

Handreiking voorschrijven GLP1-analogen - Werkingsmechanisme

GLP1-agonisten zijn analogen van het incretinehormoon GLP1. Incretinehormonen stimuleren de insulineafgifte en remmen de glucagonafgifte. Ook vertragen ze de maaglediging en verminderen ze het hongergevoel.

Indicatie:

- Indien bij maximale dosering van metformine en SU-derivaten onvoldoende glykemische controle is bereikt en BMI>30;
- Bij de zeer hoog risicopatiënt met DM, indien een SGLT2 geen optie is en de BMI >25 als eerste stap, of als 3e stap na SGLT2 en metformine;
- Als vermijden van hypoglykemie voorop staat, bijvoorbeeld door beroep of onvermogen zelfcontrole glucosemetingen uit te voeren;
- Als patiënt gemotiveerd is na uitleg tot behandeling met GLP-1;
- Bij toevoeging aan basaal insuline (BMI>30) als hiermee onvoldoende glykemische controle is bereikt.

De keuze tussen een GLP1-agonist en DPP4-remmer is mede afhankelijk van het BMI:

- Bij een BMI > 35 kg/m² hebben GLP1-agonisten de voorkeur boven DPP4-remmers, vanwege het effect op gewicht;
- Bij een BMI van 30 tot 35 kg/m² hebben DPP4-remmers de voorkeur boven GLP1-agonisten, vanwege de toedieningsvorm, vergoedingsvoorwaarden en kosten;
- Bij een BMI < 30 kg/m² komen alleen DPP4-remmers in aanmerking, tenzij iemand tot de zeer hoog risico groep behoort(NHG, 2023).

Let op:

- Spreek met patiënt af dat behandeling alleen zin heeft als er na een half jaar tenminste 5 mmol/mol HbA1C daling is bereikt;
- Als de HbA1C > 15 mmol/mol boven de individuele streefwaarde zit, zal het behandeldoel met GLP-1 niet bereikt worden, en heeft het starten met insuline de voorkeur.

Effect:

- GLP1-agonisten verlagen het HbA1c met ongeveer 11 tot 18 mmol/mol ten opzichte van placebo.
- Orale GLP-1 (semaglutide) geeft een daling van 9-15 mmol/mol.
- GLP1-agonisten verlagen het lichaamsgewicht met ongeveer 0,5 tot 5,5 kg (NHG, 2023)

Effect op optreden hartvaatziekten:

Het toevoegen van een GLP1- receptoragonist aan andere glucose verlagende therapie bij personen met DM type 2 en eerder bewezen hart- en vaatziekten en/of chronische nierschade leidt tot een afname in totale mortaliteit, afname in sterfte aan hart- en vaatziekten, afname in niet-fataal hartinfarct en niet-fatale beroerte, en afname in nierfalen (NHG, 2023).

Deze middelen veroorzaken ook minder nefropathie of renale complicaties, maar meer retinopathie of oogcomplicaties dan placebo. Het verhoogde risico op retinopathie is alleen voor subcutaan semaglutide significant ([Gerstein, 2019](#); [Marso, 2016](#); [Marso 2016](#)).

De NNT (number needed tot treat) varieert van 45-66 : 45-66 patiënten moeten 2-3 jaar behandeld worden om 1 sterfte aan HVZ of HVZ te voorkomen. Bij mensen uit de zeer hoog risicogroep liggen deze aantallen aanzienlijk lager: de NNT is dan 10-22. (NHG, 2023).

Van orale semaglutide (rybelsus) is nog geen effect op het verminderen van HVZ aangetoond.

Vergoeding:

De vergoeding geldt voor patiënten met een BMI \geq 30 kg/m² die een GLP1-agonist gebruiken:

- in combinatie met metformine en een SU-derivaat;
- in combinatie met optimaal getitreerd basaal insuline en metformine (al dan niet in combinatie met een SU-derivaat) (VWS, 2020).

Kosten:

- GLP1-agonisten kosten ongeveer € 1.000 tot € 1.450 per jaar. Dat is duurder dan metformine, gliclazide en NPH-insuline;
- Orale GLP-1 (semaglutide) kost 1500 euro per jaar.

Bijwerkingen:

- Misselijkheid (dosisafhankelijk, bij 40–50%, m.n. in het begin), braken, diarree. Vaak (1-10%): Verminderde eetlust, afname gewicht, hoofdpijn, duizeligheid. Dyspepsie, buikpijn, gastro-oesofageale refluxziekte, abdominale distensie;
- Reacties op de injectieplaats;
- Voorts zijn gemeld: Uitdroging, meestal verband houdende met misselijkheid, braken en/of diarree. Smaakstoornissen, ructus, obstipatie, flatulentie. Slaperigheid, alopecia, huiduitslag, jeuk, urticaria, angio-oedeem.
- In combinatie met metformine en/of een sulfonylureumderivaat: hypoglykemie;
- In combinatie met glimepiride komt rhinofaryngitis ook vaak voor en in combinatie met metformine + glimepiride komt ook bronchitis en kiespijn vaak voor.

Alert zijn bij/ contra indicaties:

- Pancreatitis en pancreascarcinoom.: conclusie op dit moment is dat er geen verhoogd risico is;
- Patiënten dienen erop te worden gewezen dat aanhoudende, ernstige buikpijn kan wijzen op acute pancreatitis. Bij vermoeden van pancreatitis de behandeling staken. Indien de diagnose pancreatitis wordt gesteld de behandeling niet opnieuw starten;
- In sommige studies zijn GLP1-agonisten geassocieerd met een verhoogd risico op pancreatitis en pancreascarcinoom. Het EMA en de FDA hebben het risico op pancreatitis en pancreascarcinoom onderzocht. Ze concluderen dat er geen bewijs is dat GLP1-agonisten de kans op pancreatitis en pancreascarcinoom verhogen. Wel blijven ze het risico monitoren (Egan, 2014);
- Retinopathie. Bij patiënten met subcutaan semaglutide is een verhoogd risico op complicaties van diabetische retinopathie waargenomen. Het ging om patiënten die ook insuline gebruikten en al bekend waren met diabetische retinopathie. Dit kan samenhangen met een snelle verbetering van de bloedglucoseregulatie, al zijn andere mechanismen niet uitgesloten (SmPC, 2020).

Contra-indicaties:

- Ernstige leverfunctiestoornissen
- Schildkliercarcinoom in de voorgeschiedenis
- Pancreatitis in de voorgeschiedenis
 - Ernstige nierfunctiestoornis (eGFR<30ml/min)
 - Patiënten met verminderde nierfunctie (geschatte creatineklaring > 10 ml/min) kunnen dulaglutide, liraglutide en semaglutide gebruiken. Het advies is exenatide en lixisenatide te vermijden bij een creatinineklaring van 10 tot 30 ml/min (KNMP, 2020).
- Retinopathie voor semaglutide

Kwetsbare ouderen:

Volgens Verenso zijn GLP1-agonisten alleen te overwegen bij ouderen die voldoen aan alle onderstaande voorwaarden:

- BMI \geq 35 kg/m²;
- Specifieke problemen die voortkomen uit overgewicht;
- HbA1c > 69 mmol/mol ondanks metformine en een SU-derivaat (Verenso, 2018).

De richtlijn adviseert geen GLP1-agonist voor te schrijven aan ouderen:

- Met een HbA1c > 86 mmol/mol. Insuline heeft dan de voorkeur;
- Met een geschatte nierfunctie < 30 ml/min;
- Bij wie gewichtsverlies ongewenst is;
- Met pancreatitis of maligniteiten in schildklier of pancreas in de voorgeschiedenis (NIV, 2018).

Interacties met andere medicatie:

- Bij gelijktijdig gebruik met cumarinederivaten wordt frequentere controle van de INR aanbevolen, vooral bij instellen van de therapie en bij doseringsveranderingen;
- Geneesmiddelen die voor de werkzaamheid afhankelijk zijn van drempelconcentraties zoals antibiotica en anticonceptiva dienen minimaal 1 uur vóór de injectie te worden ingenomen;

- Preparaten die gevoelig zijn voor afbraak in de maag zoals protonpompremmers dienen minstens één uur voor of meer dan vier uur na injectie te worden ingenomen;
- Bij combinatie met statines rekening houden met mogelijke veranderingen in LDL- of totaalcholesterol.

Overig:

De exenatide die eenmaal per week gedoseerd wordt (Bydureon) heeft een lange halfwaardetijd. Na het stoppen dalen de plasmaspiegels geleidelijk over een periode van 10 weken. Bij het overstappen op een ander middel dient hiermee rekening te worden gehouden.

Starten met GLP-1:

1. Voor de start:

Patiënten educatie:

- Maak de patiënt duidelijk dat afvallen bij GLP1-RA alleen lukt door opmerken van verzadigingsgevoel;
- "Vol is vol";
- Voedingsgewoonten loslaten!
- Kleinere porties;
- Vette voeding en te veel eten verergeren de bijwerkingen bij GLP1-RA;
- Geef instructies over bellen bij braken en/of diarree (en dan tijdelijk stop van medicatie om achteruitgang nierfunctie te voorkomen).

Verwijzing diëtiste:

Leg patiënt uit dat het succes van de GLP-1 mede bepaald wordt door het aanpassen van de voeding en de maaltijdgrootte. Door begeleiding van de diëtiste te zoeken, voorkom je bijwerkingen en vergroot je de kans op succes.

Lab controle:

- Bepaal voor start indien niet recent geprikt een lever en nierfunctie (ALAT en eGFR)

Medicatie aanpassen:

- Neem de medicatielijst van patiënt door en bepaal of er aanpassingen moeten worden gedaan in dosering van starten GLP-1 of tijdelijk minderen van andere diabetes medicatie. Instrueer patiënt over juiste inname tijd van andere medicatie ten opzichte van de GLP-1 (zie hierboven). Licht zo nodig de trombosedienst in.

2. Starten met GLP-1:

- Stap1: begin met startdosering;
- Stap 2a: informeer na 2wk. naar bijwerkingen en voeding;
- Stap2b: bepaal glucose N, VL, VA en stop bij hypo/lage waarden SU*;
- Stap 3: verhoog dosering tot maximaal in stap(pen) cf. 2a en 2b;
- Streef naar N-glucose 4,5-8,0 mmol/l;
- Indien dat bereikt na 3 maand HbA1c bepalen.

** Stop SU al bij stap 1: bij noodzaak beroep bijv. (dan ook geen zelfcontrole meer nodig)*

3. Na 3-6 maanden:

- Streefwaarde HbA1c niet gehaald ga over op basaal insuline
- Streefwaarde wel gehaald:
 - controleer iedere 3 mnd HbA1c
 - controleer ieder 3 mnd gewicht en evt. Spuitplaatsen
 - controleer iedere 3mnd RR
- indien patiënt schildkliermedicatie gebruikt, ook de schildklier controleren (TSH en T4)

Starten met GLP-1 naast insuline GLP1-RA 1dd of 1xper week naast basaal insuline:

- Ga weer in op verzadigingsgevoel, "vol is vol" en kleinere porties;
- Stop altijd voor de start SU;
- Wees meer bedacht op hypo's en minder dan altijd eenheden insuline met minimaal 30%;
- Stap1: begin met startdosering (SU stop!);
- Stap 2a: informeer na 2wk. naar bijwerkingen en voeding;
- Stap2b: bepaal glucose N, VL, VA en verlaag bij hypo/lage waarden insuline met minimaal 30%;
- Stap 3: verhoog dosering tot maximaal in stap(pen) cf. 2a en 2b;
- Streef naar N-glucose 4,5-8,0 mmol/l;
- Indien dat bereikt na 3 maand HbA1c;
- Streefwaarde HbA1c niet gehaald ga over op intensiever schema insuline
- Streefwaarde wel gehaald:
 - controleer iedere 3 mnd HbA1c
 - controleer ieder 3 mnd gewicht en evt. spuitplaatsen
 - controleer iedere 3mnd RR

Bronnen:

NHG. (2023). NHG Standaard Diabetes Mellitus type 2.

Verenso. (2018). richtlijn diabetes bij ouderen. Retrieved from <https://www.verenso.nl/kwaliteit/richtlijnen-en-praktijkvoering/richtlijndatabase/diabetes-bij-ouderen>

- Richtlijnen database – GLP-1 ([https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/diabetes mellitus type 2 in de tweede lijn/farmacotherapie bij dm2 in de tweede lijn/glp-1 receptor agonist versus basaal insuline.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/diabetes_mellitus_type_2_in_de_tweede_lijn/farmacotherapie_bij_dm2_in_de_tweede_lijn/glp-1_receptor_agonist_versus_basaal_insuline.html))
- Medicijngebruik.nl
- <https://www.medicijngebruik.nl/nieuwe-geneesmiddelen/medicijngroep/2434>
- Farmacotherapeutisch kompas

	Startdosering	Ophogen dosering
<p>Exanatide (Byetta®)</p> <p><i>Oplissing voor injectie 0,25 mg/ml; wegwerpspuit 1,2 ml (= 60 doses, per dosis: 5 µg), 2,4 ml (= 60 doses, per dosis: 10 µg).</i></p> <p><i>Elke dosis subcutaan in de dij, buik of bovenarm injecteren binnen 60 minuten voor de ochtend- en avondmaaltijd (of de twee hoofdmaaltijden, met daartussen een interval van ≥ 6 uur). Exanatide mag niet na een maaltijd worden toegediend. Bij vergeten van een injectie de behandeling met de volgende geplande dosis voortzetten.</i></p>	<p><i>Begindosering: 5 µg s.c. 2×/dag gedurende minstens 1 maand. Vervolgens zonodig verhogen tot max. 10 µg 2×/dag. Als toevoeging aan een behandeling met metformine en/of een thiazolidinedion kan de huidige dosis metformine en/of thiazolidinedion worden voortgezet. Bij toevoeging aan een SU-derivaat, een verlaging van de dosis SU-derivaat overwegen om het risico van hypoglykemie te verkleinen.</i></p>	<p><i>Maximaal 2dd 10 µg. subc.</i></p> <p><i>Bij matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30–50 ml/min) en bij ouderen > 70 jaar de dosisverhoging van 5 naar 10 microg voorzichtig uitvoeren.</i></p>
<p>Exanatide (Bydureon)</p> <p><i>Injectie 2 mg</i></p> <p><i>tweekamerpen met solvens 0,65 ml</i></p>	<p><i>2 mg s.c. 1×/week, steeds op dezelfde dag. Als toevoeging aan een behandeling met metformine en/of pioglitazon kan de huidige dosis van deze middelen worden voortgezet. Bij toevoeging aan een sulfonylureumderivaat, een verlaging van de dosis sulfonylureumderivaat overwegen om de kans op hypoglykemie te verkleinen; hierbij kan zelfcontrole van de bloedglucosewaarde nodig zijn. Bij toevoeging aan een basale insuline was in klinische studies geen initiële aanpassing van de insulinedosis nodig.</i></p>	<p><i>Bij overschakelen van exanatide 2×/dag (Byetta) op exanatide 1×/week (Bydureon) kunnen voorbijgaande verhogingen in de bloedglucoseconcentratie optreden die meestal binnen 2 weken verdwijnen. Bij overschakeling op een andere antidiabetische behandeling rekening houden met de verlengde werking van Bydureon.</i></p> <p><i>Gebruik bij matige tot ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 50 ml/min) wordt niet aanbevolen.</i></p>
<p>Liraglutide (Victoza®, Saxenda)</p> <p><i>Oplissing voor injectie 6 mg/ml; pen 3 ml.</i></p> <p><i>Liraglutide subcutaan in de buik, dij of bovenarm injecteren op een vast tijdstip van de dag. Liraglutide kan onafhankelijk van de maaltijden worden toegediend.</i></p> <p><i>Niet intraveneus of intramusculair toedienen.</i></p>	<p><i>Vanwege het risico van gastro-intestinale bijwerkingen wordt insluipend gedoseerd. Begindosering: s.c. 0,6 mg 1×/dag. Na ten minste één week de dosering verhogen naar 1,2 mg 1× /dag. Enkele patiënten kunnen baat hebben bij een verhoging van de dosering naar 1,8 mg 1×/dag na tenminste één week.</i></p>	<p><i>Doseringen hoger dan 1,8 mg worden niet aanbevolen.</i></p> <p><i>Bij het starten van de behandeling met liraglutide in combinatie met een sulfonylureumderivaat, moet een verlaging van de dosis sulfonylureumderivaat worden overwogen om het risico van hypoglykemie te verkleinen; hierbij kan zelfcontrole van de bloedglucosewaarde nodig zijn om de dosis van het sulfonylureumderivaat aan te passen.</i></p> <p><i>Ouderen (> 65 j.), nier- en leverfunctiestoornis: Bij ouderen, lichte</i></p>

		<p><i>tot ernstige nierfunctiestoornis en lichte tot matige leverfunctiestoornis is een dosisaanpassing niet nodig. Gebruik bij eindstadium nierziekte of ernstige leverfunctiestoornis wordt niet aanbevolen.</i></p>
<p>Lixisenatide (Lyxumia) Startverpakking 10+20mg Injectievloeistof 20mg pen 3 ml, 100mg/ml</p> <p><i>De injectie subcutaan toedienen in de dij, buik of bovenarm. Niet intraveneus of intramusculair toedienen.</i></p>	<p><i>Vanwege de kans op gastro-intestinale bijwerkingen insluitend doseren. Begindosering: s.c. 10 microg 1x/dag gedurende 14 dagen. Vervolgens overgaan op onderhoudsdosering: 20 microg 1x/dag.</i></p> <p><i>Bij toevoeging aan een behandeling met metformine kan de huidige dosis metformine worden voortgezet. Bij toevoeging aan een sulfonyleureumderivaat of een basale insuline, een verlaging van de dosis sulfonyleureumderivaat of basale insuline overwegen om de kans op hypoglykemie te verminderen; hierbij kan zelfcontrole van de bloedglucosewaarde nodig zijn. Vanwege de kans op hypoglykemie, lixisenatide niet combineren met zowel een sulfonyleureumderivaat als een basale insuline (tripeltherapie)</i></p>	<p><i>Iedere dag binnen een uur voorafgaand aan dezelfde maaltijd toedienen. Bij het missen van een dosis deze toedienen binnen een uur voorafgaand aan de volgende maaltijd, vervolgens verder gaan met het normale innameschema.</i></p>
<p>Dulaglutide (Trulicity) Injectievloeistof 1,5 mg/ml en 3 mg/ml Verpakkingsvorm pen 0,5 ml</p> <p><i>De injectie subcutaan toedienen in de dij, buik of bovenarm. Niet intraveneus of intramusculair toedienen.</i></p> <p><i>De dosis kan op elk moment op de dag worden toegediend.</i></p> <p><i>Bij het missen van een dosis deze alsnog toedienen indien de tijd tot de volgende geplande dosis nog minstens 3 dagen (72 uur) is; vervolgens verder gaan met het normale innameschema.</i></p>	<p><i>s.c. 1,5 mg 1x/week. Overweeg voor kwetsbare patiënten, zoals ouderen \geq 75 jaar, een begindosering van 0,75 mg 1x/week. Bij combinatietherapie kan de huidige dosering van metformine, pioglitazon of SGLT2-remmer worden gehandhaafd; overweeg een verlaging van de dosis sulfonyleureumderivaat of insuline om de kans op hypoglykemie te verminderen, hierbij kan zelfcontrole van de bloedglucosewaarde nodig zijn.</i></p>	<p><i>Bij lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis en bij leverfunctiestoornis dosisaanpassing niet nodig. Gebruik bij eindstadium nierziekte (creatinineklaring $<$ 15 ml/min) wordt ontraden.</i></p>

<p>Semaglutide (Ozempic) <i>Injectievloeistof '0,25', '0,5', '1,'</i></p> <p>Sterkte <i>1,34 mg/ml</i></p> <p>Verpakkingsvorm <i>pen 1,5 ml met toebehoren (sterkte "1" 3ml)</i></p> <p><i>Subcutaan toedienen in de buik, dij of bovenarm op elk gewenst moment van de dag, onafhankelijk van de maaltijden</i></p> <p><i>Een gemiste dosis zo snel mogelijk en binnen 5 dagen na de gemiste dosis alsnog toedienen. Als meer dan 5 dagen zijn verstreken, de gemiste dosis overslaan. In beide gevallen vervolgens het gebruikelijke wekelijkse doseringsschema hervatten.</i></p> <p><i>De dag van de wekelijkse toediening kan worden gewijzigd, zolang de tijd tussen twee doses ten minste 3 dagen (> 72 uur) bedraagt.</i></p>	<p><i>Begindosis s.c. 0,25 mg 1x/week; na 4 weken moet de dosering worden verhoogd naar 0,5 mg 1x/week. Na ten minste 4 weken met een dosering van 0,5 mg 1x/week, de dosering zo nodig verder verhogen naar max. 1 mg 1x/week.</i></p> <p><i>Bij toevoegen aan een bestaande behandeling met metformine en/of pioglitazon, kan de huidige dosis metformine en/of pioglitazon worden gehandhaafd. Bij toevoegen aan een bestaande behandeling met een sulfonyleureumderivaat of insuline, een verlaging van de dosis sulfonyleureumderivaat of insuline overwegen om de kans op hypoglykemie te verminderen; hierbij kan zelfcontrole van de bloedglucosewaarde nodig zijn.</i></p>	<p><i>Bij ouderen is een dosisaanpassing niet nodig.</i></p> <p><i>Bij nierfunctiestoornis is een dosisaanpassing niet nodig. Gebruik bij eindstadium nierziekte (ESRD) wordt niet aanbevolen.</i></p> <p><i>Bij leverfunctiestoornis is een dosisaanpassing niet nodig.</i></p>
<p>Semaglutide oraal (Rybelsus) <i>Tablet 3,7 en 14 mg</i></p>	<p><i>begindosis 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, de dosering zo nodig verder verhogen naar max. 14 mg 1x/dag.</i></p>	