



Richtlijn Farmacotherapie van hoog risico patiënten met Diabetes Mellitus type 2

*Aanvulling op het bestaande NHG-
stappenplan voor medicamenteuze
behandeling van personen met DM2*



Disclosure belangen sprekers

(potentiele) belangenverstremgeling	Geen
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	N.v.t.
Sponsoring of onderzoeksgeld	Geen
Honorarium of andere (financiële) vergoeding	Geen
Aandeelhouder	
Andere relatie, namelijk...	N.v.t. N.v.t.

Programma

Theoretisch deel

Introductie

Achtergronden

GLP-1 RA

SGLT-2i

Nieuwe richtlijn farmacotherapie

Take home messages

Introductie

- Er komt een aanvulling op de bestaande richtlijnen DM2:
 - Richtlijn Diabetes mellitus type 2 in de tweede lijn (NIV, 2018)
 - NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (NHG, 2018)
- Deze wordt eind november 2021 verwacht
- Deze is bedoeld voor mensen met DM2 met een sterk verhoogd cardiovasculair risico én reeds bestaande complicaties
- De oude richtlijnen blijven in grote lijnen gewoon van kracht

Introductie

- De aanvulling betreft een **WIJZIGING** van het gebruik van SGLT-2i en GLP-1 RA
- Ook is het stappenplan veranderd bij mensen met DM2 die nog geen glucose verlagende middelen gebruiken en wél al cardiovasculaire complicaties of nierinsufficiëntie hebben.

Achtergronden

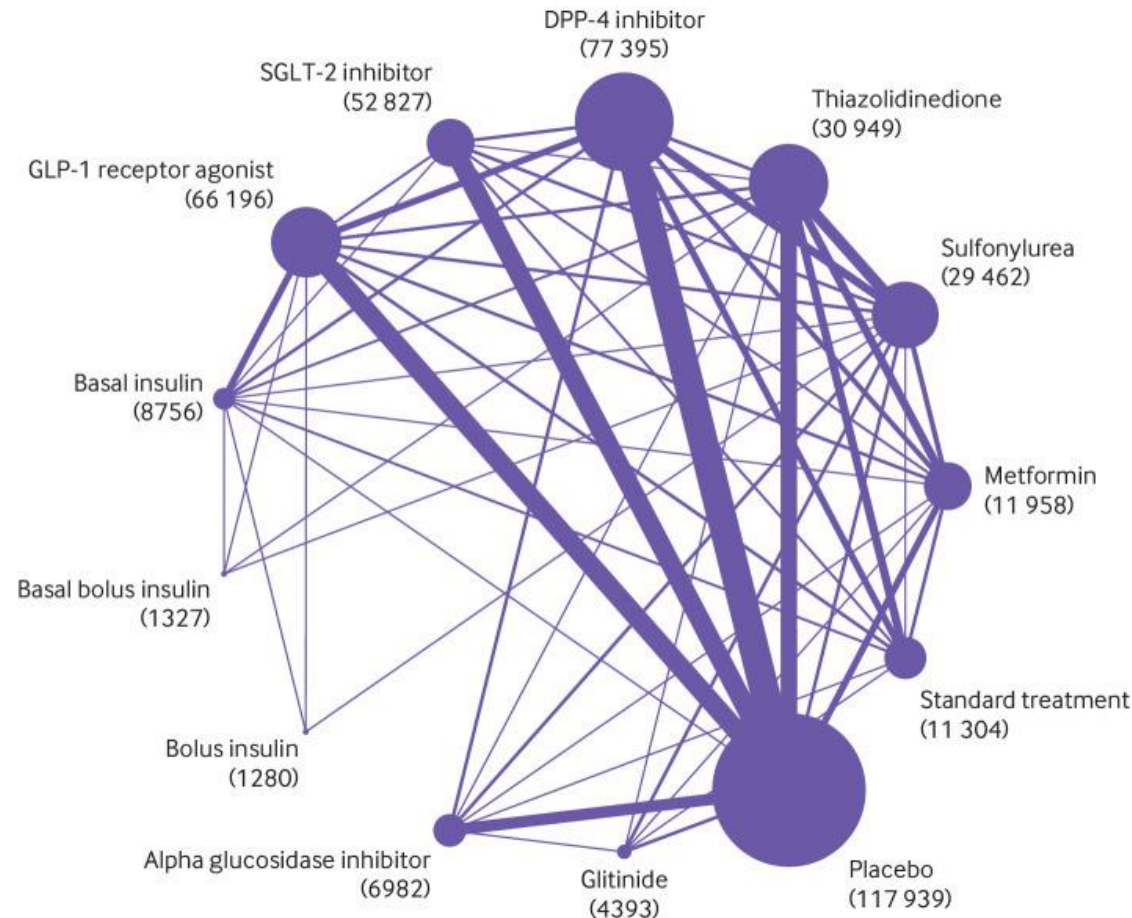
- CVRM bij patiënten met DM2 heeft geleid tot afname van (sterfte aan) hart- en vaatziekten en micro-vasculaire complicaties^{1,2,3}
- Risico op sterfte en hospitalisatie wegens coronaire hartziekten en hartfalen tweemaal hoger bij patiënten met DM2 dan in de algemene bevolking⁴
- Risico op HVZ en sterfte is gelijk gebleven in de periode 2008-2016. Gemiddeld overlijdt een persoon van 60 jr. met DM én HVZ 5,2 jaar eerder dan iemand zonder diabetes⁵

'Nieuwe' richtlijn farmacotherapie DM2

- Herbeoordeling gewenst vanwege snelle wetenschappelijke ontwikkelingen
- Recente cardiovasculaire veiligheidsstudies:
 - SGLT-2i en GLP-1 RA laten gunstige effecten zien op cardiovasculaire eindpunten en sterfte bij mensen met DM2 en een hoog tot zeer hoog risico volgens de CVRM-richtlijn
- Ligt momenteel voor ter goedkeuring bij o.a. NHG/NIV/NVvC
- De belangrijkste veranderingen zijn bekend gemaakt
- Die worden in deze presentatie besproken

De richtlijn is met name gebaseerd op een netwerkanalyse uit het BMJ januari 2021

Van 764 studies in 421.346 patiënten



Optelsom van het effect op het aantal complicaties bij het gebruik van SGLT2-i en GLP1-ra bij DM2
(aantal complicaties per n=1000 gebruikers gedurende 5 jaar)

Patiëntgroepen met Type 2 DM	Optelsom aantal complicaties	
	SGLT-2i	GLP1 RA
<3 risicofactoren voor HVZ	-14	-11
≥3 risicofactoren voor HVZ	-42	-30
HVZ	-80	-54
Nierinsufficiëntie	-117	-80
HVZ én NI	-191	-120

Aantal mensen met DM2 die 5 jaar behandeld moeten worden om één complicatie te voorkómen

patiëntgroep	NNTT/ 5 jaar SGLT-2i	NNTT/ 5 jaar GLP-1 RA
<3 Risicofactoren voor HVZ	71	91
≥3 Risicofactoren voor HVZ	24	33
Bestaande HVZ	13	18
Bestaande nierinsufficiëntie	8	12
Zowel HVZ als ook nierinsufficiëntie	5	8

Geschatte prijs van de medicatie om één complicatie per 5 jaar te voorkomen

	NNTT/ 5 jaar SGLT-2i		NNTT/ 5 jaar GLP-1 RA	
		€		€
<3RF	71	151.000	91	409.500
≥3 RF	24	60.000	33	148.500
Bestaande HVZ	13	32.500	18	81.000
Bestaande nierinsufficiëntie	8	20.000	12	54.000
Zowel hart en vaatziekte als nierinsufficiëntie	5	12.500	8	36.000

Andere geschatte effecten SGLT-2i en GLP-1RA in n=1000 bij 5 jaar behandelen

	SGLT-2i	GLP-1 RA
Gewicht	- 0.47 kg -0.09 tot -0.85	- 1.45 kg - 1.72 tot -1.18
Gastro-intestinale klachten		+58 +9 tot +142
Diabetische Keto-acidose	+1 0 tot +3	
Ernstige hyperglycaemie	+5 -2 tot +19	
Genitale Infecties (mycose)	+158 +64 tot +299	

Nu even praktisch!

- Wat moet ik weten over GLP-1RA?
- Wat moet ik weten over SGLT-2i?

GLP-1 receptor agonisten

naam	merknaam®	Merknaam samen met insuline®®	toediening	dosering
Exenatide	Byetta Bydureon		injectie	dagelijks wekelijks
Liraglutide	Victoza (Saxenda voor overgewicht)	Xultophy	injectie	dagelijks
Lixisenatide	Lyxumia	Suliqua	injectie	dagelijks
Dulaglutide	Trulicity		injectie	wekelijks
Semaglutide	Ozempic Rybelsus*		Injectie Oraal	wekelijks dagelijks

* Op nuchtere maag innemen, kan problemen geven met andere nuchter in te nemen medicatie (schildklierhormoon!).

Vergoeding GLP-1 RA

- Vergoeding geldt voor patiënten met een BMI ≥ 30 kg/m² die een GLP-1 RA gebruiken:
 - i.c.m. metformine en een SU-derivaat
 - i.c.m. optimaal getitreerd basaal insuline en metformine (al dan niet i.c.m. een SU-derivaat)

Bijwerkingen GLP1-ra

- Gastro-intestinale klachten (> 10%), mn misselijkheid en diarree
- Gewichtsverlies (ongeveer 0,5 tot 5,5 kg)
- Geen hypoglykemie, i.c.m. middel dat hypoglykemieën kan veroorzaken is de kans op hypoglykemie wel groter
- Onvoldoende klinische gegevens over schildkliertumoren en retinopathie, waarschijnlijk geen verhoogd risico op pancreatitis en pancreascarcinoom

Contra-indicaties GLP-1 RA

- Ernstige gastro-intestinale aandoening, waaronder gastroparese
- (Vermoeden van) pancreatitis, vanwege onvoldoende klinische gegevens
- Exenatide en lixisenatide vermijden bij eGFR van 10 tot 30 ml/min, dulaglutide, liraglutide en semaglutide kunnen gebruikt worden bij eGFR > 10 ml/min

Als iemand schildklierhormoon gebruikt

- Relatieve contra-indicatie voor orale GLP-1 RA
- Controleer altijd (ook bij sc toediening) de TSH

SGLT-2 remmers

naam	merknaam®
Dapaglifozine	Forxiga
Canaglifozine	Invokana
Empaglifozine	Jardiance

Vergoeding voor huidige SGLT-2i



[Link ZN formulier](#)

Bijwerkingen SGLT-2i

- Ketoacidose.
 - SGLT-2i geven mogelijk een verhoogd risico op ketoacidose. In sommige gevallen gaat het om ketoacidose zonder sterk verhoogde bloedglucosewaarden (euglykemische ketoacidose). Dit bemoeilijkt de diagnose.
- Fournier-gangreen.
 - Er zijn meldingen van fournier-gangreen bij zowel vrouwen als mannen die een SGLT-2i gebruiken. Fournier-gangreen is een zeldzame, maar ernstige en mogelijk levensbedreigende infectie. Het is nog niet bekend hoe vaak het voorkomt bij gebruik van SGLT2-remmers
- Amputaties en fracturen
 - Canagliflozine gaf vaker amputaties van onderste ledematen en fracturen dan bij patiënten met een placebo. Het ging vooral om amputaties van tenen (CANVAS- en CANVAS-R-studie). Dit werd in vervolgstudies echter niet bevestigd.

Bijwerkingen SGLT-2i

- Genitale infecties (m.n. vaginale candidiasis, vulvovaginitis, balanitis)
- Urineweginfecties, polyurie/pollakisurie
- Bijwerkingen als gevolg van uitdroging: duizeligheid en hypotensie
- Gewichtsverlies (ongeveer 1,5 tot 3,0 kg)
- Geen hypoglykemie, samen met een middel dat hypoglykemieën kan veroorzaken is kans op hypoglykemie wel groter

Contra-indicaties

Patiënten voor wie bloeddrukdaling mogelijk risicovol is:

- Patiënten met antihypertensiva en een geschiedenis van hypotensie
- Kwetsbare ouderen

Patiënten met een verhoogd risico op ketoacidose:

- Patiënten met een lage bètacelfunctiereserve (bijvoorbeeld patiënten met lage C-peptide, LADA of voorgeschiedenis van pancreatitis)
- Patiënten met aandoeningen die leiden tot beperkte voedselinname of ernstige uitdroging (Ramadan!)
- Patiënten met verhoogde insulinebehoefte als gevolg van een acute aandoening, operatie of alcoholmisbruik

Wees ook terughoudend bij mensen waarbij er twijfels zijn of er tijdig gealarmeerd gaat worden bij bijwerkingen of complicaties

Voorlichting m.b.t. gebruik SGLT-2i

Niet gebruiken bij

- eGFR < 30 ml/min/1,73m²
- Problematisch alcoholgebruik
- Ondervoeding
- Intermitterend vasten
- Ketogeen dieet
- Voetulcus
- Recidiverende genitale (mycotische) infecties

Staken indien

- Ontstaan van een (ischemisch) voetulcus
- Ontstaan van gangreen van Fournier
- Vermoeden van diabetische ketoacidose

Tijdelijk staken bij

- Dreigende dehydratie (toelichting volgende slide)
- Ernstige acute ziekte

Dreigende dehydratie

- Vijf dagen een omgevingstemperatuur boven de 27°C en/of
- Meer dan driemaal daags waterdunne diarree en/of
- Meer dan driemaal daags overgeven en/of
- Meer dan twee dagen koorts boven 38,5°C

Geldt m.n. voor (kwetsbare) ouderen/patiënten > 70 jaar en/of bij verminderde nierfunctie (eGFR < 60 ml/min/1,73m²)

Hoog-risico
patiënten met DM2
die
in aanmerking
komen voor nieuwe
medicamenteuze
stappenplan

HVZ

- Acut coronair syndroom
- Angina pectoris;
- Coronaire re-vascularisatie
- TIA of beroerte
- Aorto-iliofemorale atherosclerose
- Claudicatio intermittens of perifere re-vascularisatie
- Atherosclerotische stenose of ischemie op beeldvorming aangetoond

CNS

- eGFR < 30 ml/min per 1,73 m²
- eGFR 30-59 ml/min per 1,73 m² met ACR > 3 mg/mmol
- eGFR ≥ 60 ml/min per 1,73 m² met ACR > 30 mg/mmol

Hartfalen

HFrEF met linker ventrikel ejectiefractie < 40%

Stappenplan: patiënten die nog niet medicamenteus voor hun diabetes behandeld worden

- Stap 1. Start met een SGLT-2i
Indien contra-indicatie start GLP-1 RA
- Stap 2. Voeg metformine toe.
- Stap 3. Overweeg toevoeging van een GLP-1 RA

Stappenplan: patiënten die reeds medicamenteus voor hun diabetes worden behandeld

- Stap 1: Voeg bij deze patiënten een SGLT-2i aan bestaande medicatie toe. Indien contra-indicatie start GLP-1 RA.

Indien reeds SU of insuline gebruikt wordt en Hba1c <64mmol/mol:
verminder deze medicatie eerst om hypo's te voor

- Stap 2: Voeg andere medicatie toe, afhankelijk van wat patiënt al gebruikt

Afbouw medicatie bij start SGLT-2i of GLP-1 RA (als HbA1c <64mmol/mol)

Huidige medicatie	Aanpassen medicatie
SU-derivaat	<ul style="list-style-type: none">- Stop SU indien gliclazide 1dd30 of 80mg, glimepiride 1dd2mg of tolbutamide 1-2 dd 500mg wordt gebruikt- Halveer SU dosering: bij hogere doseringen
Insuline	<ul style="list-style-type: none">- Verlaag de hoeveelheid eenheden basale insuline met 20%, indien > 12 EH worden gebruikt- Stop insulinetherapie indien < 12 EH worden gebruikt- Verlaag de hoeveelheid EH bolus insuline met 20%
SU-derivaat en insuline	<ul style="list-style-type: none">- HbA1c 54-64 mmol/mol: halveer/ stop SU-derivaat of stop insuline indien < 12 EH worden gebruikt- Verlaag de hoeveelheid EH basale insuline met 20%, indien > 12 EH worden gebruikt- Verlaag de hoeveelheid EH bolus insuline met 20%

Take home messages

Leefstijl blijft belangrijk!

Wees alert op bijwerkingen SGLT-2i en GLP-1 RA

Wees voorzichtig bij kwetsbare ouderen

SGLT-2i en GLP-1 RA voor risicoreductie zijn alleen kosteneffectief bij patiënten met DM2 en reeds bestaande complicaties (HVZ/ hartfalen/Nierinsufficiëntie)

Kosten vs werkzaamheid



KETENZORG
WEST-FRIESLAND

Vragen?

Is verbonden met

