

Het starten van GLP-1 receptor agonisten bij patiënten met diabetes mellitus type 2

Een praktische handleiding



Auteurs:

Heleen de Wit, internist-endocrinoloog (hm.de.wit@stjansdal.nl)

en Inge van de Belt, verpleegkundig specialist diabeteszorg (ha.vande.belt@stjansdal.nl)

Dit document is zoveel mogelijk gebaseerd op feiten en bestaande onderzoeken (evidence based). Omdat het voorkomt uit onze eigen klinische ervaring, is het niet te voorkomen dat het deels ook een representatie is van onze eigen mening en behandelvoorkeur.

versie oktober 2020

Inleiding

GLP-1 (glucagon-like peptide 1) receptor agonisten, hierna te noemen: GLP-1ra, zijn injecteerbare glucoseverlagende middelen. GLP-1 is een eiwit dat wordt geproduceerd in de darm, en vrijkomt na het eten van een maaltijd. Het stimuleert de insulineafgifte uit de alvleesklier, maar heeft ook centrale effecten in het lichaam, zoals een vermindering van de eetlust door aangrijping op het verzadigingscentrum in de hersenen, en een vertraagde maagontlediging. Patiënten met type 2 diabetes mellitus (dm2) hebben een tekort aan GLP-1. De behandeling met GLP-1ra grijpt aan op dit systeem.

Behandeling met GLP-1 ra zorgt voor insulineafgifte, met name prandiaal (na de maaltijd) waardoor de bloedglucose niet stijgt, een vertraagde maagontlediging, een verzadigd gevoel en daardoor gewichtsverlies. Ook leidt het, met name in de eerste 2 maanden na starten van de behandeling, vaak tot bijwerkingen van het maag-darmstelsel: misselijkheid, soms braken, zuurbranden, diarree of obstipatie, en buikpijn. Na de eerste 2 maanden van behandeling zijn deze bijwerkingen meestal verdwenen.

Er zijn verschillende GLP-1ra op de markt, op te delen in kortwerkend (toediening 1 of 2 maal daags) en langwerkend (toediening 1 maal per week). De keuze voor een bepaalde GLP-1ra kan worden gemaakt op basis van ervaring, voorkeur voor dagelijks of wekelijks gebruik, de beschikbaarheid in een vaste combinatie met insuline en kosten.

Verschiede GLP-1ra (liraglutide, semaglutide, albiglutide) lieten in onderzoeken zien dat er bij behandeling een daling optreedt van de cardiovasculaire mortaliteit bij patiënten die al een eerder cardiovasculair event hadden doorgemaakt. Voor deze patiëntengroep kan dit een extra argument zijn om voor deze klasse van geneesmiddelen te kiezen.

(Contra) indicaties voor behandeling met GLP-1 receptor agonisten

Vergoeding en indicaties

- GLP-1ra worden door de zorgverzekeraar vergoed voor 2 categorieën van patiënten:
 1. Patiënten met dm2, die nog niet worden behandeld met insuline: alleen als zij een BMI hebben van tenminste 30 kg/m² en het HbA1c-doel niet halen, ondanks maximaal verdraagbare orale therapie (waaronder metformine en/of sulfonyleureum derivaten).
 2. Patiënten met dm2, die wel worden behandeld met insuline: alleen als zij een BMI hebben van tenminste 30 kg/m² en het HbA1c doel niet halen, ondanks tenminste 3 maanden behandeling met basale insuline in combinatie met metformine (al dan niet met een sulfonyleureumderivaat) in een maximaal verdraagbare dosering.
 - NB in de praktijk blijkt dat GLP-1ra vaak ook wordt vergoed voor patiënten met een basaal bolusschema, mixinsuline of een insulinepomp, immers valt te beargumenteren dat ook bij deze vormen van insulinetherapie basale insuline wordt toegediend.
- Buiten deze vergoedingscriteria zijn GLP-1ra geregistreerd voor de behandeling van dm2, al dan niet in combinatie met insuline, ongeacht de BMI. Dat wil zeggen dat als een patiënt dit wil, hij/zij ook bij een lagere BMI behandeld kan worden behandeld met GLP-1ra, mits hij/zij dit zelf betaalt.

Contra-indicaties/ voorzichtigheid geboden met behandeling met GLP-1ra

GLP-1ra mogen niet worden voorgeschreven aan patiënten met:

- pancreatitis of maligniteiten in pancreas of schildklier in de voorgeschiedenis of een sterk verhoogd risico op deze aandoeningen.
- Wees zeer terughoudend met GLP-1 receptor agonisten bij patiënten met bekende gastroparese, leverinsufficiëntie, nierfalen (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) of hartfalen
- Inflammatoire darmziekte (ziekte van Crohn of Colitis ulcerosa)
- Diabetes anders dan dm2: dus dm1 of zeldzame erfelijke vormen van diabetes (MODY of MIDD). Als er twijfel is over de diagnose dm2, bijvoorbeeld doordat de diabetes op jonge leeftijd ontstond,

doordat er snel in de behandeling insuline nodig was, bij een sterk positieve familieanamnese of bij aanwezigheid van andere auto-immuunziekten overleg dan eerst met een internist.

- Het kan dan nuttig zijn om eerst antistoffen (anti-GAD en antistoffen tegen eilandjes van Langerhans) te bepalen om een dm1 uit te sluiten alvorens de GLP-1ra te starten
- Soms kan een c-peptide bepaling nog zinvol zijn: indien dit zeer laag is, dan zal de behandeling met GLP-1ra mogelijk minder effectief zijn. Echter, het is wel belangrijk om te realiseren dat het C-peptide onderdrukt wordt ('vals' laag) door behandeling met insuline.

Voorzichtigheid is geboden bij:

- Kwetsbare ouderen, met name patiënten boven de 75 jaar, aangezien GLP-1ra niet in deze populatie zijn getest
- Reeds bestaande maag- darmklachten of gevoeligheid voor bijwerkingen van het maag-darmstelsel

In het algemeen is behandeling met GLP-1ra een rationele keuze bij:

- Patiënten die niet uitkomen met maximale orale behandeling (waaronder metformine en sulfonylureum derivaten) en een BMI hebben van $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (als alternatief voor starten met insuline)
- Als de patiënt na minimaal 3 maanden behandeling met insuline niet uitkomt en een BMI heeft van $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, met name indien er:
 - Gewichtstoename is door de insuline of als het gewicht een probleem vormt
 - Angst is voor hypoglykemie; omdat GLP-1ra de lichaamseigen insulineproductie stimuleren op een glucose-afhankelijke wijze, leidt de behandeling niet tot hypoglykemie (hypo's kunnen uiteraard wel optreden ten gevolge van andere gebruikte antidiabetica, zoals insuline of sulfonylureum derivaten)
 - Zelfcontrole een probleem vormt
 - Patient niet 4dd wil injecteren
 - Grote hoeveelheden insuline worden gespoten; als de patiënt goed reageert op de behandeling met GLP-1ra kan vaak de insuline worden afgebouwd doordat de insuline-resistentie vermindert
 - Er geen sprake is van ernstige comorbiditeit of pancreatitis in de voorgeschiedenis

De verschillende beschikbare GLP-1ra

Kortwerkend*

Stofnaam	Merk	Dosering	Prijs per maand (maximale dosis)	Effect gewicht (gemiddeld na 6 mnd)	Effect HbA1c (gemiddeld na 6 mnd)
Liraglutide	Victoza®	Week 1: 0,6 mg/dag Week 2: 1,2 mg/dag Na week 2: eventueel verhogen naar 1,8 mg/dag	€142,72	-2.0/ -3.6 kg	-1.2 / -1.5%
Lixisenatide	Lyxumia®	Week 1-2: 10 µg/dag Na week 2: 20 µg/dag	€94,98	-1.1/ -2.8 kg	-0.4 / -0.9%

Vanwege de grotere effectiviteit en meer ervaring kiezen wij meestal voor Liraglutide, er zijn echter wel bewijzen dat Lixisenatide juist door de meer bescheiden effecten langer werkzaam is; er treedt minder snel therapiefalen op waardoor er minder snel de noodzaak is tot het starten van insuline. Ook is het middel goedkoper dan Liraglutide.

*Ook verkrijgbaar is Exenatide (Byetta®), omdat dit 2dd moet worden gedoseerd en deze behandeling geen specifieke voordelen heeft wordt dit verder niet besproken

Langwerkend

Stofnaam	Merk	Dosering	Prijs per maand (maximale dosering)	Effect gewicht (gemiddeld na 6 mnd)	Effect HbA1c (gemiddeld na 6 mnd)
Semaglutide	Ozempic®	1 ^e 4 weken: 0,25 mg 1x/week Na 4 weken: 0,5 mg 1x/week (na 8 weken evt. verhogen tot 1 mg 1x/week)	€110,27	-4.3/ -6.1 kg	-1.3/ -1.6%
Dulaglutide	Trulicity®	1,5 mg 1x/week (evt beginnen met 0,75 mg 1x/week)	€127,45	-1.3 / -2.9 kg	-1.4/ -1.6%
Exenatide QW	Bydurion®	2 mg 1x/week	€110,23	-2.0/ -2.3 kg	-1.2/ -1.9%

Sinds het op de markt komen van Semaglutide (februari 2018) heeft dit middel een grote opkomst doorgemaakt. Het is momenteel de meest voorgeschreven GLP-1 ra, vanwege de grote effecten en de wekelijkse ipv dagelijkse toediening. Dit is de krachtigste GLP-1ra tot nu toe ontwikkeld.

De bijwerkingen zijn niet heviger dan bij dagelijkse dosering, dus in principe is er geen bezwaar tegen wekelijkse dosering. De diverse fabrikanten hebben hulpmiddelen voor de patiënt om ervoor te zorgen dat zij de injectie niet vergeten.

In vaste combinatie met insuline

Stofnaam	Merknaam	Aanbevolen dosering	Prijs per maand (maximale dosis)
Liraglutide/insuline degludec (Tresiba®)	Xulthophy®	16 dosiseenheden/dag (16 eenheden insuline degludec, 0,6 mg liraglutide), maximaal 50 dosiseenheden/dag)	€196
Lixisenatide/insuline glargine (Lantus®)	Suliqua®	10-40: 20 doseerstappen/dag (20 E insuline glargine, 10 ug lixisenatide), maximaal 40/dag 30-60: 30 doseerstappen/dag (30 E insuline glargine, 10 ug lixisenatide), maximaal 60/dag	€217 €208

Als de patiënt reeds met basale insuline wordt behandeld, kan er worden gekozen voor het los toevoegen van een GLP-1ra (te kiezen uit dagelijkse of wekelijkse dosering) of het gebruik van een combinatiepreparaat van basale insuline en GLP-1ra. De keuze hiervoor moet worden afgestemd met de patiënt, gebaseerd op een voorkeur voor gebruiksgemak (bij combinatiepreparaat) of juist flexibiliteit (bij losse toediening):

Voor- en nadelen van losse (2 injecties) of gecombineerde (1 injectie) toediening van GLP-1 ra en insuline:

	Voordelen	Nadelen
Losse toediening GLP-1ra en insuline	Meer flexibiliteit: <ul style="list-style-type: none">Als een patiënt goed op de behandeling met GLP-1 ra reageert, kan de insuline worden afgebouwd of zelfs gestopt	2 injecties, minder gebruiksvriendelijk

	<ul style="list-style-type: none"> • Je kunt de GLP-1ra optimaal titreren op basis van bijwerkingen, en toedienen in de maximale dosering • De GLP-1ra kan ook wekelijks worden toegediend • Geschikt bij een grote insulinebehoefte (>50-60 eenheden) 	
Combinatiepreparaat GLP-1 ra en insuline	<p>1 injectie, meer gebruiksvriendelijk</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mogelijkheid tot wekelijkse toediening van de GLP-1 ra 	<p>Minder flexibiliteit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Afbouwen of stoppen van de insuline is niet mogelijk (je kunt alleen beide middelen tegelijk verhogen of verlagen) • Toedienen gaat in dosiseenheden, vaste combinatie van insuline en GLP-1ra, waardoor bij weinig insuline ook zeer weinig en mogelijk minder effectief GLP-1ra wordt toegediend • Er kunnen maximaal 40-60 eenheden insuline worden toegediend, niet geschikt voor patiënten die een grotere insulinebehoefte hebben

Wij kiezen voor Xulthophy of Suliqua in overleg met de patiënt, als deze een voorkeur heeft voor gebruiksgemak. Wij hebben geen specifieke voorkeur voor één van beide preparaten, Xulthophy wordt iets vaker voorgeschreven. De voorkeur voor één van beide kan ook ontstaan als de patiënt reeds met insuline degludec (tresiba) of glargine (lantus) wordt behandeld.

Oraal

Recent is er ook een orale GLP-1 ra op de markt gekomen, dit is semaglutide (Rybelsus®). Dit moet dagelijks worden ingenomen op nuchtere maag. De vergoedingscriteria zijn dezelfde als voor subcutaan geïnjecteerde GLP-1 ra. Het is beschikbaar in tabletten van 3 mg, 7 mg en 14 mg. De begintdosis is 3 mg 1x/dag; na 1 maand moet de dosering worden verhoogd naar 7 mg 1x/dag. Na ten minste 1 maand met een dosering van 7 mg 1x/dag, kan de dosering zo nodig verder worden verhoogd naar max. 14 mg 1x/dag. De gemiddelde prijs voor 30 stuks is €124, dit is gelijk aan subcutaan toegediende GLP-1 ra. Het geeft een HbA1c verlaging tussen de 0.8-1.3 %, en een gewichtsdeling tussen de 2,2-4,4 kg na 6 maanden. De bijwerkingen zijn vergelijkbaar.

Stappenplan voor het starten van de behandeling met GLP-1ra

1. Kies met de patiënt een preparaat

- Dagelijkse injectie: liraglutide, lixisenatide
- Wekelijkse injectie: semaglutide, dulaglutide, exenatide QW
- Combinatiepreparaat met basale insuline: xulthophy, suliqua

Benodigdheden voor eerste voorschrift:

- Recept voor GLP-1ra
- Artsenverklaring waarin wordt verklaard dat de patiënt voldoet aan de vergoedingscriteria (dit is te vinden op de website van Zorginstituut Nederland; www.znformulieren.nl; doorklikken op farmacie)
 - o <https://www.znformulieren.nl/337936417/Formulieren?folderid=2760278016&title=GLP-1-agonist>
 - o <https://www.znformulieren.nl/337936417/Formulieren?folderid=2760278017&title=GLP-1-agonist++in+COMBINATIE+met+insuline>

Met het recept en de artsverklaring kan de patiënt de GLP-1ra bij de apotheek ophalen

- Naaldjes

2. Pas de overige bloedglucose verlagende middelen zo nodig aan

Orale antidiabetica:

De volgende orale antidiabetica kunnen worden gecontinueerd zonder dosisaanpassing bij het starten met een behandeling met GLP-1ra (ook indien de behandeling wordt gecombineerd met insuline): metformine, sulfonylureum derivaten, SGLT-2 remmers, thiazolidinederivaten of een combinatie daarvan.

Bij een verhoogd risico op hypoglykemie kan wel worden overwogen om de dosering van de sulfonylureum derivaat te verminderen

De behandeling met DPP-4 remmers moet worden gestopt, dit is niet rationeel in combinatie met de behandeling met een GLP-1ra (DPP-4 grijpt aan op hetzelfde systeem, het remt de afbraak van GLP-1).

Insuline:

Verlaag de dosering van insuline bij starten van de GLP-1ra met ten minste 20%.

Bij meer complexe regimes, zoals bij een basaal bolus schema of bij mixinsuline, is het raadzaam om verhoudingsgewijs de insuline evenveel te verminderen (voorbeeld: novomix 20 – 0 – 10 E; 20% eraf is 6 eenheden minder, verhouding ochtend : avond is 2 : 1; dan wordt dit 16 – 0 – 8 E)

Bij starten van Xulthophy of Suliqua kan worden gekozen voor een startdosering waarbij de helft van de dosering basale insuline wordt toegediend; dit kan tijdens de behandeling worden opgehoogd, afhankelijk van de glucosewaarden.

3. Spreek met de patiënt een individueel behandelgoal af

Leg dit doel vast en evalueer na 3-4 maanden of de behandeling effectief is, en of dit doel is behaald. Bespreek met de patiënt dat de behandeling wordt gestaakt als het doel niet wordt behaald.

Behandelgoals kunnen bijvoorbeeld (een combinatie van) zijn:

- Behalen HbA1c doel volgens de NHG-standaard, of een individueel HbA1c doel
- Minder insulinegebruik, of zelfs stoppen met insuline
- Gewichtsverlies (>4-5% gewichtsverlies geeft significante positieve gezondheidseffecten), of in elk geval geen gewichtstoename
- Minder schommelingen in bloedglucosewaarden, minder hypens of hypo's

4. Geef instructies aan de patiënt

1. Geef een uitleg van de pen, spuitinstructie en eventueel een proefinjectie.
2. De GLP-1ra (ook in combinatie met insuline) kan in principe op elk moment van de dag, maar wel op een vast tijdstip, worden gespoten. Er moet minstens 8 uur tussen de injecties zitten.
3. In principe hoeft de patiënt geen specifiek dieet te houden. Wel is het van belang om nogmaals het belang een gezonde leefstijl met de patiënt te bespreken, om de kans op een positief effect van de behandeling te vergroten. Omdat de patiënt eerder een vol gevoel zal hebben is het raadzaam om kleinere maaltijden te nuttigen. Verwijs zo nodig opnieuw naar de diëtist.
4. Bijwerkingen treden frequent op, met name in de eerste 2 maanden, en betreffen het maag-darmstelsel. Na de eerste 2 maanden zijn deze bijwerkingen meestal voorbij of een stuk verminderd, 'coach' je patiënt dus door de eerste periode heen. Het meeste gewichtsverlies treedt in het algemeen ook op in de eerste 2-4 maanden van de behandeling, maar gaat daarna wel door. Als de patiënt hevige buikpijnklachten heeft die niet over gaan, dan moet hij/zij contact opnemen met de praktijk of in het weekend met de huisartsenpost. Alhoewel uit recentere onderzoeken blijkt dat dit niet vaker voorkomt tijdens behandeling met GLP-1ra moet de mogelijkheid van een pancreatitis worden overwogen.
Zeldzaam komen (huid)reacties voor toedieningsplaats. Indien dit optreedt en echt problematisch is, dan is er geen andere optie dan het middel te stoppen, of eventueel te switchen naar een andere GLP-1ra.

Eventuele bijwerkingen kunnen symptomatisch worden behandeld:

- Ontlastingsproblemen: met laxantia of loperamide
- Zuurbranden: met een protonpompremmer of antacida

5. Verhoog de dosering van de GLP-1ra na het starten en pas de overige antidiabetica zo nodig aan

- Van bijna alle GLP-1ra wordt de dosering stapsgewijs opgebouwd (zie per GLP-1ra de tabellen hierboven)
- Liraglutide wordt in principe in een dosering van 1,8 mg voorgeschreven, maar indien er veel bijwerkingen zijn kan ook worden doorgegaan met 1dd 1,2 mg.
- Indien er een positief effect is van de GLP-1ra, en de medicatie afgebouwd kan worden, dan is het het meest logisch om dit als volgt te doen
 1. Eerst insuline afbouwen tot stop (in principe kan dit worden gestopt als er $<8^E$ per dag worden gegeven)
 2. Dan SGLT-2 remmers/ pioglitazon (gezien kosten)
 3. Vervolgens sulfonylureumderivaat (met name bij hypo's).
Metformine in principe handhaven

Zelfcontrole en vervolgspraken:

- Laat de patiënt bij voorkeur starten met de behandeling aan het begin van de week, zodat er een goede bereikbaarheid is gewaarborgd indien er vragen zijn
- Als patiënten insuline gebruiken dan moeten zij na starten van de GLP-1ra dagelijks een 4 punts dagcurve bijhouden. Het is dan goed om in de eerste 4 weken na starten van de behandeling wekelijks contact te hebben met de patiënt, om de insulinedoseringen aan te passen. Indien de glucoses stabiliseren kan de zelfcontrole worden uitgebreid.
- Als de patiënt naast de GLP-1ra een sulfonylureum derivaat gebruikt is het aan te raden om de patiënt een meter mee te geven om wekelijks een 4 punts dagcurve te maken.
- Alleen als de patiënt naast de GLP-1ra alleen metformine gebruikt is zelfcontrole niet noodzakelijk

Plan na 4-6 weken een afspraak in met de patiënt om de bijwerkingen te evalueren, en te kijken naar het gewicht en HbA1c.

De streefwaarde van de bloedglucose hangt af van het HbA1c doel:

HbA1c streefwaarde	Gemiddelde bloedglucose
53 mmol/mol	8 mmol/l
58 mmol/mol	9 mmol/l
64 mmol/mol	10 mmol/l

6. Van belang na het starten van de behandeling

In mijn ervaring reageren patiënten erg goed op de behandeling met GLP-1ra (daling HbA1c, gewicht en/of insulinedosis) of ze reageren niet. Het is niet goed van tevoren te voorspellen wie er op de behandeling reageert, mogelijk geeft een korte diabetesduur, vrouwelijk geslacht, lagere insulinedosis een grotere kans op een goed effect.

Als een patiënt na 3-4 maanden niet op de behandeling reageert dient de dure behandeling met GLP-1ra ook weer gestopt te worden. Het is goed om dit van tevoren duidelijk met de patiënt te bespreken.

Bij het vorderen van dm2 neemt de lichaamseigen insulineproductie door de alvleesklier af, en zal ook de behandeling met GLP-1ra minder effectief zijn. Als er sprake is van therapiefalen of als het individuele behandelgoal niet (meer) wordt behaald moet de behandeling met GLP-1ra worden gestopt en dan is de volgende stap (intensivering van) insulinetherapie.

Als een patiënt wordt behandeld met GLP-1ra zonder insuline, en het HbA1c stijgt waardoor (basale) insulinetherapie nodig is, dan moet hij/zij eerst stoppen met de GLP-1ra en starten met basale insuline, waarna na 3 maanden, bij een BMI $>30 \text{ kg/m}^2$, alsnog opnieuw de GLP-1 ra aan de behandeling kan worden toegevoegd. Dit is de enige manier om voor deze patiënten de behandeling met GLP-1ra en insuline vergoed te krijgen.

Neem bij vragen gerust contact met ons op!