Bijlage 2. Titratieschema GLP1-RA toevoegen aan basaal insuline	17

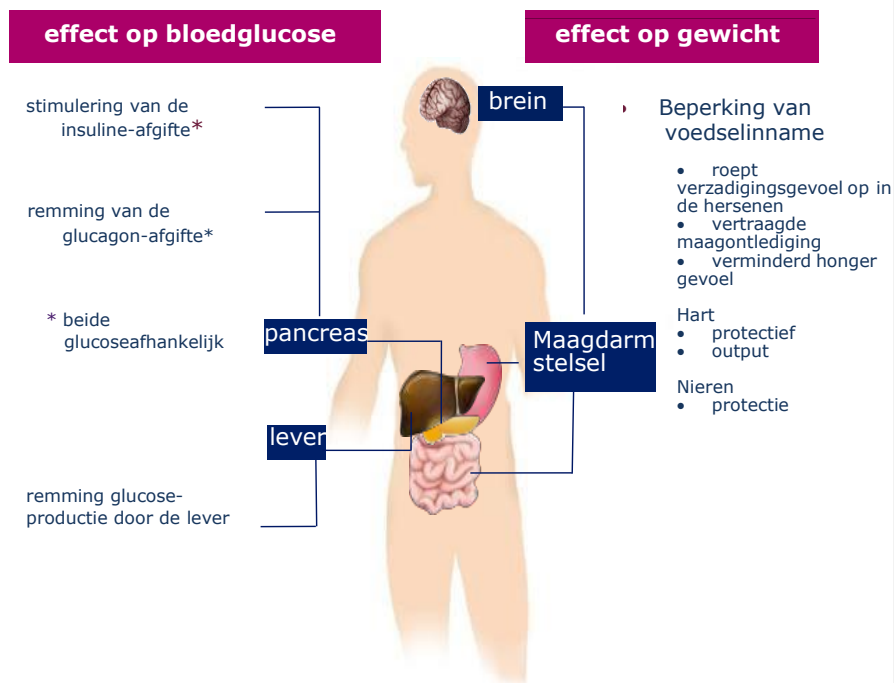
Klik in de inhoudsopgave op de paragraaf die u wilt lezen. Zo gaat u direct naar deze paragraaf.

1. Wat is een GLP1-receptoragonisten (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.

Wanneer 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 verlaging) en GLP1-RA remt het glucagon waardoor de glucoseproductie door de lever afneemt.

Daarnaast vertraagt GLP1-RA de maagontlediging, 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.

Recente cardiovasculaire uitkomststudies tonen bovendien dat glucoseverlaging met SGLT-2-remmers (SGLT-2) en GLP1-RA voordelen biedt in het voorkómen van complicaties bij mensen met DM type 2 en een zeer hoog risico. Dit zijn patiënten met Diabetes Type 2 EN een doorgemaakte ischemische Hart en Vaatziekte en/of Chronische Nierschade en/of Hartfalen (HFrEF met een ejectiefractie < 40%).

De GLP1-RA's verlagen het risico op hart-en vaatziekten en chronische nierschade. Bij zeer hoog risico alleen vanwege hartfalen is er geen aangetoond voordeel van een GLP1-receptoragonisten op harde eindpunten.

2. Op incretine gebaseerde therapieën

Lichaamseigen (humaan) GLP1-RA heeft een korte halfwaardetijd (*'leeft kort in lichaam'*) van 1,5 tot 2,1 minuten. Humaan 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 human GLP1-RA minder snel wordt afgebroken.

Zoals de naam al aangeeft, lijken de GLP1-RA op humaan GLP1-RA. Echter, door een andere productiemethode worden **de therapeutische GLP-1 RA niet afgebroken door DPP-4**. Voor een eventuele keuze verwijzen we naar de NHG-standaard.

2.1 Incretinetherapie: twee opties

DPP4-remmer	GLP1-RA therapie
Indirecte aanpak: <ul style="list-style-type: none">DPP-4 remmer tabletLichaamseigen GLP1-RA langere levensduur, door het enzym DPP-4 te remmen waardoor de lichaamseigen GLP1-RA niet afgebroken wordtHet tekort aan lichaamseigen GLP1-RA wordt hiermee niet opgelost	Directe aanpak: <ul style="list-style-type: none">GLP1-RA (injectie)Het tekort aan lichaamseigen GLP1-RA aanvullen vaak tot ver boven de normale hoogteIs resistent voor het enzym DPP-4Waardoor hogere GLP1-RA spiegels circuleren





2.2 Soorten injecties GLP1-RA

Injecties met GLP1-RA dienen als aanvulling op de gebruikelijke glucose verlagende tabletten, met name bij mensen met overgewicht, of in combinatie met langwerkende insuline, dus bij diabetes patiënten met een hoog risico.

Bij diabetes patiënten met een zeer hoog risico kan GLP1-RA als eerste stap worden voorgeschreven bij een contra-indicatie voor een SLGT2. Verder kan bij zeer hoog risico patiënten bij stap 3 de keuze gemaakt tot het starten van een GLP1-RA. Zie hiervoor ook [het document](#) dat wij hebben gemaakt.

Deze middelen kunnen eenmaal daags, tweemaal daags of wekelijks worden gespoten. (Zie ook bijlage 1). Voor de orale vorm zie paragraaf 2.5.



Met opmerkingen [SvdH1]: Monica: graag link naar tabel 1 toevoegen andere document

Injectie 1 of 2x per dag	Injectie 1x per week	Pensysteem	Firma
Liraglutide = 1x per dag Victoza® 0,6, 1,2, 1,8 mg (rond zelfde tijdstip maaltijd onafhankelijk)	Semaglutide = Ozempic® 0,25mg, 0,50mg, 1,0mg (op dezelfde dag)		Novo Nordisk
	Dulaglutide = Trulicity® 0,75mg, 1,5, 3,0 en 4,5mg (op dezelfde dag)		Eli Lilly
Lixisenatide = 1x per dag Lyxumia® 10, 20 µg (rond zelfde tijdstip maaltijd onafhankelijk)	Exenatide Bydureon® 2 mg (op dezelfde dag)		AstraZeneca
Exenatide = 2x per dag Byetta® 5, 10 µg (binnen 1 uur voor ontbijt en avondeten)			Sanofi

Voordelen van injecties GLP-RA zijn dat zij vrijwel geen hypo's veroorzaken, en door remming van de eetlust wel vaak tot gewichtsafname leiden, in tegenstelling tot wat het geval is bij insuline. Misselijkheid en buikklachten zijn de meest voorkomende bijwerkingen van injecties 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. En tevens hebben GLP-RA voordelen m.b.t. preventie van complicaties bij patiënten met een zeer hoog risico, tenzij uitsluitend sprake is van hartfalen.

2.3 Combinatiepreparaat GLP1-RA/insuline (niet aanbevolen)

GLP1-RA zijn ook verkrijgbaar in combinatie met insuline

Combinatie GLP1-RA/insuline	Dosering	Pensysteem	Firma
Degludec & Liraglutide = Xultophy® 100 ^e +3,6mg/ml	1x daags Eén dosiseenheden = 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 dosiseenheden = 1 ^e insuline glargine en 0,5 mcg lixisenatide of 1 ^e insuline glargine en 0,33 mcg lixisenatide		Sanofi

Bij patiënten met diabetes en een hoog risico en een BMI ≥ 30 kg/m² en 3 maanden gebruik van basaal insuline zonder gewenst resultaat, kan overwogen worden GLP1-RA toe te voegen aan de basaal insuline. (zie ook bijlage 2) Voor patiënten met zeer hoog risico wordt verwezen naar het [stappenplan](#) zeer hoog risico.

Om niet twee verschillende injecties te moeten toedienen (insuline en GLP1-RA), is het mogelijk dit in een combinatiepreparaat toe te dienen. In de NHG-Standaard zijn deze vast combinaties niet als keuze opgenomen. Er kleefte 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 is te verwachten dat bij het starten van een GLP1 de insuline afgebouwd kan gaan worden, het wordt dus niet aangeraden om deze combinatie te starten. In dit 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

Wanneer men toch besluit om een combinatiepreparaat te gaan gebruiken moet de behandeling met basale insuline worden gestaakt voordat behandeling met het combinatiepreparaat wordt gestart (zie ook bijlage 3)

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/Lixisentide):		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

2.5 Orale GLP1-RA

Sinds zomer 2020 is Semaglutide ook in orale formulering verkrijgbaar. Tot dan waren GLP1-RA alleen voor subcutane toediening verkrijgbaar. De tabletvorm van Semaglutide bevat natriumsalcaprozaat, hetgeen de absorptie in de maag versterkt. Dit leidt tot heel specifieke inname voorwaarden (zie figuur). Geen enkele invloed (kauwen, pletten breken etc) mag op de tabletten worden uitgeoefend. De absorptie is variabel en neemt af bij gelijktijdige inname van voedsel of grote hoeveelheid water. De absorptie neemt toe bij een langere periode van vasten. Men moet een half uur wachten om meer absorptie te krijgen. Bij teveel vochtinname neemt de absorptie af, bij te weinig vocht wordt absorptie bemoeilijkt. Bij gelijktijdig gebruik van schildkliermedicatie kan deze laatste naar de avond verplaatst worden. De orale Semaglutide is niet geregistreerd voor gebruik 's avonds.

Kortom:

- Tablet half uur voor ontbijt in zijn geheel innemen met een half glas water;
- Tablet niet breken;
- Niet op tablet kauwen;
- Schildkliermedicatie in de avond innemen.
- Andere medicatie pas innemen een half uur na inname orale Semaglutide



Wetenschappelijk onderzoek (Pioneer-6 studie) toont voorsnog geen positief effect ten aanzien van macrovasculaire complicaties en mortaliteit.

Qua bijwerkingen zijn er geen grote verschillen tussen oraal en subcutaan Semaglutide.

De prijs en de vergoedingsvoorwaarden zijn gelijkloidend voor oraal of subcutane Semaglutide. De kosten bedragen per jaar circa 1500 Euro. De vergoeding is van toepassing bij een BMI van 30 of hoger, in combinatie met metformine en een SU, of met optimaal getitreerde basaal insuline in combinatie met metformine (al dan niet in combinatie met een SU-preparaat).

3. Voor wie GLP1-RA therapie

3.1 Indicatie en vergoeding

GLP1-RA zijn geregistreerd voor patiënten met diabetes mellitus type 2 met hoog risico.

Vergoeding is beschikbaar voor patiënten met diabetes mellitus type 2 met hoog risico en BMI \geq 30 Kg/m² in combinatie met maximaal (verdraagbare) orale bloedglucose verlagende medicatie (metformine en SU-preparaten) en voor patiënten met diabetes mellitus type 2 met hoog risico en \geq 30 Kg/m² met gedurende minimaal 3 maanden basale insuline, waarbij de streefwaarden niet bereikt worden. Hiervoor zijn [ZN-formulieren](#) noodzakelijk. (Let op: er zijn 2 uitvoeringen voor zonder en voor met (basaal) insuline).

Met opmerkingen [SvdH2]: Monica: graag weer een linkje

GLP1-RA zijn inmiddels ook opgenomen in de NHG standaard voor patiënten met diabetes mellitus type 2 met zeer hoog risico, in stap 1 als alternatief bij contra-indicatie voor SGLT2 en in stap 3. Hierbij worden geen voorwaarden gesteld aan het BMI. Wanneer het zeer hoog risico alleen gebaseerd is op hartfalen, hebben GLP1-RA geen meerwaarde. Vergoeding wordt voorzien per juli 2022.

3.2 Contra-indicaties

- (verdenking) type 1-diabetes (LADA)
- pancreatitis in de voorgeschiedenis
- inflammatoire darmziekten
- diabetische gastroparese
- eGFR <30 ml/min. (bij eGFR 10-30ml/min kan evt. dulaglutide en liraglutide)
- schildklierkarcinoom in voorgeschiedenis of familieanamnese.

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

- leverfunctiestoornissen
- hartfalen
- ouderen > 75 jaar en jongeren < 18 jaar

4. Voorlichting/educatie GLP1-RA

4.1 GLP1-RA hebben een gunstig effect op

- het verbeteren van de glycemische regulatie (daling HbA1c 11-18 mmol/mol)
- het gewicht (gewichtsdeling van 0,5-5,5 kg.)
- de bloeddruk (daling systolische bloeddruk ongeveer 2-5 mm Hg.)
- het cardiovasculaire risico bij reeds doorgemaakte ischemische hart- en vaatziekte en/of CNS.

4.2 Besprekpunten 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'. Hij/zij 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 is van belang voor een optimaal resultaat van GLP1-RA-behandeling.

4.3 Verwijzing naar diëtist

Verwijs de patiënt naar een diëtist wanneer de patiënt start met GLP1-RA. Geef aan de diëtist het volgende door:

Bij starten met GLP1-RA het huidige 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.

4.4 Aanpassing overige medicatie bij start GLP1-RA om hypo's te voorkomen.

Hypo's zijn meestal het gevolg van het gelijktijdig gebruik van SU-derivaten en/of insuline. Er is in de vernieuwde medicatie paragraaf van de NHG-standaard gekozen om bij een HbA1c <64 de medicatie aan te passen volgens het schema in paragraaf 5.3. Bij een HbA1c >64 is geen medicatie aanpassing nodig. Zie verder onder paragraaf 5.

5. Hoe te starten

5.1 Herken de patiënt met GLP-1 RA therapie

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

a) Bij zeer hoog risico

Als stap 1 wanneer er een contra-indicatie is voor SGLT2, of als stap 3. Bij mensen die reeds medicamenteus behandeld worden kan na toevoeging van SGLT2 of bij contra-indicatie voor SGLT2 bij het niet behalen van de streefwaarde ook overwogen om alsnog een GLP1-RA toe te voegen. Indien sprake is van zeer hoog risico gelden geen grenzen m.b.t BMI. Financiering wordt voorzien per juli 2022.

b) Bij hoog risico

In aanmerking kunnen komen mensen met onvoldoende glucoseregulatie bij maximaal (verdraagbare) doseringen metformine en SU en een HbA1c <15.0 mmol/mol boven de streefwaarde (*stap 3 NHG standaard*) en een BMI >30, waarbij er contra-indicaties zijn om met (NPH)insuline te starten

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

Deze mensen dienen gemotiveerd te zijn 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 ≥ 30 én >3 maand gebruik basaal insuline zonder behalen van behandeldoelen of BMI ≥ 30 wanneer (nog) geen insuline wordt gebruikt.

5.2 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 een afspraak met diëtist. Koolhydraat arm dieet met <70% KH is niet toegestaan bij gelijktijdig gebruik van SGLT2. Verwijzing naar de diëtiste is dus aangewezen.

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

5.3 Glucose verlagende medicatie en hypo's en aanpassing medicatie

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

- Metformine kan geen hypo's veroorzaken, heeft geen invloed op de insulineproductie.
- SU (Gliclazide) kan hypoglykemie veroorzaken door stimulering van de insulineproductie
- Insulinetherapie kan hypoglykemie veroorzaken.

Bij starten met GLP1-RA is het veiliger om bij een HbA1c < 64 de dosering(en) SU-derivaat en insuline aan te passen (zie tabel)

Aanpassing dosering bloedglucoseverlagende medicatie bij toevoeging van SGLT2 of GLP1

Huidige medicatie	Aanpassing dosering bloedglucoseverlagende medicatie bij toevoegen van SGLT2 of GLP1 bij een HbA1c < 64 mmol/l
Metformine DPP-4remmer GLP1	Geen dosisaanpassing noodzakelijk
SU-derivaat	Stop SU indien: <ul style="list-style-type: none"> • Gliclazide 1 dd 30 mg of 80 mg • Glimepiride 1 dd 2 mg • Tolbutamide 1-2 dd 500mg Halveer SU dosering: bij dosering hoger dan de hierboven genoemde
Insuline	Basaal insuline <ul style="list-style-type: none"> • <12 eenheden: stop • ≥12 eenheden: verlaag basaal insuline met 20% Bolus insuline <ul style="list-style-type: none"> • Verlaag de hoeveelheid met 20%
SU-derivaat en insuline	Basaal insuline <ul style="list-style-type: none"> • <12 eenheden: stop insuline of halveer/stop SU* • ≥12 eenheden: verlaag basaal insuline met 20% Bolus insuline <ul style="list-style-type: none"> • Verlaag de hoeveelheid met 20%

Met opmerkingen [SvdH3]: Graag teken corrigeren

*aangezien insuline de grootste kans geeft op een hypo heeft het de voorkeur om eerst de insuline aan te passen.

5.4 Vervolgcontroles

Wanneer geen insuline gebruikt wordt is het voldoende om het vervolg beleid te baseren op de nuchtere glucose.

Zelfcontrole is nodig wanneer GLP1-RA samen met een insuline gebruikt wordt. Controle moment: Nuchter, VM, VA, VS en bij vermoeden van hypoglykemie. Zelfcontrole stopt zodra er geen insuline meer gebruikt wordt.

In het begin is 1x per 3 maand HbA1c-controle is voldoende.

5.5 Pen instructie

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

5.6 Recept + ZN-formulier

Huisarts schrijft recept en zorgt bij patiënten met diabetes type 2 en een hoog risico voor [ZN-formulier](#). Let op 2 formulieren: 1. 'niet in combinatie met insuline' en 2. 'COMBINATIE met insuline'. Bij patiënten met zeer hoog risico komt vergoeding waarschijnlijk per juli 2022 beschikbaar met naar alle waarschijnlijkheid ook daarvoor benodigde specifieke ZN-formulieren.

5.7 Algemeen Titratieschema GLP1-RA

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

Stop DPP4-remmer als deze gebruikt wordt.

- **Stap 1:** Start (indien van toepassing) met de laagste dosering (start dosering). Pas overige medicatie aan bij een HbA1c < 64 mmol/mol.
- **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. Hoog op na 2 weken bij een 1dd GLP1-RA en na 4 weken bij een GLP1-RA 1x per week. Vraag bij bijwerkingen expliciet naar voedingspatroon en geef passende adviezen.
- **Stap 2B** Beoordeel de bloedglucosewaarden nuchter, en bij insulinegebruik ook VM, VA en VS. In het geval van lage glucosewaarden dient, bij gelijktijdig insulinegebruik, de insulinedosering verder verlaagd te worden en SU-derivaat verder afgebouwd of gestopt te worden. 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 zijn de leidraad.

bijlage 1. Titratieschema GLP1 toevoegen aan oraal glucose verlagende medicatie

bijlage 2. Titratieschema GLP1 toevoegen aan basaal insuline

5.8 Vervolgcontacten

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

- 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. Bij behalen van streefwaarden overgaan naar 1-2 x per jaar HbA1c controle.
- Bij hoog risico met insuline gebruik en na 6 maanden streefwaarde niet behaald: staak de GLP1-RA en ga over in de vervolgstap van de behandeling. Bied zo nodig ondersteuning/coaching bij leefstijl.
- Bij hoog risico zonder insuline gebruik na 6 maanden streefwaarde niet gehaald: ga verder op basaal insuline.
- Bij zeer hoog risico en niet behalen streefwaarde: continueer GLP1-RA en ga verder met de vervolgstap.
- Bied ondersteuning/coaching bij leefstijl.

B

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 van losse elementen: basaal insuline en 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 Stop GLP1 of toevoegen van insuline aan GLP1-RA

Als bij patiënten met diabetes type 2 en een hoog risico toevoeging van GLP1-RA aan orale medicatie resp. basaal insuline een daling $HbA_{1c} \geq 5$ mmol/mol wordt bereikt, maar de streefwaarde niet behaald wordt, bespreek dan met patiënt:

- Optie 1: basaal insuline toe te voegen aan GLP1-RA resp.
- 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 HbA_{1c} -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.

Dus patiënt moet goed kunnen blijven drinken.

7. Stoppen met GLP1-RA bij patiënten met diabetes type 2 en hoog risico

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 of ga over op intensief insuline schema wanneer reeds basale insuline wordt gebruikt.
- Bij daling **HbA1c < 5 mmol/mol en wel gewichtsverlies**: staak (*tijdelijk**) GLP1-RA en start eenmaal daags insuline. of ga over op intensief insuline schema wanneer reeds basale insuline wordt gebruikt.
- Bij daling **HbA1c ≥ 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, of overstap naar intensief insuline schema wanneer reeds basale insuline wordt gebruikt.
- 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 of op intensief insuline schema wanneer reeds basale insuline wordt gebruikt.

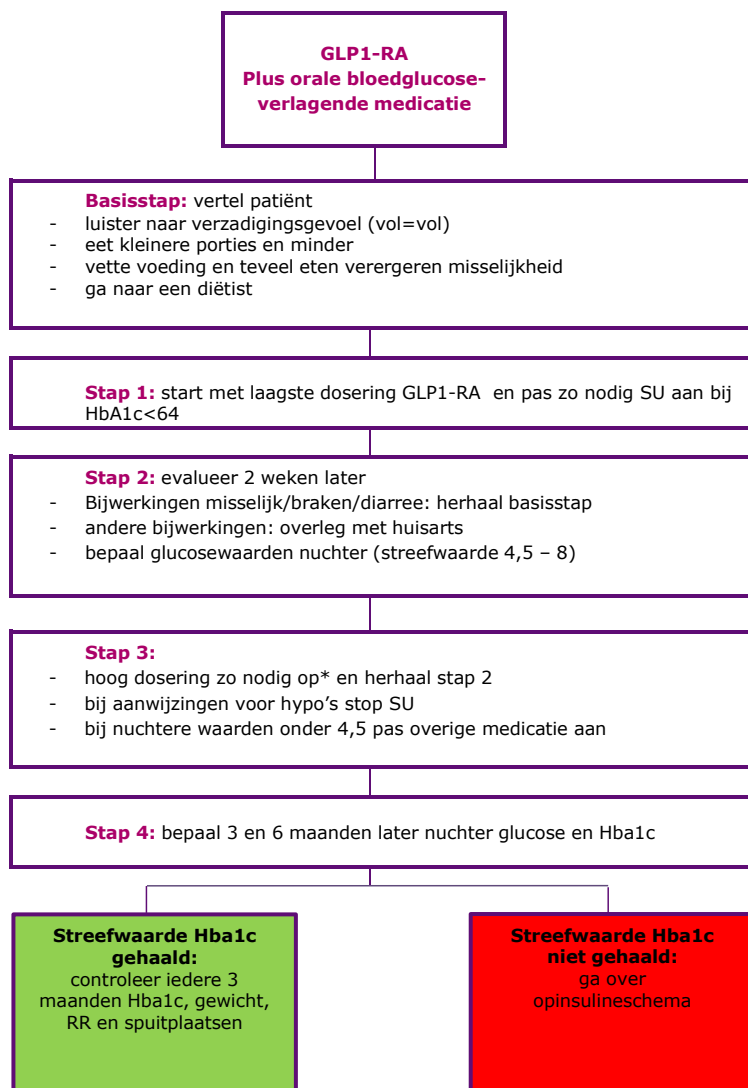
Dit geldt ook indien de behandeling aanvankelijk effectief was, maar na verloop van tijd het HbA1c oploopt tot boven de streefwaarde. Staak dan de GLP1-RA en ga over op insulinetherapie.

**eventueel na 3 maanden GLP1-RA herstarten*

Patiënten met diabetes type 2 en Zeer hoog risico

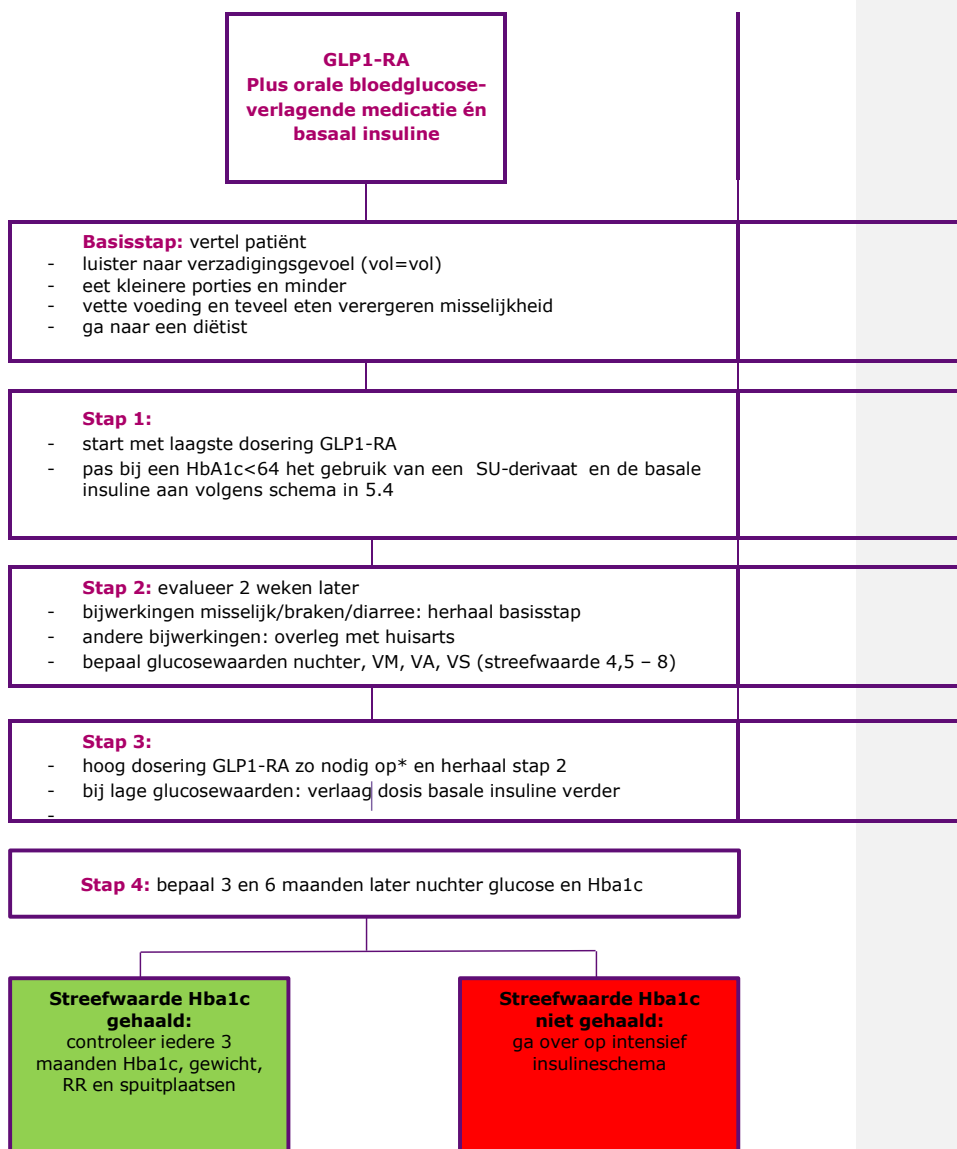
Bij het NIET bereiken van de streefwaarden wordt de GLP1-RA NIET gestaakt en wordt een middel uit de volgende stap TOEGEVOEGD.

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 een 1x per week GLP1-RA

Bijlage 2. Titratieschema GLP1-RA toevoegen aan basaal insuline



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

