

Formularium Diabetes Mellitus type 2

Regionaal Transmuraal Formularium Zuidoost Brabant

Bloedglucoseverlagende behandeling

Streefwaarde HbA1c

Leeftijd < 70 jaar	Ongeacht diabetesduur	
	≤ 53 mmol/mol	
Leeftijd ≥ 70 jaar	Diabetesduur <10 jaar	Diabetesduur ≥10 jaar
Leefstijladvisering of metformine monotherapie	≤ 53 mmol/mol	≤ 53 mmol/mol
Vanaf stap 2 behandeling	54-58 mmol/mol	54-64 mmol/mol
Kwetsbare oudere of beperkte levensverwachting	Ongeacht diabetesduur of medicatie	
	54-69 mmol/mol of bloedglucosewaarden 6-15 mmol/l	

Niet medicamenteuze adviezen

Leefstijlfactoren als overgewicht en te weinig lichaamsbeweging spelen een belangrijke rol in het ontstaan en de progressie van diabetes mellitus type 2. Het nastreven van een betere leefstijl vormt daarom de basis van de behandeling en blijft belangrijk gedurende het hele ziektebeloop.

- **Stoppen met roken**
- **Voldoende bewegen**
Streef naar minimaal 2,5 uur matig-intensief bewegen per week. Ook zonder gewichtsverlies heeft dit een gunstig effect op de glykemische instelling en op de sterfte aan hart- en vaatziekten. Voor de meeste patiënten is stevig wandelen, fietsen of zwemmen het gemakkelijkst haalbaar. Combineer dit bij voorkeur met twee maal per week spier- en botversterkende activiteiten, voor ouderen gecombineerd met balansoefeningen.
- **Gewichtsverlies**
Adviseer patiënten met overgewicht om af te vallen.
- **Gezonde voeding**
Geef een voedingsadvies gebaseerd op de Richtlijnen Goede Voeding. Dit betekent vooral minder gebruik van verzadigd vet en meer gebruik van onverzadigd vet en vezelrijke koolhydraten (vooral groente en fruit) met daarnaast weinig alcohol (maximaal één consumptie per dag). Bij voorkeur wordt de patiënt voor advies en begeleiding verwezen naar een diëtist.

Ondersteuning door gecombineerde leefstijlprogramma's, zoals Cool en Keer Diabetes2 Om kan bij een deel van de patiënten van grote waarde zijn.

Medicamenteuze behandeling

Indien er ondanks voorlichting, educatie en een aanpassing van de leefstijl (voeding en beweging) na 3 maanden nog sprake is van glucosewaarden passend bij de diagnose DM2 (nuchtere glucose ≥ 7,0 mmol/l) wordt in overleg met de hoofdbehandelaar gestart met orale bloedglucose verlagende medicatie.

Stappenplan medicamenteuze behandeling

Algemene toelichting stappenplan:

- **Bij elk consult en zeker voorafgaande aan een nieuwe stap in de behandeling: besteed opnieuw aandacht aan het belang van leefstijl (interventies) en aan een juist gebruik van de medicatie**
- Start orale bloedglucose verlagende middelen in een lage dosering
- Verhoog de dosering elke 2-4 weken aan de hand van de nuchtere bloedglucosewaarden
- Ga over naar volgende stap als ophoging van de dosering door bijwerkingen of door het bereiken van de maximale dosering niet meer mogelijk is **én het HbA1c boven de streefwaarde ligt of de streefwaarde nadert**
- Ga ook over naar de volgende stap indien behandeling met één van de middelen uit het stappenplan op bezwaren (bijwerkingen, contra-indicaties, interacties) stuit
- De groep ouderen met diabetes is heel divers. Er zijn vitale ouderen met lange levensverwachting en kwetsbare ouderen met comorbiditeit of met een korte levensverwachting. Streef naar zorg op maat. Er is geen bewijs dat een laag HbA1c bij kwetsbare ouderen of mensen met een korte levensverwachting zinvol is. Bij kwetsbare ouderen en bij mensen met een beperkte levensverwachting (arbitrair <5 jaar) is de behandeling vooral gericht op het voorkomen van een symptomatische hypo- of hyperglykemie.
- Overweeg de medicatie af te bouwen bij kwetsbare ouderen en bij mensen met een beperkte levensverwachting

Stap 1. Metformine

- Dosering 500-3000 mg (optimale dosering: 2 dd 1000 mg, bij BMI >30 evt. 3 dd 1000 mg)
- Start: 1^e week 1 dd 500 mg, 2^e week 2 dd 500 mg
- Beschermende effect voor HVZ is aangetoond vanaf 850 mg/dag
- Staak het gebruik (tijdelijk) bij ernstige diarree, braken, dehydratie of koorts (risico op lactaatacidose). Wees hierop extra alert bij een eGFR < 30 ml/min/1,73 m².

Stap 2a. Voeg toe SU-derivaat

- Voorkeur voor gliclazide
- Dosering: 1-3 dd 80 mg of 1 dd 1-4 tab à 30 mg
- Vervang bij eGFR <50 of bij hypoglykemie tolbutamide en glimepiride door gliclazide; wees hier extra alert op bij ouderen vanaf ca. 70 jaar
- Bij patiënten waarbij het optreden van een hypoglykemie (bijv. bij beroepsmatige verkeersdeelnemers) of gewichtstoename een groot bezwaar is, kan gekozen worden voor één van de bij stap 2b. of bij stap 3b. genoemde middelen. *Voor de grootste groep patiënten met DM2 is gliclazide een uitstekende tweede stap in de behandeling.*

Stap 2b. Alternatief: overweeg bij eerder vastgestelde HVZ toevoeging van SGLT-2-remmer of GLP-1-RA. Bij mensen ouder dan 70 jaar is terughoudendheid bij het voorschrijven van een SGLT-2-remmer aangewezen.

Bij een GLP-1-RA gaat de voorkeur uit naar liraglutide (1x/dag), dulaglutide (1x/week) of semaglutide (1x/week). Het gebruik van een GLP-1-RA zonder insuline wordt anno 2020 in Nederland vergoed bij mensen met een BMI ≥30, die metformine én een SU-derivaat in een maximaal verdraagbare dosering gebruiken. Mogelijk worden deze vergoedingsregels binnenkort aangepast.

Bij een SGLT-2-remmer gaat de voorkeur uit naar empagliflozine, dapagliflozine of canagliflozine. Bij het gebruik van SGLT-2-remmers en GLP-1-RA gelden belangrijke contra-indicaties, waarschuwingen en voorzorgen (zie onderstaande tekst!).

NB. Geef geen SGLT-2 remmer bij een eGFR <30 ml/min/1,73 m². Wees voorzichtig bij alcoholisme en ondervoeding. Zie toe op een goede voetcontrole. Bespreek met de patiënt de risicofactoren en symptomen van ketoacidose en informeer de patiënt over de noodzaak om inname van een SGLT-2-remmer (tijdelijk) te staken bij misselijkheid, braken, extreme dorst en bij een chirurgische ingreep en om in deze gevallen contact op te nemen met de behandelend arts. Stop de behandeling bij één of meer risicofactoren voor het optreden van een (diabetische) ketoacidose: plots sterk verhoogde insulinebehoefte (zoals bij ziekte, operatie of alcohol-misbruik), beperkte voedselinname, gebruik van een koolhydraat beperkt voedingspatroon, kans op dehydratie of aanwijzingen voor gangreen van Fournier (necrotiserende fasciitis van het perineum): een zeldzame infectie, gekenmerkt door pijn, roodheid of zwelling in het genitale of perineale gebied in combinatie met koorts.

NB. Wees terughoudend met een GLP-1-RA bij een pancreas- of schildkliercarcinoom in de voorgeschiedenis. Wees zeer terughoudend bij gastroparese, eGFR <30 ml/min/1,73 m², ernstige leverinsufficiëntie of ernstig hartfalen. Evalueer het gebruik na 6 maanden en stop bij een daling van het HbA1c < 5 mmol/mol.

Stap 3a. Voeg toe (middel) lang werkende insuline, eenmaal daags

Weeg vanaf deze stap het belang van het strikt halen van de HbA1c-streefwaarde af in relatie tot factoren zoals leeftijd, comorbiditeit, complicaties, haalbaarheid en motivatie van de patiënt. Behandeling met eenmaal daags (middel)langwerkende insuline heeft de voorkeur. Deze voorkeur is gebaseerd op de effectiviteit, de ruime ervaring met het middel en de goede lange termijn veiligheid.

- Voeg toe: **(middel) lang werkende insuline, bij voorkeur NPH-insuline**; insuline heeft de voorkeur bij een HbA1c \geq 15 mmol/mol boven de streefwaarde
- Bij (bij voorkeur gedocumenteerde) hypoglykemieën:
 - Probeer de oorzaak te achterhalen: gewijzigd inspannings- of eetpatroon, gewichtsverlies, injectietechniek (te diepe injectie, niet zwenken van NPH-insuline), lipodystrofie op injectieplaatsen, doseringsfouten, overmatig alcoholgebruik
 - Bij gecombineerd gebruik van insuline met een SU-derivaat: verlaag de dosering van het SU-derivaat, vervang glimepiride door gliclazide
 - Staak het gebruik van het SU-derivaat bij onvoldoende effect, pas zo nodig de insulinedosering aan
 - Bij geobjectiveerde nachtelijke hypoglykemie geldt: zorg voor een bloedglucose van >8 mmol/l voor de nacht
 - Bij onvoldoende effect: vervang de NPH-insuline door een langwerkend insuline analoog (insuline glargine 100 E/ml) of insuline detemir

Voor de praktische toepassing van insuline en uitgebreidere informatie over de behandeling met insuline: zie de bestaande documenten van de zorggroepen.

Voor ultralang werkende insuline degludec en geconcentreerde langwerkende insuline analoog (insuline glargine 300 E/ml) is een zeer beperkte plaats bij de behandeling. Zie hiervoor het [stappenplan voorschrijven insulines volgens formularium](#).

Stap 3b. Alternatief: overweeg (op indicatie): toevoeging van DPP-4-remmer, SGLT-2-remmer of GLP-1-RA

Algemene indicaties: grote bezwaren tegen spuiten, als spuiten en zelfcontrole moeilijk uitvoerbaar zijn en bij beroepsmatige verkeersdeelnemers. Bij een eerder vastgestelde HVZ kan een GLP-1-RA of een SGLT-2-remmer worden overwogen.

- Bij een DPP-4-remmer gaat de voorkeur uit naar sitagliptine of linagliptine.

- Bij een GLP-1-RA gaat de voorkeur uit naar liraglutide (1x/dag), dulaglutide (1x/week) of semaglutide (1x/week). Het gebruik van een GLP-1-RA zonder insuline wordt anno 2020 in Nederland vergoed bij een BMI ≥ 30 .
- Bij een SGLT-2-remmer gaat de voorkeur uit naar empagliflozine, dapagliflozine of canagliflozine.

N.B. Bij het gebruik van SGLT-2-remmers en GLP-1-RA gelden belangrijke contra-indicaties, waarschuwingen en voorzorgen, [zie de tekst bij stap 2b](#).

Evalueer het gebruik van een DPP-4-remmer of GLP-1-RA na 6 maanden (stop bij daling HbA1c < 5 mmol/mol).

Stap 4a. Voeg aan insuline toe: GLP-1-RA (vergoeding bij BMI ≥ 30); stop SU-derivaat (bij kans op hypoglykemie) en stop SGLT-2-remmer en DPP-4-remmer (i.v.m. vergoeding)

Evalueer het gebruik van een GLP-1-RA na 6 maanden (stop bij daling HbA1c < 5 mmol/mol).

Stap 4b. Alternatief: intensiveer insulinebehandeling: basaal-plus, basaal-bolus of mixinsuline; stop SU-derivaat.

Voor de praktische toepassing van insuline en uitgebreidere informatie over de behandeling met insuline: zie de bestaande documenten van de zorggroepen.

Aanpassing dosering bij verminderde nierfunctie

Medicatie	Nierfunctie (eGFR in ml/min/1,73 m ²)	Dosering
Metformine	eGFR 10-30	max. 1 dd 500 mg
	eGFR 30-50	2 dd 500 mg*
	eGFR 50-60	2-3 dd 500 mg*
Gliclazide	eGFR > 10	geen dosisaanpassing nodig
NPH-insuline/ analoge insuline	Dosisaanpassing niet nodig (bij stabiel verminderde nierfunctie)	
Sitagliptine	eGFR 10-30	1 dd 25 mg
	eGFR 30-50	1 dd 50 mg
	eGFR > 50	1 dd 100 mg
Linagliptine	eGFR > 10	geen dosisaanpassing nodig
Liraglutide/semaglutide/ dulaglutide	eGFR > 10	geen dosisaanpassing nodig
Canagliflozine	eGFR < 60	Niet starten
	Indien eGFR tijdens behandeling daalt tot 45-60	max. 1 dd 100 mg
	Daling eGFR < 45	Staken
Empagliflozine	eGFR < 60	Niet starten
	Indien eGFR tijdens behandeling daalt tot 45-60	max. 1 dd 10 mg
	Daling eGFR < 45	Staken

*eventueel in individuele gevallen op te hogen in overleg met de internist-nefroloog

Bloedglucoseverlagende medicatie uit het stappenplan

Stofnaam	Preparaat	Dosering	Gebruiksadvies
Metformine	Metformine Tab. 500, 850, 1000 mg	1 ^e week: 1 dd 500 mg, 2 ^e week 2 dd 500 mg; max. 2 dd 1000 mg, bij BMI >30: max. 3 dd 1000 mg	Tijdens of na de maaltijd Contact opnemen bij braken, koorts, ernstige diarree
Gliclazide	Gliclazide Tab. (mga) 80 mg Tab. (mga) 30, 60 mg	1-3 dd 80 mg 1 dd 1-4 tab à 30 mg	1-3 dd bij de maaltijd 1 dd bij ontbijt
NPH-insuline	Insulatard®, Humuline NPH®, Insuman basal® 100 E/ml	Startdosering 1 dd 10 E, individueel instellen op geleide van de nuchtere bloedglucosespiegel	1 dd tussen avondeten en bedtijd, subcutaan in dij, bovenarm of buikwand
Insuline glargine	Abasaglar®, Lantus® 100 E/ml	Startdosering 1 dd 10 E, individueel instellen op geleide van de nuchtere bloedglucosespiegel	1 dd op vast tijdstip, subcutaan in dij, bovenarm of buikwand
Insuline detemir	Levemir® 100 E/ml	Startdosering 1 dd 10 E, individueel instellen op geleide van de nuchtere bloedglucosespiegel	1 dd op vast tijdstip, subcutaan in dij, bovenarm of buikwand
Sitagliptine	Januvia® Tab. 25/50/100 mg	1 dd 100 mg	
Linagliptine	Trajenta® Tab. 5 mg	1 dd 5 mg	
Liraglutide	Victoza® Injectievloeistof 6 mg/ml	0,6 mg na minimaal 1 week 1 dd 1,2 mg. Enkele patiënten kunnen baat hebben bij verhoging naar 1,8 mg	1 dd op vast tijdstip, subcutaan in dij, bovenarm of bovenarm
Dulaglutide	Trulicity® Injectievloeistof 1,5 mg/ml (0,5 ml) of 3 mg/ml (0,5 ml)	Monotherapie: 0,75 mg Combinatietherapie: 1,5 mg Bij ouderen begindosering 0,75 mg	1x/week, subcutaan in dij, buik of bovenarm
Semaglutide	Ozempic® Injectievloeistof 1,34 mg/ml	Begindosering: 0,25 mg, na 4 weken verhogen naar 0,50 mg, na 4 weken zo nodig verhogen naar 1 mg	1x/week subcutaan in dij, buikwand of bovenarm
Canagliflozine	Invokana® Tab. 100, 300 mg	Startdosering 1 dd 100 mg, zo nodig verhogen naar 1 dd 300 mg	<u>Zie contra-indicaties, waarschuwingen en voorzorgen in de tekst bij stap 2b!</u>
Empagliflozine	Jardiance® Tab. 10, 25 mg	Startdosering 1 dd 10 mg, zo nodig verhogen naar 1 dd 25 mg	
Dapagliflozine	Forxiga® Tab. 5, 10 mg	Startdosering 1 dd 10 mg Bij combinatie met een SU-derivaat of insuline kan het nodig zijn om de dosis van het SU-derivaat of insuline te verlagen	

De werkgroep transmuraal formularium DM2 2019

Namens huisartsen DSP:

Els van Dieten, stafarts farmacie PoZoB

Ilse Herfst, kaderhuisarts diabetes DOH en SGE

Jaap Kroon, kaderhuisarts diabetes PoZoB

Namens regionale apothekers:

Ruud Tolboom, stafapotheker DOH

Namens regionale internisten:

Ronald Erdtsieck, Máxima Medisch Centrum

Marion Knippels, Elkerliek ziekenhuis

Laura Kuijpers-Mannaerts, Sint Jans Gasthuis

Mirjam Oosterwerf-Suiker, Catharina Ziekenhuis

Arno Toorians, St. Anna Ziekenhuis

Deze samenwerkingsafpraak is tevens geaccordeerd door de werkgroep RTA CVRM. Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze tekst mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van PoZoB.

© 2019 DSP