# KNMP-richtlijn

# Diabetes Mellitus type 2

Geautoriseerd 3 oktober 2023
Modules 1A t/m 1C geactualiseerd in juli 2025
Kleine actualisatie in juni 2026

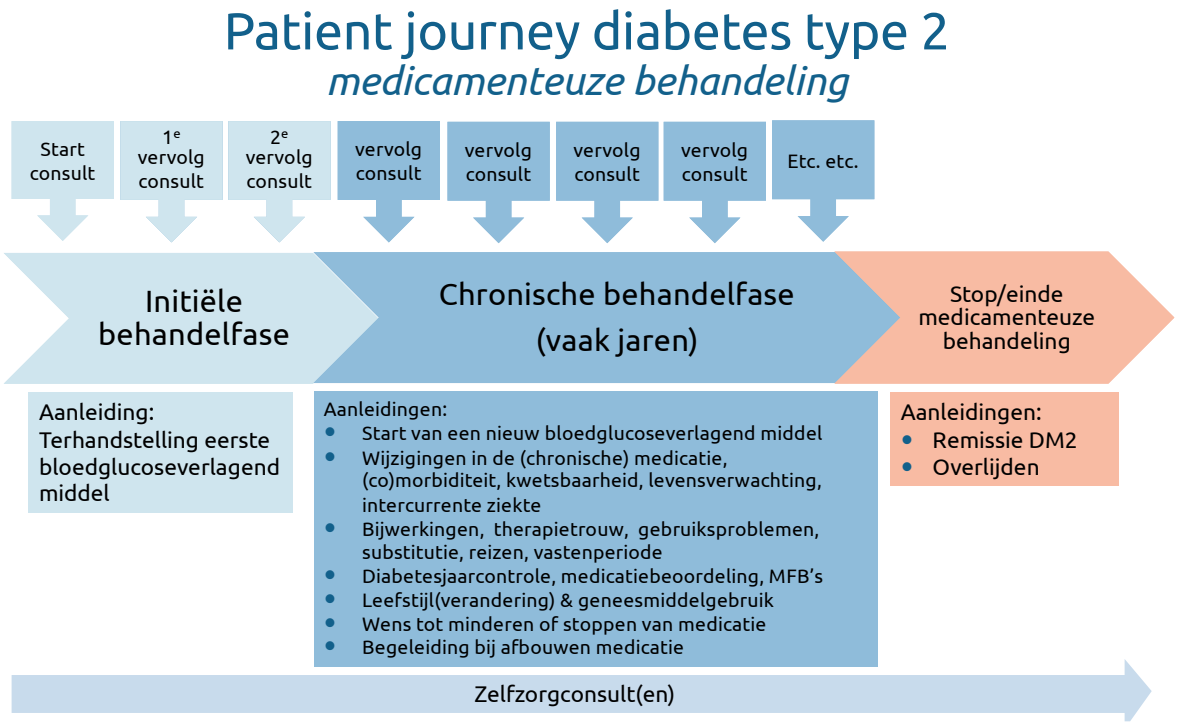
KNMP | Apothekersorganisatie

De KNMP-richtlijn Diabetes is primair opgesteld voor farmaceutische zorg, verleend door de openbaar apotheker aan mensen met diabetes type 2 (DM2) in de eerstelijns ketenzorg. Farmaceutische zorg wordt ook verleend aan mensen met DM2 die vanuit de tweede lijn worden behandeld. Goede diabeteszorg vereist samenwerking van een lokaal multidisciplinair team. Deze samenwerking wordt regionaal georganiseerd en ingericht door regionale samenwerkingsverbanden.

# Kernaanbevelingen

## Aanbevelingen ketensamenwerking

- Maak met de lokale/regionale ketenpartners samenwerkingsafspraken over de farmaceutische zorg bij diabetes, die wordt verleend in een lokaal multidisciplinair team. In deze afspraken worden de taken en de verantwoordelijkheden voor de diabeteszorg vastgelegd *(4.2 Externe praktijkvoering)*.
- Maak met de ketenpartners samenwerkingsafspraken over welke patiëntengegevens uitgewisseld worden en streef naar een geschikte informatie-uitwisselingsstructuur die dit mogelijk maakt *(4.0 Praktijkvoering)*.




*MFB= Medisch Farmaceutische Beslisregel, DM2*

**Figuur 1: Patient journey DM2 in relatie tot farmaceutische zorg**

## Aanbevelingen individuele patiëntenzorg

- Bevorder de gezondheid van mensen met diabetes door beoordeling en bewaking van hun medicatie en/of hulpmiddelen. Voer dit voorafgaand aan en gedurende de medicamenteuze behandeling uit *(2.3 Ter hand stellen en 2.4 Medicatiebewaking)*.
- Houd bij het geven van farmaceutische zorg rekening met de aanwezige comorbiditeiten en de specifieke patiëntkenmerken (bijvoorbeeld taalbarrière, beperkte gezondheidsvaardigheden, kinderwens, zwangerschap, kwetsbaarheid, deelname aan een vastenperiode). Pas de zorg voor de patiënt hierop aan *(3.0 Patiëntaanbevelingen)*.

- Draag zorg voor het goed gebruik van medicatie en ondersteun het zelfmanagement van de mens met diabetes *(figuur 1 en 2.5 Patiëntenbegeleiding)*.
  - Maak voor de patiënt aan het begin van de farmacotherapeutische behandeling duidelijk voor welke diabeteszorg de patiënt bij de apotheker terecht kan. Leg hierbij uit wat de samenwerkingsafspraken zijn binnen de lokale ketenzorg.
  - Geef tijdens de initiële behandelfase begeleiding door middel van het startconsult en het eerste en tweede vervolgconsult. Stem bij het startconsult af hoe en wanneer de vervolgconsulten zullen plaatsvinden.
  - Bied tijdens de chronische behandelfase vervolgconsulten aan, passend bij de (veranderende) zorgvraag. Bijvoorbeeld bij de start van een nieuw bloedglucoseverlagend middel, bij wijzigingen in de (chronische) medicatie, comorbiditeit of zelfredzaamheid, bij bijwerkingen of bij begeleiding van het afbouwen van medicatie.
  - Bied de mogelijkheid om jaarlijks het (totale) medicatiegebruik met de diabetespatiënt te bespreken.
  - Bespreek wanneer en welke actie vereist is van de patiënt voor een veilig en effectief gebruik van de medicatie. Bijvoorbeeld de omstandigheden waarbij het (tijdelijk) staken van bepaalde medicatie nodig is en wat te doen bij hinderlijke of risicovolle bijwerkingen, bij inname-/toedienproblemen of bij het vergeten van medicatie.

## Aanbevelingen farmacotherapie

Een goede behandeling van diabetes omvat het effectief, doelmatig én veilig gebruik van bloedglucoseverlagende medicatie.

## Aanbevelingen ten aanzien van effectief en doelmatig gebruik

- Geef bij een medicatiebeoordeling of multidisciplinair overleg advies over de meest passende farmacotherapie. Houd hierbij rekening met diverse weegfactoren, zoals de individuele (HbA1c) behandeldoelen, leeftijd en kwetsbaarheid van de patiënt, de nierfunctie, comorbiditeiten, de werkingsmechanismen van de medicatie, de risico's op hypoglykemieën, invloed op gewicht, de leefstijl, interacties met andere medicatie, patiëntvoorkeuren en -omstandigheden, de veiligheid op korte en langere termijn en het kosten- en vergoedingsaspect *(2.3 Ter hand stellen)*.
- Evalueer (periodiek) in overleg met de voorschrijver of er een indicatie is voor:
  - Het starten van een SGLT-2 remmer of GLP-1 agonist, indien een patiënt tot de 'zeer hoog risico op HVZ'-categorie is gaan behoren *(Module 1B & C: Geneesmiddelenbeleid bij volwassenen met DM2 én een zeer hoog risico op (recidief) hart- en vaatziekten)*.
  - Het minderen of stoppen van bloedglucose-, bloeddruk- of cholesterolverlagende medicatie, indien er veranderingen zijn op het gebied van kwetsbaarheid, levensverwachting of leefstijl *(Module 1D: Afbouwen van bloedglucose verlagende middelen bij (kwetsbare) ouderen en/of bij een gering geschatte levensverwachting)*.
- Leg - indien bekend - de comorbiditeiten vast die van invloed kunnen zijn op de diabetesbehandeling, zoals dialyse of bariatrische chirurgie *(2.4.5 Comorbiditeit)*.
- Geef een gebruiksinstructie bij de terhandstelling van injectiemiddelen - zoals bij GLP-1 agonisten, insulines en glucagon - conform de lokale afspraken binnen de diabetes ketenzorg *(Module 3)*.

## Aanbevelingen ten aanzien van veilig gebruik

- Instrueer de patiënt over het veilig gebruik van medicatie tijdens (acute) ziekte en hitte *(2.5.3 Vervolgconsulten bij diabetes type 2):*
  - Instrueer alle patiënten om bij (dreigende) uitdroging tijdelijk het gebruik van metformine en SGLT-2 remmers tijdelijk te staken, een halve liter vocht extra in te nemen (dus minimaal 2-2,5 liter per dag) en contact op te nemen met de arts. Bij glimepride en tolbutamide dient tijdelijk staken te worden overwogen; gliclazide alleen staken als naast dehydratie de koolhydraatintake sterk verminderd is. Overweeg snelwerkende insuline tijdelijk te staken bij geen/zeer weinig intake. Staak (middel) langwerkende insuline niet, ook niet als de patiënt minder voedsel inneemt; overweeg wel doseringsaanpassing afhankelijk van gemeten glucosewaarden. Daarnaast is het advies bij kwetsbare patiënten of patiënten met comorbiditeit (zoals hartfalen, chronische nierschade) met (een verhoogd risico op) dehydratie om te overwegen de inname van RAS-remmers en aldosteronantagonisten tijdelijk te halveren, vanwege risico op acute nierinsufficiëntie en elektrolytstoornissen. Om dezelfde reden geldt voor deze groep en omstandigheden dat bij diuretica wordt geadviseerd om de inname tijdelijk te staken en in geval van hartfalen om de lisdiuretica tijdelijk te halveren. Bij andere antihypertensiva dient tijdelijk halveren of staken te worden overwogen. NSAID's dienen (zo mogelijk definitief) te worden gestaakt. Ook dient contact opgenomen te worden met de arts.
  - Adviseer om - indien mogelijk - extra bloedglucosemetingen te doen bij koorts, diarree, overgeven of antibioticagebruik, en om bij te hoge of lage glucosewaarden contact op te nemen met de arts.
- Instrueer de gebruikers van SGLT-2 remmers de inname (tijdelijk) te staken en contact op te nemen met de arts bij *(Module 1F Geneesmiddelinformatie voor consulten bij diabetes):*
  - situaties waarbij fors minder gegeten wordt dan normaal;
  - een koolhydraatbeperkt dieet (< 70 gram/dag);
  - alcoholisme;
  - koortsende ziekte, misselijkheid, braken, diarree;
  - extreme dorst of te weinig vochtinname bij hittegolf of koorts;
  - voorafgaand aan een chirurgische ingreep.
- Wees alert bij een sterke afname van de nierfunctie: overleg met de arts over (tijdelijke) dosisverlaging of staken van medicatie, zoals metformine *(2.4.5 Comorbiditeit).*
- Wees bij zelfzorgconsulten alert *(2.5.4 Zelfzorgconsult bij diabetes*):
  - bij vragen over zelfzorgmiddelen bij misselijkheid, braken, diarree of koorts;
    - Adviseer insulinegebruikers die braken om altijd contact op te nemen met de arts.
  - bij vragen over gebits-, wond- en huidverzorging en/of middelen bij (genitale) schimmelinfecties;
    - Adviseer gebruikers van SGLT-2 remmers om de inname (tijdelijk) te staken bij het ontstaan van ulcus aan voeten of benen en contact op te nemen met de arts.
    - Adviseer bij recidiverende (genitale) schimmelinfecties contact op te nemen met de arts. Informeer bij terhandstelling van mondzorgmiddelen over het belang van goede mondzorg bij diabetes en regelmatige tandheelkundige controle.
  - bij vragen over pijnstilling.
    - Adviseer diabetespatiënten (> 60 jaar) die een NSAID gaan gebruiken om daarbij een protonpompremmer te gebruiken.

- Instrueer mensen met diabetes die systemische glucocorticosteroïden (gaan) gebruiken, om *(2.4.7 Gebruik andere geneesmiddelen):*
  - bij hyperglykemische klachten en/of infectie de bloedsuiker in de namiddag te (laten) controleren, als het een stootkuur betreft. Adviseer deze waarde altijd te (laten) bepalen indien de behandeling met corticosteroïden langer dan tien dagen gaat duren;
  - altijd contact op te nemen met de behandelend zorgverlener en vanaf de start van de gluco-corticosteroïden extra bloedsuikers te controleren, indien er insuline in gebruik is.
- Informeer gebruikers van sulfonylureumderivaten en insulines over de risico's op hypoglykemieën en over omstandigheden die deze risico's vergroten:
  - Geef advies over aanpassing van de medicatie in relatie tot veranderingen in lichamelijke activiteit, voedsel- en/of alcoholinname, ziekte en stress.
  - Geef advies over het innemen van glucose in het geval van optreden van een hypoglykemie.
  - Ontraad het gebruik van glibenclamide in verband met het sterk verhoogde risico op hypoglykemieën, met name bij ouderen (> 70 jaar). Overleg met de voorschrijver over een alternatief.
  - Ontraad het gebruik van niet-selectieve bètablokkers bij diabetes in verband met de maskering van de adrenerge hypoglykemiesignalen en een vertraagd herstel vanuit de hypoglykemie. Overleg met de voorschrijver over een alternatief.
- Wees bij insulines alert bij omzetting naar een biosimilar, alsmede bij omzetting naar een andere insulineconcentratie:
  - Volg bij biosimilar omzettingen het stappenplan van de Nederlandse Diabetes Federatie (NDF).
  - Controleer de bio-equivalentie, geef begeleiding bij een nieuw pensysteem en verifieer of er afspraken zijn over extra controles van de bloedglucose.
  - Vermijd het tegelijkertijd omzetten van kort- en langwerkende insulines om verwarring en foutief gebruik bij de patiënt te voorkomen.
  - Controleer bij wisseling van insulines of er geen situaties kunnen ontstaan waarbij de nieuwe en de oude insuline naast elkaar gebruikt worden.

## Wijzigingen herziene richtlijn

De KNMP-richtlijn Diabetes Mellitus 2023 heeft een aantal wijzigingen ondergaan ten opzichte van de richtlijn uit 2019. De belangrijkste wijzigingen zijn:

- **Farmacotherapie**
  De farmacotherapeutische behandeling van diabetes mellitus type 2 is sterk in beweging. Nieuwe klinische studies over geneesmiddelen zijn verschenen waardoor nieuw bewijs voor behandelingen beschikbaar is gekomen. Daarbij kregen sommige diabetesgeneesmiddelen nieuwe of specifiekere toepassingen. Er zijn sinds 2019 veel bestaande behandelrichtlijnen van andere beroepsgroepen aangepast. Ook zijn er sindsdien nieuwe richtlijnen en kennisdocumenten verschenen die met de diabetes behandeling te maken hebben. Dit maakte de KNMP-richtlijn uit 2019 verouderd. De farmacotherapie in deze richtlijn is daarom herzien op basis van de actuele behandelrichtlijnen en inzichten. In de rubriek 'Totstandkoming' staan de documenten die hiervoor zijn gebruikt, en in de betreffende noten staan de publicaties.
- **Format richtlijn**
  In vergelijking tot de richtlijn uit 2019 is in deze richtlijn een aantal onderdelen omgezet in modules (modules 1A t/m 1F, 2 en 3). Deze modules bevatten kennisintensieve inhoud die veel aan verandering onderhevig is, zoals de stappenplannen binnen de farmacotherapeutisch behandelingen, het geneesmiddelaanbod en

patiënteninstructies. Door het invoeren van modules is het mogelijk om de huidige richtlijn op specifieke delen (= modulair) te actualiseren als er belangrijke veranderingen plaatsvinden op die gebieden.

- **Patiëntenbegeleiding/consultvoering**
  In de herziene richtlijn is de consultvoering geordend en opgebouwd vanuit de patientjouney die een mens met diabetes aflegt (zie figuur 1). Dit bestaat uit een initiële behandelfase, chronische behandelfase en het beëindigen van de behandeling. In elk van deze fasen hebben patiënt en apotheker met elkaar consulten. De aard en inhoud van het consult wordt bepaald door de zorgvraag en de fase waarin de patiënt zich bevindt
- **Patiëntenperspectief**
  In deze richtlijn zijn voor het eerst patiëntaanbevelingen opgenomen. Deze patiëntaanbevelingen zijn ontwikkeld in dialoog met diabetespatiënten en met de Diabetes Vereniging Nederland. Deze aanbevelingen zijn ontwikkeld specifiek voor de zorg van de apotheker en gaan meestal over bejegening en inhoud van het consult. De patiëntaanbevelingen zijn te vinden in Hoofdstuk 3 van deze richtlijn.

## Wijzigingen modulaire actualisatie 2025 (Modules 1A t/m 1C)

De KNMP-richtlijn Diabetes Mellitus is in 2025 modulair geactualiseerd naar aanleiding van de wijzigingen van de NHG-Standaard Diabetes Mellitus 2 in december 2024. De belangrijkste wijzigingen zijn:

- Het medicamenteus stappenplan voor patiënten zonder zeer hoog risico geüpdatet.
- Daarnaast zijn er twee wijzigingen toegevoegd voor de zeerhoogrisicopatiënten:
  - alle patiënten met hartfalen behoren ongeacht de ejectiefractie tot de groep zeerhoogrisicopatiënten
  - bij zeerhoogrisicopatiënten die al bloedglucoseverlagende medicatie gebruiken wordt nu geadviseerd om bij HbA1c ≤ 53 mmol/mol ook een SGLT2-remmer (bij contra-indicatie: GLP1-agonist) te overwegen
- Het beleid bij hypoglykemie en hyperglykemie is herzien. Er is een paragraaf toegevoegd met een toelichting voor behandeling bij nuchter glucose ≥ 10 mmol/l op het moment van diagnose en er is aandacht gekomen voor diabetes mellitus type 2 in remissie.

Deze punten zijn overgenomen in de modules 1A, 1B&C, 1B en 1C in de KNMP-richtlijn Diabetes Mellitus type 2.

## Wijzigingen actualisatie 2026

De KNMP-richtlijn Diabetes Mellitus is in 2026 op een aantal punten geactualiseerd naar aanleiding van de wijzigingen van de NHG-Standaard Diabetes Mellitus 2 in juli 2025 en februari 2026:

- De adviezen voor het gebruik van SGLT2-remmers bij verminderde nierfunctie zijn aangepast;
- De adviezen voor het aanpassen van veelvoorkomende chronische medicatie bij (een verhoogd risico op) dehydratie zijn aangepast.

Deze punten zijn overgenomen in aanbeveling 2.4.5., module 1F, noot 57 en noot 61.

# Inhoudsopgave


Kernaanbevelingen farmaceutische zorg 1
1.Inleiding 9
1.1 Reikwijdte richtlijn 9
1.2 Diabetes Mellitus 9
1.2.1 Diagnose en typen diabetes 9
1.2.2 Symptomen en korte termijn complicaties 10
1.2.3 Lange termijn complicaties 10
1.3 Kengetallen diabetes 11
2.Farmaceutische zorg diabetes 12
2.1 Algemene behandeldoelen diabeteszorg 12
2.2 Behandelovereenkomst 12
2.3 Ter hand stellen 12
2.4 Medicatiebewaking 15
2.4.1 Doseringsprobleem 15
2.4.2 Inname-/ toedieningsprobleem 16
2.4.3 (Pseudo)dubbelmedicatie 16
2.4.4 Cumulatie van bijwerkingen 17
2.4.5 Comorbiditeit 17
2.4.6 Zwangerschap, kinderwens en borstvoeding 22
2.4.7 Gebruik andere geneesmiddelen 23
2.5 Patiëntenbegeleiding 26
2.5.1 Startconsult bij diabetes type 2. 27
2.5.2 Eerste en tweede vervolgconsult bij diabetes type 2. 27
2.5.3 Vervolgconsulten bij diabetes type 2 28
2.5.4. Zelfzorgconsult bij diabetes 32
3.Patiëntaanbevelingen 34
4.Praktijkvoering 35
4.1 Interne praktijkorganisatie 35
4.2 Externe organisatie 35
5.Totstandkoming 37
6.Afkortingen 39
Module 1 Algemeen 44
Module 1A 51
Module 1B 55
Module 1C 57
Module 1D 58
Module 1E 60
Module 1F 61
Module 2 67
Module 3 69
Noten 73
Referenties 230
Addendum 288

# 1. Inleiding

## 1.1 Reikwijdte richtlijn

In de KNMP-richtlijn Diabetes Mellitus staan aanbevelingen voor de apotheker over farmaceutische zorg aan mensen met Diabetes Mellitus type 2 (DM2). De richtlijn sluit aan bij bestaande richtlijnen en standaarden van de beroepsgroep en bij standaarden en richtlijnen van andere beroepsgroepen met betrekking tot diabetes.

De KNMP-richtlijn Diabetes is primair opgesteld voor farmaceutische zorg verleend door de openbaar apotheker aan mensen met DM2 in de eerstelijns ketenzorg met het doel de kwaliteit van de farmaceutische zorg te verbeteren. Farmaceutische zorg wordt ook verleend aan mensen met DM2 die vanuit de tweede lijn behandeld worden. Goede diabeteszorg vereist samenwerking van een lokaal multidisciplinair team. Deze samenwerking wordt regionaal georganiseerd en ingericht door regionale samenwerkingsverbanden.

## 1.2 Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus wordt gekenmerkt door een te hoog glucosegehalte in het bloed, dat een symptoom is van onderliggende pathofysiologie. Dit bloedglucosegehalte wordt gereguleerd door een wisselwerking tussen insuline, geproduceerd door de bètacellen van de eilandjes van Langerhans in de pancreas, en door stoffen die antagonistisch werken ten opzichte van insuline, zoals glucagon, catecholaminen, groeihormoon en glucocorticoïden. Het bloedglucosegehalte wordt door een gezond lichaam tussen ongeveer 4 en 8 mmol/l gehouden [21].

### 1.2.1 Diagnose en typen diabetes

De diagnose diabetes wordt gesteld bij twee nuchtere plasmaglucosewaarden ≥ 7,0 mmol/l op twee verschillende dagen, of bij een nuchtere plasmaglucosewaarde ≥ 7,0 mmol/l of willekeurige plasmaglucosewaarde ≥ 11,1 mmol/l in combinatie met klachten passend bij hyperglykemie (NHG DM2 2021).

#### Typen Diabetes Mellitus [3]

Bij DM2 is er sprake van insulineresistentie: een verminderde gevoeligheid voor de werking van insuline in (o.a.) het vetweefsel, de lever en/of de spieren. De mate van insulineresistentie van de diverse organen of weefsels verschilt per individu. Het ontstaan van insulineresistentie is vaak een proces van jaren. De alvleesklier zal proberen de effecten van insulineresistentie te compenseren door de afgifte van insuline te verhogen. In hoeverre de alvleesklier hiertoe in staat is, verschilt eveneens per individu: aanleg/erfelijkheid, leeftijd en vervetting van de alvleesklier spelen hierbij een rol. De bloedglucoses zullen stijgen indien de insulinesecretie (relatief) onvoldoende is om de (mate van) insulineresistentie te compenseren.

DM2 komt meestal voor bij volwassenen met overgewicht, met name bij vervetting van en rondom de buikorganen [62]. Door de toenemende prevalentie van overgewicht op jongere leeftijd komt DM2 steeds meer voor bij jongeren. De aanleg is familiair bepaald. Mensen van Hindoestaanse, Turkse, Marokkaanse of Surinaamse afkomst hebben een verhoogd risico op het krijgen van DM2.

Bij Diabetes Mellitus type 1 (DM1) is er een absoluut gebrek aan insuline ten gevolge van de auto-immune vernietiging van de bètacellen van de eilandjes van Langerhans. DM1 ontstaat meestal voor het vijfendertigste levensjaar.

Naast DM1 en DM2 zijn er nog enkele minder vaak voorkomende vormen van Diabetes Mellitus, zoals Latent Auto-immune Diabetes of the Adult (LADA) en Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) [3].

### 1.2.2 Symptomen en korte termijn complicaties

De klassieke symptomen van een aanhoudend verhoogde bloedglucosespiegel zijn dorst, veel plassen (osmotisch bepaald), onverklaard afvallen (vochtverlies) en moeheid (onvoldoende glucoseopname door de spieren). Bij DM2 ontwikkelen deze symptomen zich geleidelijk, over een periode van weken tot maanden of zelfs langer. Bij DM1 treden deze symptomen relatief plotseling op, binnen enkele dagen tot weken. Bij DM2 zijn de symptomen vaak minder duidelijk aanwezig dan bij DM1. Bij een absoluut insulinetekort is er een risico op ketoacidose. Dit is een levensbedreigende situatie. Symptomen zijn een versnelde ademhaling met misselijkheid en braken. Een verhoogde bloedglucosespiegel geeft ook een verhoogde kans op infecties (zoals dermatomycosen en cystitis), een slechte wondgenezing en stoornissen in het lipidenspectrum [4].

### 1.2.3 Lange termijn complicaties

Op lange termijn kunnen (irreversibele) microvasculaire en macrovasculaire complicaties ontstaan [4]. Deze complicaties kunnen zich reeds ontwikkelen voordat de diagnose DM2 gesteld is.

Tot de microvasculaire complicaties behoren:

- nefropathie, leidend tot eiwitverlies in de urine en hypertensie en later tot verlies van nierfunctie [5];
- retinopathie, soms leidend tot blindheid [6];
- autonome neuropathie, onder andere leidend tot verstoorde maaglediging, impotentie en blaasfunctiestoornissen [7];
- perifere polyneuropathie, onder andere leidend tot pijn aan en verminderde sensibiliteit van de voeten. Bij optreden van macrovasculaire aantasting van de perifere arteriën kan dit leiden tot voetulcera. Hierdoor zijn in sommige gevallen amputaties noodzakelijk [8].

Tot de macrovasculaire complicaties behoren hart- en vaatziekten, zoals [9]:

- hartinfarct en angina pectoris;
- beroerte;
- perifeer arterieel vaatlijden.

Het risico op hart- en vaatziekten neemt verder toe door cardiovasculaire risicofactoren, zoals hypertensie, hypercholesterolemie en roken.

Verder wordt het optreden van langdurige ernstige hypoglykemieën en/of langdurige hyperglykemie in verband gebracht met cognitieve achteruitgang, zoals concentratie- en geheugenproblemen [10][47].
Mensen met DM2 hebben tevens een hogere kans op depressie dan mensen zonder DM2 [11]. Uit onderzoek blijkt ook dat mensen met DM2 een verhoogd risico hebben op verschillende vormen van kanker, zoals kanker van de dikke darm, alvleesklier, blaas, lever en huid [12].

## 1.3 Kengetallen diabetes

### Prevalentie en incidentie van Diabetes Mellitus in Nederland

In 2020 werd in Nederland bij 45.100 mensen de diagnose diabetes gesteld. Het betrof 25.800 mannen en 19.300 vrouwen (3,0 per 1.000 mannen en 2,2 per 1.000 vrouwen). Dit blijkt onder andere uit de Nivel-Zorgregistraties eerste lijn. Het aantal nieuwe gevallen van diabetes neemt toe met de leeftijd en neemt op hoge leeftijd (vanaf 80 jaar) weer af. Op bijna alle leeftijden is het aantal voor mannen hoger dan voor vrouwen. Het aantal door de huisarts nieuw gediagnosticeerde gevallen van Diabetes Mellitus is in de periode 2011-2020 gedaald, voor zowel mannen als vrouwen.

In 2020 waren er naar schatting 1.145.500 mensen met diabetes bekend bij de huisarts (jaarprevalentie). Dat waren 609.000 mannen en 536.500 vrouwen (70,3 per 1.000 mannen en 61,1 per 1.000 vrouwen). Ongeveer 91% van de door de huisarts geregistreerde diabetespatiënten heeft DM2. Rekening houdend met de groei en vergrijzing van de Nederlandse bevolking, zal het absoluut aantal gevallen van diabetes (jaarprevalentie) in de periode 2018-2040 naar verwachting verder stijgen, met 29% voor mannen en 31% voor vrouwen [13].

De prevalentie van diabetes is hoger bij mensen met een migrantenachtergrond dan bij autochtone Nederlanders. Bij mensen van Turkse, Marokkaanse en Surinaamse afkomst is de prevalentie van diabetes twee- tot driemaal hoger dan onder de autochtone Nederlanders. De prevalentie van diabetes is het hoogst onder personen van Hindoestaans-Surinaamse afkomst (37% bij personen ouder dan 60 jaar) [13][46]. De groep met DM2 is groter onder laagopgeleiden dan onder hoogopgeleiden, voor alle leeftijdscategorieën. Schattingen van incidentie van zwangerschapsdiabetes variëren van 3 tot 7% [3][13].

### Kengetallen Diabetes Mellitus in de apotheek

Uit gegevens van openbare apotheken in Nederland over het jaar 2022 blijkt dat aan bijna 910.000 mensen diabetesmedicatie verstrekt is. Hiervan gebruikten 118.300 mensen (=13%) uitsluitend insuline en 618.800 (=68%) een non-insuline antidiabeticum. 172.900 mensen (=19%) gebruikten middelen uit beide groepen. De herziening van de NHG-Standaard Diabetes Mellitus type 2 (november 2021) zorgde voor een oplopend aantal gebruikers van SGLT-2 remmers en GLP-1 agonisten: het aantal gebruikers van SGLT-2 remmers nam in 2022 toe van bijna 45.000 (in 2021) naar 120.000 (+165%) en bij de GLP-1 agonisten nam dit toe van ruim 58.000 naar bijna 84.000 (+43%) [14].

# 2. Farmaceutische zorg diabetes

## 2.1 Algemene behandeldoelen diabeteszorg

De apotheker draagt door het verlenen van farmaceutische zorg bij aan het behalen van de algemene behandeldoelen van de diabeteszorg [17].

De algemene behandeldoelen bij patiënten met diabetes zijn:
Op korte termijn:

- Vermindering van de hyperglykemische klachten door normalisering van de bloedglucosespiegel [21].

Op lange termijn:

- Voorkómen of vertragen van microvasculaire en macrovasculaire complicaties, door regulering van de bloedglucose-, bloeddruk- en lipidenwaarden [4][9];
- Behandeling van (diabetesgerelateerde) comorbiditeiten [5][6][7][8][9][10][11][12];
- Voorkómen of verminderen van hypoglykemieën [47];
- Optimaliseren van de kwaliteit van leven en de levensverwachting.

Deze behandeldoelen zijn de basis voor het beleid van de individuele patiënt voor regulering van de bloedglucose-, bloeddruk- en lipidenwaarden [15][16][35].

Goede zorg voor diabetes kan niet zonder preventie. Om de toename van het aantal mensen met DM2 om te buigen, verdient preventie een duidelijke plek binnen de diabetes ketenzorg [63]. De behandeling van DM2 vraagt om een geïntegreerde aanpak, waarbij de volgende aspecten een rol spelen (Diabetesnl 2023):

- Ziekte-uitleg;
- Optimalisatie van de voedingstoestand;
- Aandacht voor stress (management) en slapen (kwaliteit en kwantiteit);
- Bevordering van bewegen;
- Zelfmanagementondersteuning van alle aspecten van de ziekte;
- Begeleiding bij medicatiegebruik;
- Stoppen-met-roken-begeleiding.

Onder zelfmanagement wordt verstaan: het vermogen van een persoon om goed om te gaan met gezondheidsproblemen en waar mogelijk het voorkomen van deze problemen. De apotheker ondersteunt de patiënt door bevordering van diens vaardigheden die daarbij relevant zijn. Bijvoorbeeld (het starten met of volhouden van) een gezonde leefstijl [18], een correcte inname van orale medicatie, tijdelijk staken van bepaalde medicatie bij bijzondere omstandigheden [23] [24] [57] [58] [61], een juiste toediening van insuline [51] of een op juiste wijze uitgevoerde zelfcontrole van de bloedglucose [54] [55].

Multidisciplinaire zorg gericht op de bevordering en ondersteuning van zelfmanagement, draagt bij aan een verbeterde leefstijl en therapietrouw en daardoor aan een betere bloedglucose-, bloeddruk- en lipidenregulatie. Door te faciliteren in zelfmanagement kan de zorg beter aansluiten bij het dagelijks leven, wat

de kwaliteit van leven van de diabetespatiënt zal doen toenemen. Uiteindelijk is zelfmanagementondersteuning een dynamisch proces waarin de patiënt en de zorgverlener gelijkwaardige partners zijn, en samen vaststellen hoe een gezondheidsprobleem wordt opgepakt in een proces van gezamenlijke besluitvorming (NDF 2017a) (NDF 2017b) [1].

## 2.2 Behandelovereenkomst

### 2.2.1 Overeengekomen zorg

De apotheker geeft aan mensen met diabetes uitleg over het farmaceutische zorgaanbod van de apotheek. Dit aanbod is onderdeel van de afgesproken eerstelijns ketenzorg. De patiënt en apotheker spreken de individueel benodigde en gewenste farmaceutische zorg met elkaar af. Indien mogelijk worden de afspraken vastgelegd in het individueel zorgplan (IZP) [2]. Bij deze afspraken wordt rekening gehouden met de specifieke omstandigheden en wensen van de patiënt en met erkenning van diens eigen verantwoordelijkheid. De uitleg van de apotheker dient aan te sluiten op reeds gegeven informatie van andere zorgverleners.

### 2.2.2 Patiëntendossier

De apotheker voert aanleg, toepassing en beheer van het patiëntdossier en vraagt conform de samenwerkingsafspraken patiëntengegevens op die hij nodig heeft om de farmaceutische zorg te verlenen (2.3). Hij maakt daarvoor gebruik van de e-Diabetes Dataset van de NDF Zorgstandaard (NDF 2016) [22]. De e-Diabetes Dataset is niet gepositioneerd als een limitatieve set. Ook over andere patiëntgegevens kunnen afspraken worden gemaakt tussen de disciplines.

Patiëntengegevens die de apotheker uit deze dataset nodig kan hebben, zijn onder andere:

- Gegevens met betrekking tot diabetes: bijvoorbeeld maand en jaar waarin diagnose gesteld is, type diabetes, cardiovasculaire pathologie, aanwezigheid van andere risicofactoren voor hart- en vaatziekten, roken en alcoholgebruik.
- Gegevens met betrekking tot de diabetesbehandeling: bijvoorbeeld wie de behandelaren zijn, welke controles er plaatsvinden (kwartaal- en/of jaarcontrole, zelfcontrole), wat de persoonlijke behandeldoelen zijn en of de patiënt in het bezit is van een bloedglucosemeter.
- Gegevens voor monitoring van de behandeldoelen: bijvoorbeeld bloeddruk, BMI, nierfunctie, albumine/creatinine-ratio, bloedglucose-, HbA1c- en lipidenwaarden.
- Gegevens voor de begeleiding van medicatiegebruik: bijvoorbeeld visuele, gehoor- of taalbeperking, verminderde mobiliteit, beperkte handfunctie, cognitieve beperkingen, prikfobie en deelname aan een vastenperiode [58].

## 2.3 Ter hand stellen

Na de diagnose DM2 wordt eerst gekeken of met leefstijladviezen behandeld kan worden [18][19]. Indien deze adviezen onvoldoende effect hebben of indien het bloedglucosegehalte zeer hoog is, wordt (daarnaast) gestart met de farmacotherapeutische behandeling. De apotheker neemt voorschriften in behandeling, die voornamelijk geïnitieerd zijn in de eerste lijn. Daarnaast kunnen voorschriften in de tweede lijn geïnitieerd zijn.

De farmacotherapeutische behandeling start met het ter hand stellen van bloedglucoseverlagende medicatie (KNMP THS). Een terhandstelling begint met een beoordeling van de farmacotherapie. Andere essentiële zorghandelingen bij een ter handstelling zijn medicatiebewaking (2.4) en consultvoering (2.5) (KNMP MBW)

(KNMP Consult). De apotheker maakt telkens een inschatting of het product ter hand gesteld kan worden, of neemt contact op met de behandelend arts en/of de patiënt met een advies over de farmacotherapeutische behandeling [2]. Naast het ter hand stellen verleent de apotheker farmaceutische zorg aanvullend op ter hand stellen (2.5).

### Beoordeling farmacotherapie

Aan de hand van onderstaande aspecten signaleert, analyseert en beoordeelt de apotheker mogelijke farmacotherapeutische problemen (= FTP's) binnen de medicamenteuze behandeling:

- De indicatie;
- De landelijke behandelrichtlijnen en kennisdocumenten voor DM2 in de eerste en tweede lijn;
- De lokale afspraken, zoals afgesproken in het zorgprogramma;
- Het individuele zorgplan;
- De gevonden patiëntkenmerken.

Bij een FTP neemt de apotheker contact op met de behandelend arts en/of de patiënt met een advies over de medicamenteuze behandeling. Bij een advies aan de voorschrijver omtrent een geschikt bloedsuikerverlagend middel spelen de volgende weegfactoren mee, die per patiënt kunnen verschillen en in de loop van de tijd kunnen veranderen:

- leeftijd, kwetsbaarheid en levensverwachting van de patiënt;
- de te verwachten mate van HbA1c-daling;
- comorbiditeit;
- het werkingsmechanisme;
- het risico op hypoglykemieën [47];
- de nier- en/of leverfunctie;
- invloed op het gewicht;
- de mogelijkheid van combineren met andere bloedsuikerverlagende medicatie en comedicatie;
- de veiligheid op langere termijn;
- veelvoorkomende bijwerkingen;
- patiëntvoorkeuren en omstandigheden (zoals cognitieve, visuele of motorische beperkingen);
- het kosten- en vergoedingenaspect.

### Modules

Het geneesmiddelenbeleid bij DM2 voor volwassenen, behorende bij de KNMP-richtlijn Diabetes, is beschreven in Modules 1, 2 en 3.

Module 1 is als volgt opgebouwd:

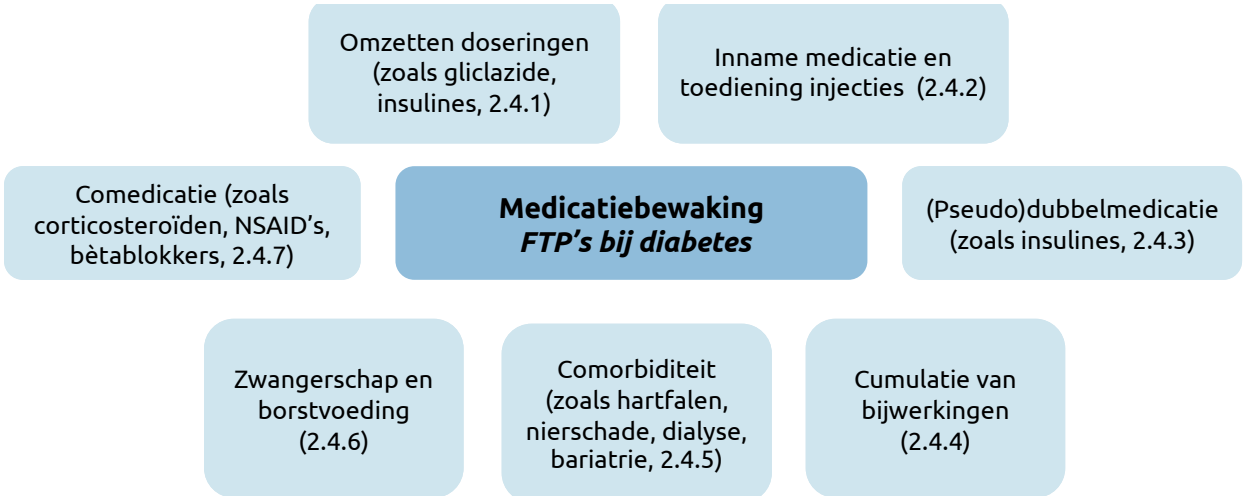
- 1 (algemeen): Kennis en verdieping farmacotherapeutische behandeling bij DM2;
- 1A: Geneesmiddelenbeleid bij diabetes type 2, zonder specifieke comorbiditeit;
- 1B & C: Geneesmiddelenbeleid bij hoog risicogroepen (HVZ, CNS, hartfalen);
- 1D: Beleid afbouwen van bloedglucoseverlagende medicatie bij kwetsbare ouderen en/of geringe geschatte levensverwachting;
- 1E: Beleid afbouwen van bloedglucoseverlagende medicatie bij leefstijlinterventies (zoals koolhydraat beperking);
- 1F: Tabel Geneesmiddelen bij diabetes.

Module 2 beschrijft het geneesmiddelbeleid bij bloeddruk- en cholesterolverlagende medicatie (bij DM2).

Module 3 bevat patiëntinstructies bij gebruik van injecties en hulpmiddelen bij diabetes.

## 2.4 Medicatiebewaking

De apotheker voert de medicatiebewaking uit volgens de stappen uit de KNMP-richtlijn Medicatiebewaking (KNMP MBW): signaleren, analyseren en afhandeling van farmacotherapie gerelateerde problemen (FTP's). Hij legt de gegevens van de uitgevoerde medicatiebewaking vast in het patiëntendossier. De apotheker is bij de medicatiebewaking van de patiënt met diabetes waakzaam op de volgende situaties: doseringsproblemen, inname- en/of toedieningsproblemen, (pseudo)dubbelmedicatie, cumulatie van bijwerkingen, comorbiditeit, zwangerschap en borstvoeding, gebruik andere geneesmiddelen (figuur 2).




**Figuur 2: Te beoordelen FTP's bij medicatiebewaking diabetes**

Naast medicatiebewaking bij het moment van ter hand stellen kan de apotheker ook los van dit moment bewaken door proactief de medicatiehistorie - bij voorkeur in combinatie met klinische gegevens - van patiënten met diabetes te screenen op suboptimale farmacotherapie. Hiertoe behoren bijvoorbeeld FTP's als gebruik van glibenclamide bij mensen vanaf 70 jaar of gebruik van cholesterolverlagende medicatie. Instrumenten voor dit type medicatiebewaking zijn Medisch Farmaceutische Beslisregels (MFB's).

### 2.4.1 Doseringsprobleem

De apotheker is waakzaam op problemen bij omzetten van producten, zoals:

- tussen de diverse formuleringen gliclazide tabletten. Gliclazide is verkrijgbaar in tabletten van 30mg/ 60mg respectievelijk 80mg. Het combineren van deze formuleringen of het - regelmatig - wisselen hiertussen wordt afgeraden [24] (2.4.2);
- bij omzetting tussen semaglutide injecties en tabletten [27] (Module 1 F);
- binnen de groep (middel)langwerkende insulines of binnen de groep kortwerkende insulines. Omzetting op een ander soort insuline of op een biosimilar kan plaatsvinden vanwege het preferentiebeleid van een zorgverzekeraar of op initiatief van de voorschrijver. De dosering dient aangepast te worden indien er geen sprake is van bio- equivalentie tussen de om te zetten insulines [29][31] (module 1 F);
- indien van of naar mix-insulines wordt overgeschakeld, dienen de doseringen aangepast te worden volgens bepaalde vuistregels [30][31].

### 2.4.2 Inname-/ toedieningsprobleem

De apotheker is waakzaam op inname en/of toedieningsproblemen bij gebruik van bloedglucoseverlagende middelen, zoals bij:

- Inname(tijdstip) van medicatie:
  - Indien metformine 1 maal daags wordt ingenomen, wordt geadviseerd om dit 's avonds te doen vanwege de remming van de (nachtelijke) gluconeogenese [23].
  - Bij middelen die de insulineafgifte stimuleren, zoals sulfonylureumderivaten of repaglinide, wordt geadviseerd om deze kort voor of tijdens een maaltijd in te nemen. Hierbij is oplettendheid geboden dat bepaalde sulfonylureumderivaten (zoals gliclazide 80mg of tolbutamide) meermaal daags gedoseerd worden, terwijl andere derivaten (zoals glimepiride en gliclazide 30/60mg) slechts 1 maal daags gebruikt worden. Met name bij omzetting tussen de verschillende sterkten van gliclazide kunnen hierdoor fouten ontstaan (2.4.1) [24][33].
  - De orale GLP-1 agonist tablet (semaglutide) dient op een lege maag met maximaal een half glas water (120ml) ingenomen te worden. Vervolgens dient minstens een half uur gewacht te worden met de inname van voedsel, drinken of overige medicatie [27].

- Bij toediening van injecties is de apotheker alert op:
  - Het injectievolume. In veel gevallen is de concentratie van insulines 100 eenheden per milliliter, maar er zijn ook insulines met 200 of 300 E/ml. Het injecteren van een grote vloeistof volumes (> 0,8 ml/per injectie) in het subcutane vetweefsel kan bijdragen aan lekkage, pijn en weerstand bij toedienen. Geadviseerd wordt om in die gevallen de aanbevolen dosis in twee porties toe te dienen of over te stappen op een insuline met een hogere concentratie, zodat het injectievolume kleiner is [51].
  - Insulines die gekoppeld zijn aan een protamine, zoals NPH-insuline en veel mix insulines. Deze insulines zijn een suspensie en dienen voor toedienen gezwenkt te worden. Indien dit zwenken niet (correct) gebeurt, kan dit leiden tot ontregelingen van de bloedglucose [51].
  - Het hergebruik van injectienaalden en het niet afwisselen van injectieplaats. Dit kan leiden tot zogenaamde 'spuitplekken' ofwel lipodystrofie. Injectie in de spuitplek kan leiden tot een wisselend afgiftepatroon en daardoor tot ontregeling van de bloedglucose [49, 51].
  - Passendheid van de naald op het pensysteem. Bij problemen met toedienen dient gecontroleerd te worden of het injectienaaldje past op de betreffende injectiepen. Dit geldt met name bij omzetting naar een ander pensysteem [51].
  - Lengte van de injectienaald. Bij gebruik van langere injectienaalden (8 of 12 mm) bestaat er een kans van intramusculaire injectie, wat kan leiden tot een andere opname van de injectievloeistof en daardoor ontregeling van de bloedglucose. Geadviseerd wordt om subcutane injectienaalden van 4,5 of 6 mm te gebruiken [51].

### 2.4.3 (Pseudo)dubbelmedicatie

De apotheker is waakzaam op (pseudo)dubbelmedicatie van bloedglucoseverlagende medicatie.

### Combinaties

Het is gebruikelijk dat diabetespatiënten meerdere bloedglucoseverlagende middelen in combinatie gebruiken, maar niet alle combinaties zijn therapeutisch wenselijk en/of worden vergoed. Sommige bloedglucoseverlagende medicatie dient gestaakt te worden bij start of bij intensivering van de insulinebehandeling, zoals thiazolidinedionen. Dit geldt eveneens voor het staken van het gebruik van DPP-4 remmers bij de start van GLP-1 agonisten. Bij insulines is de combinatie van kort- en langwerkende insulines gebruikelijk, maar de werkingsduur van de insuline is niet herkenbaar aan de (merk)naam. Dit kan leiden tot fouten bij zowel de gebruiker als de zorgverleners. In tegenstelling tot de generieke geneesmiddelen, waarbij de (stof)namen gelijk zijn, verschillen de namen van de biosimilar insulines (module 1F). Bij insuline omzettingen is derhalve extra waakzaamheid geboden dat de 'oude/vorige' insuline niet doorgebruikt of herhaald wordt [29]. De apotheker analyseert bij (pseudo)dubbelmedicatie het risico en gaat na of dit een onbedoelde keuze is. Hij overlegt bij onbedoeld voorschrijven van (pseudo)dubbelmedicatie met arts en patiënt over mogelijk stoppen danwel vervanging van medicatie [28].

### Insulinedoseringen (vastleggen)

Na het eerste voorschrift kunnen insulines vervolgens zonder recept herhaald worden in de apotheek. Het actuele (dag)gebruik van het aantal eenheden insuline is daardoor alleen te achterhalen door dit actief na te vragen bij de gebruiker, en vervolgens vast te leggen in het apotheek informatiesysteem. Dit gebruik is voor sommige gebruikers zeer wisselend en voor anderen vrij stabiel: mensen met diabetes type I zijn gewend om de dosering van hun kort- en langwerkende insulines dagelijks af te stemmen op hun leefstijl (zoals voeding en beweging) [18] [19]; mensen met diabetes type 2 gebruiken veelal vaste doseringen van hun insulines, die periodiek worden bijgesteld in overleg met de voorschrijver. Bij (acute) hyperglykemie kan het noodzakelijk zijn dat gecorrigeerd moet worden met het bijspuiten van kortwerkende insulines. Bij het ter hand stellen van insulines wordt geverifieerd of de vastgelegde dosering correct is.

## 2.4.4 Cumulatie van bijwerkingen

De apotheker is waakzaam op gecombineerd gebruik van geneesmiddelen met eenzelfde patroon van bijwerkingen, maar uit verschillende farmacotherapeutische klassen. Zoals hypoglykemieën bij gebruik van sulfonylureum derivaten en insulines, of maagdarmklachten bij gebruik van metformine en GLP-1 agonisten. Dit kan met name bij kwetsbare ouderen risicovol of hinderlijk zijn [47]. Bij signalering van een FTP met betrekking tot cumulatie van bijwerkingen maakt de apotheker een inschatting van de kans op en de ernst van de mogelijke schade, en overlegt met de arts en/of de patiënt over de verdere afhandeling (zoals bijvoorbeeld stoppen of vervanging van medicatie en/of het monitoren van de patiënt) (module 1C).

## 2.4.5 Comorbiditeit

Bij patiënten met diabetes kan comorbiditeit voorkomen (KB 2023) (Health base 2022). Een comorbiditeit kan zich onafhankelijk van diabetes ontwikkelen, of juist oorzakelijk gerelateerd zijn aan de diabetes(behandeling). De apotheker is hierbij waakzaam op mogelijke verergering van de klachten. Hiervoor is het belangrijk dat de apotheker op de hoogte is van eventuele comorbiditeit. Goede overdracht van medicatiegegevens conform de vigerende richtlijn is hierbij een voorwaarde.

Bij signalering van mogelijke (progressie van) comorbiditeit maakt de apotheker een risico inschatting van FTP's en stemt af met de arts en patiënt. De apotheker is waakzaam bij:

- Hartfalen
  - Saxagliptine is geassocieerd met een verhoogd risico op ziekenhuisopname ten gevolge van hartfalen en wordt derhalve afgeraden [26].
  - Pioglitazon gebruik wordt geassocieerd met een mogelijk verhoogde incidentie van vochtretentie en hartfalen. Bij hartfalen klasse NYHA-I tot IV is pioglitazon gecontra-indiceerd. Bij verergering van hartfalen dient pioglitazon gestaakt te worden. Vochtretentie komt meer voor bij gelijktijdig gebruik van insuline of NSAID's. De combinatie wordt daarom ontraden [25].

- Nierfunctiestoornissen

  Bij patiënten met een vastgestelde verminderde nierfunctie zorgt de apotheker ervoor de beschikking te hebben over recente nierfunctiewaarden (maximaal één jaar oud, bij wisselende waarden recenter). Hij beoordeelt het geneesmiddelgebruik in relatie tot de stabiliteit van de nierfunctie [5].
  - Metformine kan de kans op lactaatacidose verhogen indien er sprake is van een verslechterende (instabiele) nierfunctie. Bij een stabiele eGFR van 30–60 ml/min kan met eenmaal daags 500 mg metformine gestart worden en de dosering op geleide van effect verhoogd worden. Overweeg een periodieke dosisverlaging met 500-850 mg/dag bij een afname van de eGFR met 10 ml/min, wanneer de nierfunctie (progressief) afneemt tijdens een behandeling met metformine in maximale dosering. Bij een (stabiele) eGFR van 10-30 ml/min wordt een maximale dagdosering van 500 mg metformine geadviseerd. Het is belangrijk om patiënten met een eGFR tussen de 10-50 ml/min te instrueren om het gebruik van metformine tijdelijk te staken bij intercurrente ziekten waarbij dehydratie dreigt, zoals bij aanhoudend braken, diarree en koorts [57], en contact op te nemen met de arts. De dosering dient bij dreigende dehydratie in ieder geval niet hoger te zijn dan 2 keer per dag 500 mg bij een eGFR 30-50ml/min en maximaal 500 mg per dag bij een eGFR 10-30 ml/min [23][38].
  - Sulfonylureumderivaten: bij een verminderde nierfunctie (eGFR > 10ml/min) hebben de sulfonylureumderivaten gliclazide en tolbutamide de voorkeur, omdat geen aanpassing van de dosering nodig is. Start bij een eGFR tussen 10 en 50 ml/min met 50% van de standaard startdosering van glibenclamide of glimepiride. Verhoog vervolgens de dosering op geleide van effect en bijwerkingen [24].
  - Acarbose behoeft geen aanpassing van de dosering bij een eGFR > 10 ml/min [32].
  - Repaglinide kan bij een eGFR tussen 30-50 ml/min veilig worden gebruikt. Start bij een eGFR < 30 ml/min met 0,25 mg/dag en verhoog op geleide van effect en bijwerkingen [33].
  - Pioglitazon: behoeft geen dosisaanpassing bij een verminderde nierfunctie [25].
  - DPP-4 remmers: Bij verminderde nierfunctie is aanpassing van de dosering van linagliptine niet nodig. Verlaag bij een eGFR van 10-50 ml/min de dosering van saxagliptine naar 2,5 mg/dag en van vildagliptine naar 50 mg/dag. Verlaag de dosering van sitagliptine naar 50 mg/dag bij een eGFR tussen de 30-50 ml/min, en naar 25 mg/dag bij een eGFR tussen de 10-30 ml/min [26].
  - GLP-1 agonisten: het gebruik van lixisenatide wordt afgeraden bij een eGFR < 30 ml/min. Dulaglutide, liraglutide en semaglutide kunnen daarentegen wel toegepast worden bij een eGFR< 30ml/min, maar gebruik bij eindstadium nierfalen (eGFR < 10 ml/min/1,73 m2 of start nierfunctie vervangende therapie) wordt afgeraden [27].

- SGLT-2 remmers: deze middelen dienen niet te wordengestart bij een eGFR<15 ml/min, maar indien de eGFR daalt tot < 15 ml/min tijdens gebruik van de SGLT-2 remmer, wordt geadviseerd om deze te continueren en pas te staken bij de start van nierfunctievervanging (dialyse of transplantatie). Staak tijdelijk de behandeling met SGLT-2 remmers als er sprake is van een (dreigende) dehydratie, zoals bij aanhoudend braken, diarree en koorts [57][61].
- Insuline wordt gedoseerd op geleide van effect en de dosis dient op basis van glucosewaarden aangepast te worden bij een vermindering van de nierfunctie. Bij een afnemende nierfunctie neemt de afbraak van insuline namelijk af [31].

- Dialyse

  Een groot deel van de dialysepatiënten heeft diabetes. Dialyse kan invloed hebben op de betrouwbaarheid van de HbA1c-waarden, individuele glucosestreefwaarden, het risico op hypoglykemieën, de dosering van medicatie en de keuze van de bloedsuikermeter [5][47]. De apotheker kan de dialysepatiënt en hun zorgverleners begeleiden en informeren door:
  - in het patiëntendossier vast te leggen dat een patiënt dialyse krijgt en in welke vorm (hemodialyse of peritoneaal dialyse);
  - te attenderen op het feit dat de uitslag van de HbA1c-waarde minder betrouwbaar kan zijn: zowel hoger als lager;
  - te informeren dat het risico op hypoglykemieën vergroot is;
  - te adviseren over het gebruik van bloedglucose verlagende medicatie:
    - Acarbose gebruik wordt afgeraden omdat er zeer weinig bekend is over de dialyseerbaarheid.
    - DPP-4 remmers: wegens onvoldoende gegevens wordt het gebruik van sitagliptine en vildagliptine afgeraden. Omdat er geen dosisaanpassing nodig is bij linagliptine, heeft dit middel een lichte voorkeur ten opzichte van saxagliptine. Bij saxagliptine gebruik en intermitterende/continue hemodialyse of peritoneaal dialyse wordt de dosering verlaagd naar 2,5 mg 1x per dag. De spiegels van saxagliptine dalen tijdens hemodialyse, waardoor bij intermitterende hemodialyse op dialysedagen de dosis na afloop van de dialyse gegeven wordt.
    - Bij de GLP-1 agonisten is er een voorkeur voor liraglutide omdat hierbij geen dosisaanpassing nodig is. Exenatide dient te worden vermeden, vanwege onvoldoende gegevens.
    - Metformine gebruik wordt afgeraden vanwege het risico op lactaatacidose.
    - Bij Repaglinide wordt de startdosis verlaagd naar 50% van de normale startdosis, vervolgens wordt de dosering langzaam verhoogd op geleide van het effect en bijwerkingen.
    - Pioglitazon dosering hoeft niet te worden aangepast.
    - SGLT-2 remmer gebruik wordt afgeraden omdat de systemische blootstelling en daarmee het risico op bijwerkingen verhoogd is.
    - Sulfonylureum derivaten: Vanwege onvoldoende gegevens wordt het gebruik van glibenclamide en glimepiride afgeraden. Tolbutamide kan zonder aanpassing van de dosering worden toegepast. Bij gliclazide kan overwogen worden om met een lage dosering te starten en daarna de dosering op geleide van het klinisch effect te verhogen.

- Leverfunctiestoornissen

  De apotheker bewaakt op leverfunctiestoornissen. Leverfunctiestoornissen zijn een brede, niet-homogene groep van aandoeningen. De lever heeft een groot regeneratievermogen en een ruime overcapaciteit, wat ervoor zorgt dat pas in een vergevorderd stadium van een leverziekte een vermindering van de leverfunctie merkbaar wordt. In het algemeen kan gesteld worden dat pas als een leverziekte gevorderd is tot levercirrose, er klinisch relevante veranderingen optreden in de farmacokinetiek en farmacodynamiek. Dit is enerzijds het gevolg van een afname van het first-pass effect en anderzijds door verminderde metabolisatie en uitscheiding. Bij patiënten met een leverziekte zonder levercirrose hoeft er dus geen medicatiebewaking plaats te vinden.

  In de medicatiebewaking wordt de Child-Pugh-classificatie gebruikt als indicator voor de ernst van de levercirrose: milde (klasse A), matige (klasse B) en ernstige leverfunctiestoornis (klasse C). De volgende adviezen gelden ten aanzien van het gebruik van bloedsuikerverlagende middelen bij levercirrose. (Geneesmiddelen bij Levercirrose):

  - Metformine: Bij Child-Pugh A en B cirrose is er veel bewijs dat metformine veilig gebruikt kan worden en verandert de farmacokinetiek niet. Mits er geen risicofactoren voor lactaatacidose (gaan) meespelen, zoals nierfunctiestoornissen en (fors) alcoholgebruik, kan metformine veilig gebruikt worden door deze patiënten. Bij patiënten met Child-Pugh C cirrose moet indien mogelijk een veiliger alternatief worden gekozen en anders 50% van de normale dosering worden gebruikt [23][38][45].
  - Sulfonylureumderivaten: bij levercirrose is er een hoger risico op hypoglykemie [47]. Tolbutamide is veilig te gebruiken vanwege ruime ervaring bij patiënten met levercirrose, de korte halfwaardetijd en de korte werkingsduur. Met gliclazide, glimepiride en glibenclamide is weinig onderzoek uitgevoerd, maar wel ruime ervaring opgedaan en er zijn geen nadelige effecten bekend bij levercirrose (Child-Pugh A, B en C). Adviseer bij SUD's te starten in een zo laag mogelijke dosis en te verhogen op geleide van effect en bijwerkingen [24].
  - Acarbose: vanwege de geringe systemische absorptie kan acarbose veilig gebruikt worden in de standaarddosering bij patiënten met levercirrose (Child-Pugh A, B en C) [32].
  - Repaglinide: afhankelijk van de ernst van de levercirrose neemt de blootstelling aan repaglinide en de maximale concentratie in het bloed toe. Het risico op hypoglykemieën neemt daardoor toe. Adviseer te beginnen met 50% van de startdosering en te verhogen op geleide van effect en bijwerkingen, waarbij de maximale dagdosis beperkt is tot 4 mg bij matig tot ernstige levercirrose (Child-Pugh B+C) [33] [47].
  - Pioglitazon: Er zijn beperkte gegevens beschikbaar, maar er zijn geen nadelig effecten bekend van het gebruik van pioglitazon bij levercirrose (Child-Pugh A, B en C). Adviseer te starten met 15 mg/dag en opgeleide van effect en bijwerkingen te verhogen tot maximaal 45 mg/dag. [25].
  - DPP-4 remmers: Bij lichte tot matige levercirrose (Child-Pugh klasse A en B) kunnen linagliptine, sitagliptine, saxagliptine en vildagliptine zonder dosisaanpassing worden toegepast. Bij ernstige levercirrose (Child-Pugh klasse C) is sitagliptine niet onderzocht en kan geen doseeradvies gegeven worden. De dosering van de overige DPP-4 remmers (lina-, saxa- en vildagliptine) hoeft niet aangepast te worden bij Child-Pugh C-cirrose [26].
  - GLP-1 agonisten: Er is onderzoek gedaan bij patiënten met Child-Pugh klasse A, B en C en een eenmalige gift van 0,5 mg semaglutide. Volgens de fabrikant is geen dosisaanpassing nodig van semaglutide bij patiënten met levercirrose. Wegens het gebrek aan ervaring en gegevens van de overige GLP-1 agonisten bij levercirrose, kan er geen doseeradvies gegeven worden. Totdat er meer gegevens bekend zijn, wordt

het gebruik van GLP-1 agonisten bij levercirrose niet aanbevolen [27].

- SGLT-2 remmers: Uit studies blijkt dat de veranderingen in de farmacokinetiek van SGLT-2 remmers bij patiënten met levercirrose waarschijnlijk niet klinisch relevant zijn, maar er is nog weinig bekend over de lange termijn veiligheid. Bij lichte tot matige levercirrose (Child-Pugh klasse A en B) kunnen dapagliflozine, canagliflozine, empagliflozine, ertugliflozine zonder dosisaanpassing worden toegepast. Bij ernstige levercirrose (Child-Pugh klasse C) behoeft empagliflozine geen dosisaanpassing, maar voor dapagliflozine wordt geadviseerd te starten met 5 mg/dag en zo nodig te verhogen naar 10 mg/dag. Voor canagliflozine en ertugliflozine is geen doseeradvies te geven, omdat het niet onderzocht is bij Child-Pugh klasse C [61].

- Bariatrische chirurgie

  Bariatrische chirurgie is een mogelijke behandeling voor diabetespatiënten met (morbide) obesitas. Indien bekend is welke bariatrische ingreep ondergaan is, legt de apotheker dit vast in het patiëntendossier. Bariatrische chirurgie kan de prevalentie van comorbiditeit verminderen, waardoor het gebruik van o.a. bloedglucoseverlagende middelen en cardiovasculaire middelen kan dalen. Ook de farmacokinetiek van medicatie kan na een bariatrische ingreep veranderen, en er kan aanvullende medicatie nodig zijn. Door de afgenomen grootte van de maag zijn patiënten gevoeliger voor bijwerkingen van bepaalde geneesmiddelen. Ook kunnen op lange termijn deficiënties van onder andere ijzer, calcium en vitamines B en D optreden. Geneesmiddelen kunnen worden gestopt, gecontinueerd, toegevoegd of veranderd qua doseringsvorm [60]. De apotheker kan de bariatrische patiënt en hun zorgverleners begeleiden en adviseren bij veranderde opname en werking van medicatie die in gebruik is. Per patiënt zal rekening gehouden moeten worden welke medicijnen qua dosering of formulering aangepast moeten worden, dit op geleide van effect en bijwerkingen [60].

- Schildklierfunctiestoornissen

  Onbehandelde hyperthyreoïdie leidt tot insulineresistentie. Schildklierhormonen hebben invloed op het koolhydraat metabolisme. Diabetespatiënten die hyperthyreoïdie ontwikkelen, hebben soms een hogere insulinebehoefte. Voor diabetespatiënten met onbehandelde hypothyreoïdie geldt het omgekeerde. Behandeling van de hyperthyreoïdie zal aldus leiden tot een daling van de insulinebehoefte en anderzijds zal behandeling van de hypothyreoïdie leiden tot een stijging van de insulinebehoefte.
  Waarschijnlijk zal de dosering van insuline of orale bloedglucoseverlagende middelen moeten worden aangepast bij gelijktijdig gebruik van een schildkliermiddel (thyreomimeticum of thyreostaticum) voor de indicatie hypo- of hyperthyreoïdie. Dit zou in elk geval tijdens de instelfase gelden. Omgekeerd kan een verlaging van de dosis thyreomimetica leiden tot hypoglykemie indien de dosis bloedglucoseverlagende middelen niet wordt aangepast.
  Omdat de glucose-instelling ontregeld kan raken bij (behandeling van) afwijkingen van de schildklierfunctie, verifieert de apotheker (bij de voorschrijver of DM2-patiënt) of de reguliere schildklierfunctiecontroles plaatsvinden. De apotheker adviseert om de bloedglucosespiegel te monitoren tijdens de instelfase, bij wijziging in dosering en bij staken van het schildkliermiddel [40]. Alertheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van schildkliermedicatie en metformine of semaglutide. Indien tevens metformine in gebruik is, kunnen de TSH-waarden onbetrouwbaar zijn [23]. Oraal semaglutide verhoogt de blootstelling aan levothyroxine met ca. 33% na toediening van een enkelvoudige dosis levothyroxine. Bij gelijktijdige behandeling wordt derhalve geadviseerd om schildklierparameters te monitoren [27].

- Mondproblematiek: droge mond, cariës, gingivitis, parodontitis, candidiasis
  Mensen met diabetes hebben vaak en verschillende soorten mondproblemen. Er bestaat een duidelijke wisselwerking tussen mondgezondheid en diabetes (NHG DM2 2021). Ook kan het gebruik van bepaalde medicatie een negatieve invloed hebben op de mondgezondheid. Mensen met parodontitis blijken vaak ongediagnosticeerde diabetes te hebben. Er zijn sterke associaties tussen parodontitis, verlies van gebitselementen, cariës en diabetes. Behandeling van parodontitis helpt om de bloedglucose beter te reguleren [64].

  Alertheid is geboden bij mensen met diabetes die mondzorgmiddelen gebruiken en/of middelen met orale bijwerkingen. Tijdens een medicatiebeoordeling of vervolg-/zelfzorgconsult bij diabetes is het aan te bevelen om naar de mondgezondheid te informeren en comedicatie met orale bijwerkingen te beoordelen en te bespreken. Het is belangrijk om bij mensen met diabetes te blijven benadrukken dat minimaal twee keer per jaar een bezoek aan de tandarts noodzakelijk is vanwege de wisselwerking tussen mondproblematiek en bloedglucoseregulatie [64].

### 2.4.6 Zwangerschap, kinderwens en borstvoeding

#### Zwangerschap, kinderwens

Vrouwen met diabetes mellitus (DM1, DM2, zwangerschapsdiabetes) hebben een verhoogde kans op het krijgen van een kind met een aangeboren afwijking. Het risico hierop is minder hoog bij een goede bloedglucoseregulatie. Tevens is er voor vrouwen met (zwangerschaps)diabetes een hoger risico op bepaalde zwangerschapscomplicaties, zoals hypertensie, pre-eclampsie, retinopathie en vroeggeboorte. Het is noodzakelijk vrouwen met diabetes te begeleiden voorafgaand en tijdens de zwangerschap [39].

Vrouwen die zwangerschapsdiabetes ontwikkelen, worden veelal in de tweede lijn op insuline ingesteld indien dieetmaatregelen onvoldoende helpen om de bloedglucose te reguleren. Vrouwen met een kinderwens die reeds diabetes hebben, dienen al voor de zwangerschap ingesteld te worden op insuline. Dit kan met gewone insuline of met insulinevarianten. Van de kortwerkende middelen hebben gewone insuline, insuline lispro en insuline aspart de voorkeur. Bij de langwerkende middelen gaat de voorkeur uit naar gewone insuline en insuline glargine. Deze middelen zijn het best onderzocht.

Binnen de orale bloedglucoseverlagende middelen heeft metformine de voorkeur: dit middel is waarschijnlijk veilig en wordt in toenemende mate toegepast tijdens de zwangerschap, maar de lange termijneffecten zijn nog onvoldoende onderzocht. Over het gebruik van de overige bloedglucoseverlagende middelen tijdens de zwangerschap zijn weinig tot geen gegevens bekend. Het gebruik van deze middelen tijdens de zwangerschap wordt derhalve afgeraden in verband met onvoldoende ervaring en daardoor onbekend risico voor het ongeboren kind [39].

#### Borstvoeding

Vrouwen met diabetes die borstvoeding willen geven, wordt geadviseerd de behandeling met insuline voort te zetten omdat insuline niet in klinisch relevante hoeveelheden overgaat in de moedermelk. Bovendien wordt insuline in het maagdarmkanaal van de baby geïnactiveerd. Humaan insuline kan veilig tijdens de borstvoeding worden gebruikt. Dit geldt waarschijnlijk ook voor de insulineanaloga insuline aspart, insuline degludec, insuline detemir, insuline glargine, insuline glulisine en insuline lispro. Hier is echter geen onderzoek naar gedaan.

Ook metformine kan gehandhaafd blijven. Met dit middel is de meeste ervaring opgedaan tijdens de borstvoeding: het gaat slechts in kleine hoeveelheden over in de moedermelk. Nadelige effecten op de bloedsuikerspiegel en de ontwikkeling van de zuigeling zijn tot op heden niet gemeld bij gebruik van metformine. Het gebruik van glibenclamide tijdens de borstvoeding is waarschijnlijk veilig, maar er dient wel rekening gehouden te worden met het risico op hypoglykemie bij de zuigeling. Van de overige bloedglucoseverlagende middelen zijn nauwelijks gegevens bekend over gebruik tijdens de borstvoeding en worden daarom afgeraden [39].

### 2.4.7 Gebruik andere geneesmiddelen

Geneesmiddelen voor andere aandoeningen dan diabetes kunnen invloed hebben op de bloedglucoseregulatie [40]. Het gebruik van dergelijke geneesmiddelen vraagt doorgaans om extra controle van de bloedglucosespiegel voor de duur van de mogelijke ontregeling. Zo nodig dient de dosering van de bloedglucoseverlagende middelen te worden aangepast of moet naar een alternatief voor het voorgeschreven geneesmiddel worden gezocht. Hierbij is het belangrijk om onderscheid te maken tussen mensen met diabetes die een bloedglucosemeter gebruiken en mensen die niet over een meter beschikken, omdat deze variabele kan bepalen welk advies bij de terhandstelling moet worden gegeven. De apotheker is waakzaam en adviseert bij gebruik van de onderstaande geneesmiddelen.

- Glucocorticoïden

  Bij systemisch gebruik kunnen glucocorticoïden aanleiding geven tot een verhoging van de bloedglucosespiegel. De vermindering van de glucosetolerantie is dosisafhankelijk en wordt weinig waargenomen bij (equivalente orale) dagdoseringen lager dan 5 mg prednison. Hoge doses glucocorticoïden kunnen hyperglykemieën veroorzaken, vooral in een dosering vanaf 7,5 mg prednison(equivalent) per dag. Infecties kunnen langer gaan duren of verergeren bij hoge bloedsuikers (> 14 mmol/l) en bij gelijktijdig gebruik van glucocorticoïden.
  - Adviseer gebruikers van orale bloedglucoseverlagende middelen (en/of GLP-1 agonisten), die een injectie of een stootkuur (tot 10 dagen) met corticosteroïden krijgen, bij hyperglykemische klachten en/of infecties de bloedglucosewaarde aan het einde van de middag te (laten) bepalen. Adviseer de bloedglucosewaarde altijd te (laten) bepalen indien de behandeling met corticosteroïden langer dan 10 dagen gaat duren.
  - Adviseer insulinegebruikers die systemische glucocorticoïden krijgen, om altijd contact op te nemen met de zorgverlener die de insuline-instelling regelt en meerdere malen glucosewaarden gedurende de dag te bepalen, afhankelijk van het insulineregime (één-, twee- of viermaal daags regime).
  - Adviseer de dosering glucocorticoïd in één daggift in de ochtend toe te passen.

Na een korte stootkuur met corticosteroïden is het effect op de glucoseregeling vaak al na een dag verdwenen. Het effect van een gewrichtsinjectie op de bloedglucosespiegel houdt veelal 3-10 dagen aan. Bij het geleidelijk afbouwen van corticosteroïden wordt de insuline in 2-3 weken afgebouwd op basis van dagcurves [41].

- Overige bloedglucoseverhogende of -verlagende geneesmiddelen

  Bepaalde geneesmiddel(groep)en kunnen de bloedglucosespiegel verhogen zoals (atypische) antipsychotica, antiretrovirale middelen, alpelisib, fenytoïne, everolimus, sirolimus, temsirolimus, xantinolnicotinaat, somatropine en gonadoreline-agonisten. Daarnaast zijn er geneesmiddel(groep)en die de bloedglucosespiegel kunnen verlagen, zoals acipimox, disopyramide, etanercept, (hydroxy)chloroquine, SSRI's, en tramadol.

  Hypofyse- en hypothalamushormonen, androgenen, mecasermine, pentamidine (parenteraal) en bepaalde

oncolytica kunnen de bloedglucosespiegel zowel verhogen als verlagen [40].

- Adviseer patiënten die zelf hun bloedglucose controleren om bij start, dosiswijziging of stoppen met deze geneesmiddelen de eerste drie dagen en na een week een dagcurve te maken. Adviseer contact op te nemen met de arts bij symptomen van hypo- of hyperglykemie, of bij afwijkende dagcurves. Effecten op langere termijn komen bij reguliere controles aan het licht.
- Adviseer patiënten die niet zelf hun bloedglucose meten om bij start, dosiswijziging of stoppen van de betreffende geneesmiddelen bij symptomen van hypo- of hyperglykemie contact op te nemen met de arts.

- Koolhydraten-bevattende geneesmiddelen

  De hoeveelheden lactose en zetmeel in geneesmiddelen zijn over het algemeen te gering om de bloedglucoseregulatie te beïnvloeden.

  *Lactulosestroop* vormt bij de gebruikelijke dosering (bij obstipatie) geen bezwaar bij diabetes mellitus. Lactulose is een synthetisch derivaat van lactose en wordt nauwelijks geabsorbeerd (<2% van de orale dosering).

  *Saccharose* wordt in sommige geneesmiddelen als hulpstof toegepast in een hoeveelheid die invloed kan hebben op de bloedglucosespiegel (> 5 gram/dosis of > 15 gram/etmaal). Saccharose bestaat uit glucose en fructose. Indien de situatie van een patiënt daartoe aanleiding geeft, kan het betreffende geneesmiddel worden vervangen door een preparaat vrij van sacharose en/of wordt de bloedglucosespiegel extra gecontroleerd. Indien nodig kan ook het dieet (tijdelijk) worden aangepast.

  *Sorbitol* heeft vanwege de slechte absorptie een minimale invloed op de bloedglucosespiegel na orale inname.

  *Orale rehydratievloeistof (ORS)* - wat bij ernstige diarree aanbevolen wordt - is een oplossing van elektrolyten, een bicarbonaatbron en een koolhydraatbron (veelal glucose, circa 13,5 gram glucose per liter). De invloed van inname van ORS-vloeistof op de bloedglucose is lastig te beoordelen, omdat dit onder meer afhangt van de hoeveelheid die ingenomen wordt en omdat de indicatie waarvoor het gegeven wordt (diarree en/of braken), ook kan zorgen voor ontregeling van de bloedglucosespiegel [42].

- Bètablokkers

  Bètablokkers kunnen de adrenerge symptomen van een hypoglykemie maskeren, zoals tachycardie en trillen [47]. Niet-selectieve bètablokkers kunnen leiden tot een vertraagd herstel van hypoglykemieën en tijdens hypoglykemie kortdurend (ernstige) hypertensie veroorzaken. Tijdens hypoglykemie komt adrenaline vrij dat direct α-receptoren stimuleert (gevolg onder andere vasoconstrictie) en β-receptoren stimuleert (gevolg onder andere vasodilatatie); door toediening van een β-blokker wordt vasoconstrictie niet langer tegengewerkt. Selectieve β-blokkers hebben deze effecten in mindere mate dan niet-selectieve β-blokkers. Daarom worden niet-selectieve bètablokkers zo mogelijk vermeden bij patiënten die een verhoogd risico hebben op hypoglykemieën. Indien geïndiceerd hebben beta-1-selectieve bètablokkers en bètablokkers met ISA (intrinsieke sympathicomimetische werking) bij DM2 de voorkeur. De 'veiligheid' van een selectieve β-blokker is relatief: bij hoge doses kan de selectiviteit verloren gaan (KB 2023).

  - Informeer de patiënt over de veranderde voortekenen van een hypoglykemie: geen of minder hartkloppingen en trillen, mogelijk verergering van het zweten [43].

Het gebruik van bètablokkers kan gewichtstoename bevorderen en gewichtsverlies verhinderen, waardoor de insulineresistentie kan toenemen. Dit kan een negatief effect hebben op de glucoseregulatie.

- Bespreek mogelijke alternatieven (zoals een andere bètablokker of andere bloeddrukverlager) indien de bètablokker voor de indicatie hypertensie gebruikt wordt [43].

- NSAID's

Houd rekening met het verhoogde risico op gastro-intestinale bloedingen door NSAID-gebruik bij diabetespatiënten [44].

- Adviseer een protonpompremmer bij gebruik van een klassiek NSAID's (diclofenac, ibuprofen, indometacine en ook (laaggedoseerde) salicylaten) door diabetespatiënten ouder dan 60 jaar. Bij patiënten jonger dan 60 jaar wordt dit advies alleen gegeven bij aanvullende risicofactoren.

(Chronisch) NSAID-gebruik dient bij voorkeur vermeden te worden bij diabetespatiënten met hartfalen of een verminderde nierfunctie die tevens een RAS-remmer gebruiken. Combinatie van een RAS-remmer en een NSAID kan in die gevallen leiden tot een sterke verlaging van de glomerulaire perfusiedruk met als gevolg acuut nierfalen [35].

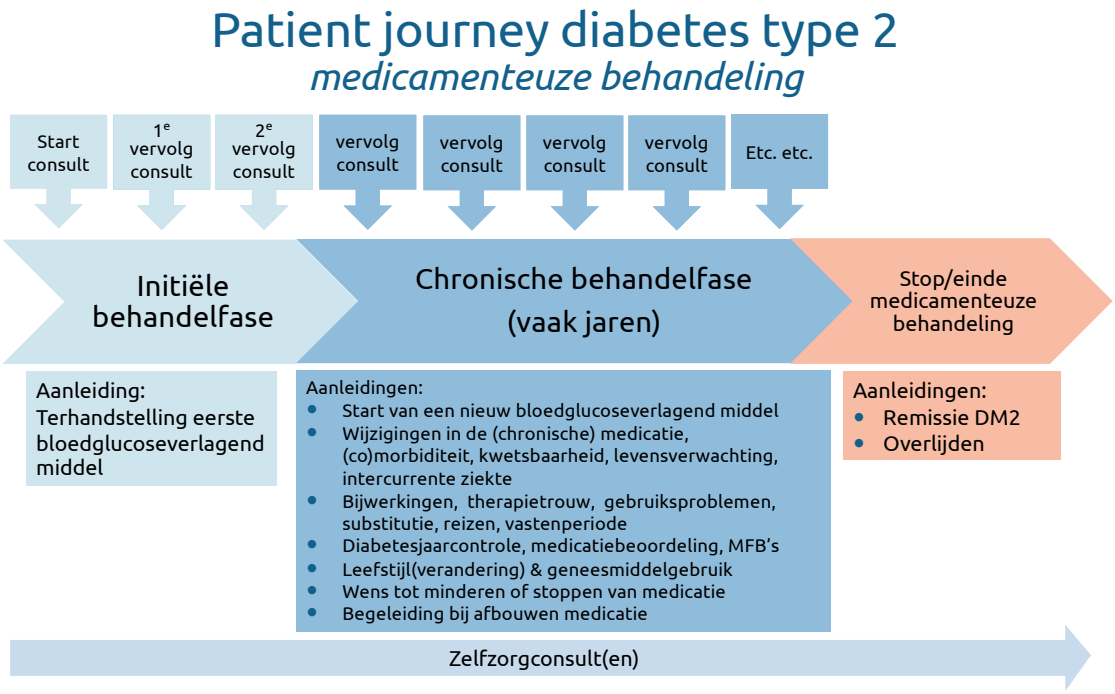
- Cumarines

  Metformine kan de werking van fenprocoumon en mogelijk andere cumarines verminderen [23]. Meld cumarinegebruikers die starten met metformine aan bij de trombosedienst. Instrueer cumarinegebruikers om starten, doseringswijzigingen en stoppen van metformine te melden aan de trombosedienst.

- (Co-)medicatie met invloed op het gewicht

  Bepaalde (co-)medicatie kan als bijwerking gewichtstoename geven, wat een negatieve invloed kan hebben op de insulinegevoeligheid en de insulineafgifte. Informeer de diabetespatiënt hierover en beoordeel in overleg met de voorschrijver of er mogelijkheden zijn tot afbouwen of omzetting op andere medicatie, die geen of minder gewichtstoename geeft [18].

## 2.5 Patiëntenbegeleiding




**Figuur 1: Patient journey DM2 in relatie tot farmaceutische zorg**

### Initiële behandelfase

De begeleiding bij de medicamenteuze behandeling van de mens met diabetes type 2 begint met een initiële behandelfase (circa 1 tot 2 maanden), waarin het startconsult en het eerste en tweede vervolgconsult plaatsvinden. Het doel van de begeleiding in deze initiële fase is om de mens met diabetes in te stellen op de farmacotherapeutische behandeling en om een vertrouwensrelatie op te bouwen. Voor het slagen van de farmacotherapeutische behandeling bij diabetes is het nodig dat de patiënt zijn aandoening en behandeling begrijpt, achter de aanpak staat en in staat is de bloedglucoseverlagende medicatie goed te gebruiken. Het kunnen inpassen van de behandeling in het dagelijks leven (zoals werkzaamheden, school, sport) is daarbij belangrijk. Een vertrouwensrelatie tussen de mens met diabetes en de zorgverlener is essentieel om (medicatiegerelateerde) problemen te delen en om hulp/steun te vragen [1][46].

### Chronische behandelfase

Na de initiële fase volgt een chronische behandelfase. Deze fase kan jaren duren waarbij de (niet-) medicamenteuze behandeling vaak zal wijzigen naar gelang de mate van bloedglucoseregulatie en de individuele behandeldoelen. Indien de bloedglucoseregulatie verbetert door een gezonde(re) leefstijl, kan bepaalde medicatie worden afgebouwd en/of gestaakt [18][19]. Maar er kunnen in deze fase ook nieuwe zorgvragen, comorbiditeiten en knelpunten bij de patiënt ontstaan. De patiënt kan bijvoorbeeld na verloop van tijd bewust of onbewust minder nauwkeurig omgaan met zijn medicatie en/of leefstijl, het doel van de behandeling uit het oog verliezen en/of de injectietechniek minder goed gaan beheersen. Dit heeft invloed op de bloedglucoseregulatie. De begeleiding in de chronische behandelfase is om te borgen dat de behandeling blijft aansluiten bij de individuele mogelijkheden en doelen [1][46].

### Einde medicamenteuze behandeling

De begeleiding ten aanzien van bloedglucoseverlagende medicatie eindigt bij het bereiken van remissie van diabetes type 2 of bij overlijden.

### Consulten

De apotheker begeleidt de mens met diabetes tijdens de behandelfasen door het voeren van een startconsult, vervolgconsulten en zelfzorgconsulten. Consultmomenten met de patiënt zijn de uitgiftemomenten van de genees- en hulpmiddelen of momenten die daar los van staan.
Voor de verschillende consulten bij diabetes volgt de apotheker de KNMP-richtlijn Consultvoering (KNMP Consult). De apotheker houdt rekening met knelpunten van bepaalde groepen, zoals kwetsbare ouderen, laaggeletterden of mensen met een migrantenachtergrond (diversiteitindiabetes.nl) [1][46]). De apotheker biedt aan dat een tweede persoon uit de omgeving van de patiënt aanwezig mag zijn bij (vervolg)consulten. De apotheker benut mogelijkheden tijdens de consulten om te spreken over het hebben van een gezonde leefstijl [18][19]. Verwijzingen en aanpakken voor gezonde leefstijl zijn conform de afspraken met andere zorgverleners.

### 2.5.1 Startconsult bij diabetes type 2

Voer een startconsult bij de eerste terhandstelling van een bloedglucoseverlagend middel (figuur 1):

- Onderzoek wat de patiënt weet van het geneesmiddel en welke vragen er zijn op het gebied van de medicatie en de aandoening.
- Geef vervolgens uitleg en advies aansluitend op de kennis en behoefte van de patiënt, zodat het middel veilig en effectief gebruikt kan worden, zoals:
  - werking: het effect op de bloedglucosespiegel (hoe en wanneer treedt dit in);
  - bijwerkingen: meest voorkomend, wel of niet voorbijgaand of dosisgerelateerd;
  - dosering: frequentie, sterkte, start vs. onderhoud, en wat toe doen bij vergeten dosis;
  - wijze van inname of toediening;
  - omstandigheden of klachten waarbij de inname van het middel (tijdelijk) gestaakt moet worden en/of contact opgenomen moet worden met de arts.
- Kondig aan dat de patiënt na 2 tot 4 weken een vervolgconsult kan verwachten en vraag toestemming hiervoor. Dit consult kan ofwel fysiek, telefonisch of via beeldbellen plaatsvinden. Leg uit wat het doel is van dit vervolgconsult en geef desgewenst materiaal mee waarmee de patiënt zich hierop kan voorbereiden.

Tijdens het startconsult wordt ten minste datgene besproken wat de patiënt nodig heeft om het bloedglucoseverlagende middel veilig en effectief te gaan gebruiken. De ervaringen die de patiënt op gaat doen in de daaropvolgende weken en zijn overwegingen daarover, zijn de basis voor het eerste vervolgconsult. Door gezamenlijk een afspraak te plannen voor dit vervolgconsult kan de patiënt zich hierop voorbereiden. De vervolgafspraak en gegevens uit het startconsult worden vastgelegd in het patiëntendossier. Communicatie met andere zorgverleners over dit startconsult vindt plaats volgens ketenafspraken.

### 2.5.2 Eerste en tweede vervolgconsult bij diabetes type 2

Voer een eerste vervolgconsult nadat het bloedglucoseverlagende middel enige tijd in gebruik is. Dit kan

plaatsvinden bij de tweede uitgifte van het middel, maar kan ook los van het uitgiftemoment gepland worden. Een tweede vervolgconsult kan afgesproken worden indien de patiënt aangeeft hier behoefte aan te hebben (figuur 1):

- Vraag de patiënt om de ervaringen met het geneesmiddelgebruik en de overwegingen hierover te delen.
  - Gebruik ter ondersteuning van dit consult de gemaakte afspraken of vragen uit het startconsult.
  - Onderzoek of de patiënt eventuele knelpunten ervaart zoals gebruiksproblemen, (zorgen over) bijwerkingen of inpassing in de dagelijkse routine (module 1F).
- Geef vervolgens uitleg en advies aansluitend op de kennis en behoefte van de patiënt, zodat het middel veilig en effectief gebruikt kan worden.
  - Bespreek de verwachtingen ten aanzien van effect van het geneesmiddel op de aandoening DM2 en - indien gewenst - de invloed van een (on)gezonde leefstijl [18].
  - Adviseer aanvullend over het herkennen van hyper- en hypoglykemie en het beleid bij koorts of infectieziekten. Hierbij behoort ook uitleg over het tijdelijk staken van bepaalde bloedglucoseverlagende medicatie (zoals metformine, SGLT-2 remmer) bij bijzondere omstandigheden (2.5.9) (Module 1F).
- Sluit het consult af:
  - Overleg met de patiënt of een tweede vervolgconsult gewenst is en plan deze eventueel in.
  - De vervolgafspraak en gegevens uit dit consult worden vastgelegd in het patiëntendossier.

Het doel van het eerste - en indien afgesproken tweede- vervolgconsult is om in te schatten in hoeverre de patiënt zijn farmacotherapeutische behandeling begrijpt en in staat is om zijn medicatie goed te gebruiken [46]. Omdat er sprake is van een chronische behandeling, is het van belang dat de patiënt een verbinding kan maken tussen de diagnose diabetes, het gebruik van geneesmiddelen en de te verwachten uitkomsten voor zichzelf. De apotheker onderzoekt daarom wat de patiënt al weet en wil weten over de aandoening diabetes, de invloed van leefstijl [18], het geneesmiddel en de diabetesbehandeling. Hierin worden de verwachtingen, wensen en zorgen van de patiënt meegenomen (zoals bijvoorbeeld deelname aan een vastenperiode [58] of een bepaald dieet). Naar aanleiding van het eerste vervolgconsult worden afspraken gemaakt over verdere vervolgconsulten. Communicatie met andere zorgverleners over dit vervolgconsult vindt plaats volgens ketenafspraken.

### 2.5.3 Vervolgconsulten bij diabetes type 2

Na de initiële behandelfase start de chronische behandelfase (figuur 1) [1]. De meeste mensen met DM2 zullen daarna een lange tijd alleen orale bloedglucoseverlagende medicatie gebruiken en mogelijk later injectietherapie krijgen met GLP-1 agonisten en/of insulines (module 1F). In de chronische fase, die jaren kan duren, worden bloedglucoseverlagende geneesmiddelen gestart of gestopt en kunnen doseringen wijzigen.

De apotheker begeleidt de patiënt in deze chronische fase middels vervolgconsulten (KNMP-consult). Tijdens een behandeling kunnen verschillende zorgvragen ontstaan die aanleiding geven voor een consult, hetzij vanuit de patiënt, de apotheker of andere zorgverleners. Een dergelijk consult zal voornamelijk plaatsvinden rondom de momenten van uitgiften bij terhandstelling van geneesmiddelen. Maar los van deze momenten kunnen tijdens de lopende behandeling ook zorgvragen ontstaan en aanleiding zijn voor een vervolgconsult (tabel 1 en figuur 1).

**Tabel 1: Aanleidingen voor een vervolgconsult bij DM2**

| Aanleiding vervolgconsult | |
|---|---|
| • Start van een nieuw bloedglucoseverlagend middel. Deze consulten behelzen de specifieke aandachtspunten bij de eerste en tweede terhandstelling van het nieuwe middel, zoals bijwerkingen en instructie van gebruik en eventuele hulpmiddelen (module 1F en 3)<br>• Wijzigingen in de (chronische) medicatie<br>• Substitutie medicatie n.a.v. preferentiebeleid, tekorten of recall<br>• Vermoeden of optreden van bijwerkingen<br>• (Her)instructie gebruik injectiemiddelen en/of hulpmiddelen (module 3)<br>• Medisch Farmaceutische Beslisregels (MFB's)<br>• Periodieke (multidisciplinaire) medicatiebeoordeling (MBO) | Geneesmiddel gerelateerd |
| • Diabetesjaarcontrole *<br>• Intercurrente ziekten *<br>• Ontwikkeling of progressie van (co)morbiditeit (module 1D)<br>• Ontwikkeling of progressie van kwetsbaarheid (module 1D)<br>• Veranderde levensverwachting waardoor medicatie beoordeling zinvol is (module 1D) | Aandoening gerelateerd |
| • Eerder gemaakte afspraken bij voorafgaande consulten<br>• Actieve verwijzing door andere zorgverlener<br>• (Verandering van/vragen over) leefstijl in relatie tot geneesmiddelgebruik *<br>• Vasten(periode) in relatie tot geneesmiddelgebruik *<br>• (Signaleren/vermoeden van) verminderde therapietrouw<br>• (Signaleren/vermoeden van) gebruiksproblemen<br>• De wens van de patiënt tot minderen of stoppen van medicatie<br>• Begeleiding bij minderen of stoppen van bloedglucoseverlagende medicatie (module 1D en 1E)<br>• Andere zorgvragen over geneesmiddelgebruik vanuit de patiënt<br>• Reizen * | Patiënt gerelateerd |

* Zie toelichting specifieke vervolgconsulten

De apotheker legt de gegevens van het gesprek vast in het patiëntendossier en maakt afspraken over vervolgconsulten. Communicatie met andere zorgverleners over dit consult vindt plaats volgens ketenafspraken.

## Toelichting specifieke vervolgconsulten

- Diabetesjaargesprek

In de NHG-Standaard Diabetes Mellitus type 2 (NHG DM2 2021) wordt aanbevolen dat de huisarts de patiënt eenmaal per jaar zelf ziet. Dit kan de jaarcontrole zijn of een andere controle. De huisarts evalueert in ieder geval zelf de individuele streefwaarden en heeft aandacht voor complicaties en comorbiditeit. De Nederlandse Diabetesfederatie heeft hiervoor een gesprekmodel ontwikkeld, zodat in ieder geval eens per jaar niet alleen naar iemands lichamelijke gesteldheid gekeken wordt, maar ook naar de kwaliteit van zorg en leven (https://diabetesfederatie.nl/ndf-toolkit-persoonsgerichte-diabeteszorg/mijn-diabetesjaargesprek). Dit jaarlijkse evaluatiemoment is ook geschikt om een gesprek over de medicatie te voeren. De apotheker zou dan samen met patiënt de werking, eventuele bijwerkingen en het gebruik van de medicijnen kunnen bespreken. Voorwaarde voor een dergelijk consult zijn duidelijke samenwerkingsafspraken binnen de ketenzorg.

- Intercurrente ziekte en medicatiegebruik

Intercurrente ziekten zijn acute ziekten die zich naast DM2 ontwikkelen: alle aandoeningen die gepaard gaan met koorts, braken of diarree kunnen de bloedglucose ontregelen, (dreigende) dehydratie veroorzaken en bestaande nierinsufficiëntie verergeren (NHG DM2 2021) [57].

In deze omstandigheden is alertheid geboden ten aanzien van het gebruik van metformine, SGLT-2-remmers en insuline. Het risico op lactaatacidose is verhoogd bij gebruik van metformine en een acuut verslechter(en) de nierfunctie [23]. Het risico op diabetische ketoacidose is verhoogd bij gebruik van een SGLT-2-remmer en omstandigheden van dehydratie (volumedepletie) [61]. Het risico op (ernstige) hypo- of hyperglykemie is verhoogd bij gebruik van insuline en omstandigheden van koorts, braken of diarree. De insulinebehoefte neemt bij infecties toe door toegenomen insulineresistentie. Insulinegebruik dient daarom niet volledig gestaakt te worden bij ziekte, ook niet bij verminderde voedselinname. Wel dient de dosering aangepast te worden, altijd in overleg met de behandelaar.

Het risico op uitdroging (dehydratie) is verhoogd bij aanhoudend braken (> 3 keer/dag), waterdunne diarree (> 3 keer/dag) en koorts (> 2 dagen 38.5˚C of hoger). Uitdroging kan ook worden veroorzaakt door een hittegolf (> 5 dagen omgevingstemperatuur 27˚C of hoger), zeker in combinatie met gebruik van dehydrerende geneesmiddelen zoals diuretica. Het verhoogde risico op uitdroging geldt met name voor ouderen (> 70 jaar), bij een verminderde nierfunctie en/of bij hartfalen. De apotheker adviseert deze risicopatiënten om bij (dreigende) dehydratie tijdelijk het gebruik van metformine, SGLT-2-remmers en diuretica te staken, de dosering van RAS-remmers te halveren en contact op te nemen met de arts. Echter, indien er sprake is van hartfalen als comorbiditeit, dient met de cardioloog of de hartfalen poli afgestemd te worden of het gebruik van diuretica en/of SGLT-2-remmers verminderd danwel gestaakt wordt bij dehydratie. De apotheker verwijst mensen met hartfalen en (dreigende) dehydratie direct door naar de hoofdbehandelaar of de hartfalenpoli, zodat de vullingsstatus, elektrolyten en nierfunctie beoordeeld kunnen worden en het medicatiebeleid aangepast (NHG CNS 2018) (NHG DM2 2021) [57].

De apotheker is derhalve waakzaam bij behandelingen met anti-emetica, antidiarrhoica en antibiotica (met name breedspectrum). De apotheker verwijst brakende insulinegebruikers altijd door naar de behandelend arts, omdat dit een symptoom kan zijn van diabetische ketoacidose. De apotheker verwijst mensen met hartfalen en (dreigende) dehydratie altijd door naar de hoofdbehandelaar of de hartfalenpoli.

- Afbouwen van medicatie

Er zijn grofweg drie groepen te onderscheiden, waarbij het afbouwen van bloedglucoseverlagende middelen geïndiceerd kan zijn: (kwetsbare) ouderen, mensen met een geringe levensverwachting en mensen die een leefstijlverandering doorvoeren.

Voor de groep ouderen boven de 70 jaar, die kwetsbaar worden of waarbij de kwetsbaarheid toeneemt, zijn landelijke kennisdocumenten met criteria ontwikkeld wanneer het minderen of stoppen van bloedglucoseverlagende medicatie geïndiceerd is (KD BG 2020). Deze kennisdocumenten beschrijven ook de criteria voor het minderen of stoppen met medicatie voor de groep diabetespatiënten met een geringgeschatte levensverwachting (< 1 jaar) (module 1D). Daarnaast kan een leefstijlinterventie aanleiding zijn voor het

minderen of stoppen van bloedglucoseverlagende medicatie (2.5.7) [18] [19]. Indien de leefstijlverandering bestaat uit beperking van de koolhydraatinname, is een handleiding beschikbaar voor het afbouwen van medicatie. Deze is afgestemd op de mate van koolhydraatbeperking (AenL 2022) (module 1E).

De apotheker begeleidt de patiënt bij het afbouwen van zijn medicatie volgens landelijke richtlijnen en lokale ketenafspraken.

- (Gezonde) leefstijl en medicatiegebruik

De apotheker benut mogelijkheden om de diabetespatiënt te informeren en te ondersteunen bij het bereiken van een zo gezond mogelijke leefstijl in combinatie met verantwoord en veilig medicatiegebruik.

Een gezonde leefstijl bij diabetes bestaat uit diverse pijlers, zoals (het bereiken van) een gezond gewicht, gezonde voeding en drankinname (onder andere alcohol [45]), voldoende beweging en spiermassa, vermindering van stress, voldoende kwalitatief goede slaap, een goede mondgezondheid en niet roken/een rookvrije omgeving [18] [19] [20] [64].

Bepaalde bloedglucoseverlagende middelen, zoals sulfonylureumderivaten, insulines of SGLT-2-remmers, dienen voorafgaand aan een voedingsinterventie met koolhydraatbeperking verminderd of gestaakt te worden. (2.5.6). Tevens kan een gezonde(re) leefstijl tot resultaat hebben dat bepaalde medicatie verminderd of gestaakt kan worden, zoals bloeddruk- of cholesterolverlagende middelen [18]. Daarnaast is het mogelijk dat een persoon (co)medicatie gebruikt die belemmerend kan werken ten aanzien van de diverse leefstijlpijlers. In sommige gevallen kan het wisselen of afbouwen van medicatie een positieve invloed hebben op het effect van de leefstijlinterventie, maar dit is niet altijd mogelijk of verantwoord (tabel 2).

| Aanleiding | Inhoud consult |
|---|---|
| Start beperking koolhydraatinname | Beoordeling gebruik risicovolle medicatie, voorafgaand aan interventie |
| Leefstijlinterventie (algemeen) | Beoordeling gebruik belemmerende medicatie t.a.v. afvallen, bewegen, slapen, stressreductie [18] |
| Daling bloedglucose, bloeddruk en/of lipiden t.g.v. leefstijlverandering | Begeleiding bij afbouwen en/of stoppen van medicatie (module 1D en 1E) |

**Tabel 2: Consulten bij leefstijl en medicatiegebruik**

De apotheker kan informatie verstrekken over het (lokale) aanbod op het gebied van ondersteuning bij een gezonde(re) leefstijl en begeleiding geven bij het afbouwen, omzetten of staken van medicatie. Conform ketenafspraken begeleidt de apotheker de patiënt en verwijst naar andere zorgverleners binnen de ketenzorg (4.2)[2].

- Vasten en medicatiegebruik

De apotheker geeft informatie over de farmacotherapeutische problemen (FTP's) die kunnen ontstaan tijdens een periode van vasten, zoals hypoglykemieën [47], dehydratie of (zelfs) ketoacidose. Deze FTP's kunnen zich voordoen bij zowel langdurige als korte perioden van vasten, zoals intermitterend vasten of een vastenperiode vanwege religieuze redenen (zoals de ramadan [58]).

De NDF-voedingsrichtlijn beveelt medische begeleiding aan bij mensen met diabetes type 2 die (intermitterend) willen vasten. Belangrijk aandachtspunten hierbij zijn het aanpassen van inname en doseeradviezen van bloedglucoseverlagende medicatie (NDF 2020). De apotheker legt vast welke diabetespatiënten deelnemen aan vasten, geeft inname- en doseeradviezen en/of verwijst naar de voorschrijver, conform ketenafspraken (4.2) [2].

Insulinegebruikers en patiënten met complicaties worden altijd verwezen naar de arts voor een aanpassing of aanvulling van hun individueel zorgplan. De apotheker legt insulinegebruikers uit dat tijdens de vastenperiode de bloedglucosewaarden frequenter gecontroleerd dienen te worden vanwege de verhoogde kans op een glykemische ontregeling [58].

- Reizen bij diabetes
  Een ander leefpatroon en andere omstandigheden wat betreft klimaat en hygiëne vergen aanpassing van de behandeling van diabetes, met name bij gebruik van insuline. De apotheker adviseert diabetespatiënten die op reis gaan over de volgende zaken [59]:
  - Een goede voorbereiding van de reis door het nalopen van een checklist, waarbij aandacht wordt besteed aan vaccinaties, voldoende voorraad medicatie, hulpmiddelen, zelfzorgmiddelen en profylactische medicatie;
  - De apotheker verstrekt een actueel medicatieoverzicht (AMO) waarop alle medicatie met generieke namen, dosering, contra-indicaties en intoleranties staan vermeld;
  - Voorzorgsmaatregelen in geval van hypoglykemie [47], zoals extra koolhydraten, glucagon, informeren van reisgenoten en een diabetesidentificatiekaart;
  - Voorkomen en behandelen van reizigersdiarree [57];
  - Noodzaak van extra controles van de bloedglucose en eventueel aanpassing van dosis en/of toedientijdstip van insuline tijdens het reizen door tijdzones en tijdens het verblijf;
  - Informatie over andere concentraties van insuline en aanduidingen van bloedglucosewaarden in het buitenland;
  - Informatie over vervoer en bewaren van medicatie, met name insuline en GLP-1-agonist injecties [50];
  - Informatie over een medische verklaring voor het internationaal vervoer van spuiten en naalden.

### 2.5.4 Zelfzorgconsult bij diabetes

De apotheker voert een zelfzorgconsult om de zelfzorgvragen van de patiënt te bespreken en te adviseren. Dit kan een algemeen gezondheidsadvies, advisering over een zelfzorgmiddel of een ander farmaceutisch product zijn, of een advies om een andere zorgverlener te raadplegen (KNMP Consult). Zelfzorgmedicatie kan gecontra-indiceerd zijn bij DM2 of een interactie geven met de gebruikte diabetesmedicatie. Het ter hand stellen van zelfzorggeneesmiddelen gebeurt volgens de KNMP-zelfzorgstandaarden.

Bij de patiënt met diabetes is de apotheker alert bij:

- Middelen bij hoesten en koorts
  Mensen met diabetes hebben een verhoogd risico op lage luchtweginfecties. De apotheker verwijst door naar de arts bij hoesten in combinatie met kortademigheid, alsmede bij hoesten in combinatie met koorts als dit langer dan 5 dagen aanhoudt.

- Glucosebevattende middelen

  Sommige zelfzorgmiddelen, zoals hoestdrank, kunnen veel glucose bevatten. Sacharose bestaat uit glucose en fructose. De apotheker adviseert (bij > 5 gram sacharose/dosis of > 15 gram sacharose/etmaal) rekening te houden met de extra inname van glucose door aanpassing in dieet en/of insulinedosering [42].
- NSAID's

  Diabetes is een risicofactor voor het ontstaan van gastro-intestinale bloedingen door NSAID-gebruik. Bij gebruik van klassieke NSAID's (diclofenac, ibuprofen, indometacine, salicylaten) door diabetespatiënten adviseert de apotheker om vanaf 60 jaar een protonpompremmer te gebruiken (2.4)[44][57].
- Huid- en wondverzorgingsmiddelen

  Slecht ingestelde diabetes kan leiden tot aantasting van de perifere bloedvaten en zenuwvezels. Dit veroorzaakt een slechtere doorbloeding en daardoor een tragere wondgenezing. Ook is er minder gevoel in bijvoorbeeld de voeten, waardoor wondjes minder snel opgemerkt worden. Bacteriële huid- en slijmvliesinfecties en schimmelinfecties komen vaker voor bij diabetespatiënten. Extra alertheid is geboden bij gebruikers van SGLT-2-remmers in verband met een mogelijk verhoogd risico op amputaties [61]. Bij wonden en huidinfecties verwijst de apotheker diabetespatiënten naar de huisarts [7][8]. Dermatica met hogere concentraties salicylzuur (vanaf 15%) worden niet zonder overleg met de huisarts ter hand gesteld, omdat deze middelen tot huidulcera kunnen leiden.
- Middelen bij diarree en misselijkheid

  Misselijkheid, braken en diarree kunnen de bloedglucoseregulatie beïnvloeden (zie ook Intercurrente ziekten' en [57]). Bij meer dan 3x per dag overgeven of 3x per dag waterdunne diarree bestaat er bovendien de kans op uitdroging. Dit geldt met name voor ouderen (> 70 jaar), bij een verminderde nierfunctie en/of bij hartfalen. Misselijkheid en braken kunnen ook verschijnselen zijn van een diabetische ketoacidose. De apotheker adviseert gebruikers van metformine en/of SGLT-2-remmers om de inname tijdelijk te staken bij (dreigende) uitdroging en contact op te nemen met de arts. De apotheker verwijst insulinegebruikers die braken direct door naar de arts [23][57][61].
- Middelen bij mondzorg

  Er bestaat een duidelijke relatie en wisselwerking tussen mondgezondheid en diabetes. Mondzorgmiddelen die zonder recept verkrijgbaar zijn in de apotheek zijn tandpasta's (fluoride), mondspoelingen (o.a. met chloorhexidine of waterstofperoxide) en kunstspeeksel. De apotheker is alert bij terhandstelling van mondzorgmiddelen aan mensen met diabetes en adviseert over het belang van goede mondzorg bij diabetes en regelmatige controle door de tandarts. Tevens kan de apotheker controleren of er medicatie gebruikt wordt die orale bijwerkingen kan hebben, en kan hij daarover adviseren [64].
- Vitamine B12

  Langdurig gebruik van metformine kan leiden tot vitamine B12-deficiëntie. Het risico hierop is hoger bij gebruik van hoge doseringen metformine, bij gelijktijdig gebruik van protonpompremmers en bij een lage kalkinname. Vitamine B12-deficiëntie kan na verloop van tijd ook optreden bij mensen die een opnamestoornis hebben, bijvoorbeeld ten gevolge van een bariatrische ingreep [60]. De symptomen van vitamine B12-deficiëntie, zoals paresthesieën en verminderde vibratiezin, zijn moeilijk te onderscheiden van de symptomen behorend bij perifere neuropathie. De apotheker informeert bij diabetespatiënten die zonder voorschrift vitamine B12-tabletten gaan gebruiken, of er sprake is van symptomen van vitamine B12-deficiëntie. In dat geval verwijst de apotheker door naar de arts voor nader onderzoek [23].

# 3. Patiëntaanbevelingen

In samenwerking met de Diabetesvereniging Nederland (DVN) heeft de KNMP onderzoek gedaan naar het patiëntenperspectief op de farmaceutische zorg bij diabetes type 2. Daarnaast zijn in diverse andere onderzoeken de behoeften van mensen met diabetes ten aanzien van hun behandeling in kaart gebracht [1][2]. Uit de resultaten van voorgenoemde onderzoeken zijn de onderstaande patiëntaanbevelingen (in willekeurige volgorde) voortgekomen. De inhoud van deze aanbevelingen is veelal verwerkt in de andere hoofdstukken en de kernaanbevelingen van deze richtlijn.

### Patiëntaanbevelingen KNMP-richtlijn Diabetes Mellitus type 2:

1. Wees ervan bewust dat bij start en aanpassing van de bloedglucoseverlagende medicatie de voorschrijver (POH, DVK of arts) ervaren wordt als de belangrijkste bron van kennis en informatie omtrent medicatie.
2. Werk voortdurend aan een vertrouwensband met de mens met diabetes, zodat diabetesmedicatie gerelateerde problemen makkelijker bespreekbaar gemaakt kunnen worden.
3. Bied de mogelijkheid om jaarlijks het (totale) medicatiegebruik met de mens met diabetes te bespreken.
4. Stem de onderwerpen voor start- en vervolgconsult(en) af op datgene wat de patiënt al weet en wil weten. Vraag de patiënt naar zijn ervaringen met de medicatie, eventuele bijwerkingen en knelpunten.
5. Houd tijdens de begeleiding rekening met bepaalde kenmerken of omstandigheden van de patiënt, zoals bij mensen met beperkte gezondheidsvaardigheden (zoals laaggeletterdheid), een migratieachtergrond (cultuuraspecten of taalbarrières), kwetsbare ouderen (bijvoorbeeld in relatie tot risico's bij bepaalde geneesmiddelen), een beperkte levensverwachting, een verminderde motoriek of specifieke leefstijl (bijvoorbeeld vastenperiode of koolhydraatbeperkt dieet) of comorbiditeit.
6. Betrek - indien de situatie daar om vraagt - ouders, kinderen of mantelzorgers bij deze begeleiding.
7. Informeer de patiënt bij wisseling van medicatie over de reden, werkzaamheid en veiligheid, en ga na welke vragen of zorgen er zijn. Ga bij wisseling van insuline na of het type injectiepen wisselt en geef in dat geval een gebruiksinstructie.
8. Controleer bij wisseling van insulines of er geen situaties kunnen ontstaan waarbij de nieuwe en de oude insuline naast elkaar gebruikt worden.
9. Bespreek met de patiënt de gemaakte afspraken over samenwerking met praktijkondersteuners, huisartsen en andere zorgverleners bij de diabetesbehandeling.

# 4. Praktijkvoering

## 4.1 Interne praktijkorganisatie

### 4.1.1 Taakdelegatie

De apotheker zal een aantal handelingen voor de farmaceutische zorg bij diabetes delegeren aan apothekersassistenten, farmaceutisch consulenten en andere apotheekmedewerkers. De taken, bevoegdheden en verantwoordelijkheden van de leden van het apotheekteam zijn in de apotheek helder gedefinieerd. De gevestigd apotheker is verantwoordelijk voor deze taakdelegatie en eindverantwoordelijk voor de kwaliteit van de geleverde diabeteszorg.

### 4.1.2 Competenties

Op het gebied van de diabetesketenzorg kent de apotheker de behoeften van de lokale zorgsituatie en de zorgbehoeften van de patiëntpopulatie met DM2. Hij kent zijn rol, taken en verantwoordelijkheden als zorgverlener en die van de andere lokale zorgverleners. Ook richt hij zijn praktijk in voor deze ketenzorg, hij heeft professionele één-op-één relaties met de andere lokale zorgverleners, is daarbij zichtbaar en toegankelijk, en neemt verantwoordelijkheid voor patiëntuitkomsten [1] [2].

### 4.1.3 Kwaliteitsevaluatie en verantwoording

Om de kwaliteit van de diabeteszorg volgens deze richtlijn te evalueren en te verbeteren, past de apotheker kwaliteitsmetingen toe en legt deze vast. De apotheker sluit hierbij zoveel mogelijk aan op de instrumenten die door de beroepsgroep zijn aanvaard. In een multidisciplinaire zorggroep worden deze aangevuld met praktijkoverstijgende meetinstrumenten zoals ketenindicatoren (4.2) [2].

## 4.2 Externe organisatie

De apotheker richt, als onderdeel van een multidisciplinair samenwerkingsverband, zijn farmaceutische zorg in voor mensen met DM2 volgens deze richtlijn. De apotheker maakt daarvoor samenwerkingsafspraken met de lokale/regionale ketenpartners, zoals huisartsen/praktijkondersteuners, diabetesverpleegkundigen, diëtisten, internisten, fysiotherapeuten, wijkverpleegkundigen en thuiszorg. Leidend hierbij zijn de NDF Zorgstandaard Diabetes Mellitus type 2 en het addendum Farmaceutische zorg als integraal onderdeel van de diabeteszorg (NDF 2017a, NDF 2015c). Het verlenen van ketenzorg volgens afspraken zal leiden tot minder versnippering van zorg over meerdere hulpverleners en daardoor tot een betere kwaliteit van zorg voor de individuele patiënt [1] [2].

Lokale en/of regionale samenwerkingsafspraken kunnen worden gemaakt over (onder andere):

- taken en verantwoordelijkheden: voor goede ketenzorg is helderheid over de taken en verantwoordelijkheden in de keten nodig. De apotheker en de huisarts maken tezamen met andere eerstelijns zorgverleners afspraken over de taken en verantwoordelijkheden in de keten;
- voorschrijven van en omzetten naar biosimilar insulines;
- instructie en (periodieke) controle van de injectietechniek van GLP-1-agonisten en/of insulines;
- beschikbaarheid van diabetes genees- en hulpmiddelen via de apotheek;

- (periodieke) controle van de techniek van bloedglucosemeting, indien deze via de apotheek verstrekt worden;
- start- en vervolgconsulten: de apotheker kan de ketenpartners informeren over dit proces. Op deze manier zijn ketenpartners op de hoogte van de diverse consulten en kunnen ze de patiënt vooraf informeren over deze gesprekken, zodat ook de patiënt op de hoogte is van de rol van de apotheker in de patiëntenbegeleiding. Ook maakt de apotheker afspraken met ketenpartners over de aanpak van eventuele gesignaleerde knelpunten van de patiënt die voortkomen uit de gevoerde consulten (2.5);
- de begeleiding van specifieke groepen, zoals kwetsbare ouderen, mensen met lage gezondheidsvaardigheden, taalbarrières en/of lage sociaaleconomische status (SES) [46];
- de begeleiding rondom een gezonde(re) leefstijl;
- de begeleiding bij minderen of stoppen van medicatie, bijvoorbeeld bij (toename van) kwetsbaarheid, leefstijlveranderingen of (dreigende) dehydratie;
- monitoring van farmacotherapeutische problemen naar aanleiding van medicatiebewaking en de afhandeling daarvan (overdracht);
- (periodieke) medicatiebeoordelingen (MBO) en/of multidisciplinair overleg (MDO): bijvoorbeeld in combinatie met jaarlijkse evaluatie bij de arts, diabetesverpleegkundige of praktijkondersteuner;
- registreren en uitwisselen van diabeteszorggegevens tussen de ketenpartners en hoe dit lokaal/regionaal te organiseren (2.2) [22];
- beschikbaarheid en toegankelijkheid van een patiëntenportaal;
- communicatie over (wijzigingen in) insulinedoseringen en vastlegging hiervan in het apotheek informatiesysteem (2.4);
- periodiek evalueren van de kwaliteit van de diabetesketenzorg met meetinstrumenten (NDF 2017a);
- prestatieafspraken over voorschrijven, ter hand stellen van genees- en hulpmiddelen, en over prescriptieterugkoppeling.

Naast individuele patiëntenzorg kan een samenwerkingsverband ook groepsbijeenkomsten voor mensen met DM2 organiseren. Dit type activiteiten staat los van de inhoud van deze richtlijn, maar de apotheker kan deze mogelijkheden benutten.

# 5. Totstandkoming

De KNMP-richtlijn Diabetes Mellitus type 2 is ontwikkeld door de KNMP onder verantwoordelijkheid van de Wetenschappelijke Sectie Openbaar apothekers (WSO). De ontwikkeling van deze richtlijn is gefinancierd uit middelen van de KNMP. Het doel van deze KNMP-richtlijn is het verschaffen van duidelijkheid over welke farmaceutische zorg de patiënt als onderdeel van eerstelijns ketenzorg van de apotheker mag verwachten, het verkleinen van praktijkvariatie en het verhogen van de kwaliteit van de farmaceutische zorg.

Op 30 september 2019 werd de eerste KNMP-richtlijn Diabetes geautoriseerd door de autorisatiecommissie van de KNMP. KNMP-richtlijnen worden (op delen) geactualiseerd of herzien zo vaak als nodig. In 2021 werd besloten deze richtlijn vervroegd te actualiseren. Hiervoor waren verschillende aanleidingen. Als eerste het omzetten van het format in analogie aan de KNMP-richtlijn Astma naar een modulaire opbouw, zodat herziening op deelstukken efficiënter kan. Daarbij kwam de herziening van de NHG-Standaard DM2 in 2021, en andere richtlijnen en kennisdocumenten op het gebied van diabetes. Dit betreft de volgende documenten:

- Handleiding Afbouwen diabetesmedicatie van Vereniging Arts en Leefstijl (2022)
- Kennisdocumenten 'minderen en stoppen' van de NHG over bloeddruk-, bloedglucose- en cholesterolverlagende medicatie (2020);
- Kennisdocument Morbide obesitas en bariatrie (2022)
- NHG-Standaard diabetes type 2 (2021)
- NHG-Standaard Hartfalen (2021)
- NHG-Standaard Maag (2021)
- NIV-richtlijn Diabetische nefropathie (2020)
- NDF-voedingsrichtlijn bij diabetes (2020)
- NDF ramadan toolkit (2023)
- Richtlijn diabetische voet (2020)
- EASD consensusdocument management diabetes type 2 (2022)
- Gezondheidsraad voedingsrichtlijn bij diabetes (2021)
- KNMP-richtlijn Consultvoering (2021)Richtlijnen Kennisinstituut Mondzorg over cariës (2019) en droge mond (2021)

Voor verdieping bij specifieke vragen (modules en noten) van deze actualisatie is informatie gehaald uit het Informatorium (2023), het Farmacotherapeutisch Kompas (2023) en de bovenstaande richtlijnen en kennisdocumenten. In aanvulling hierop is (waar nodig) gezocht op systematische reviews en meta-analyses van farmacotherapie bij diabetes in de periode 2019 tot juli 2023.

Ook werden een aantal lacunes aangevuld zoals het patiëntenperspectief. Voor dit laatste is in deze richtlijn een nieuw hoofdstuk over patiëntaanbevelingen opgenomen.

De actualisatie van de richtlijn werd in 2022 en 2023 uitgevoerd door een richtlijnwerkgroep, welke bestond uit de kerngroep van de Special Interest Group (SIG) Diabetes van de KNMP. Deze werkgroep heeft in vijf bijeenkomsten de richtlijn en de nieuwe tekstvoorstellen beoordeeld op actualiteit, juistheid en haalbaarheid. De penvoering voor deze actualisatie lag bij drs. J.M. Krijger-Dijkema (SIR Institute for Pharmacy Practice and Policy) en dr. B. Daemen (KNMP).

Het patiëntenperspectief is, met veel dank, tot stand gekomen in samenwerking met het team van apotheek Orion (Amersfoort), dhr. H. Vermaat (beleidsmedewerker KNMP, moderator focusgroep bijeenkomst) en mevr. A. De Rooij en mevr. H. Knottnerus van de DVN.

## Verklaring belangen werkgroep en penvoerders

De leden van de werkgroep en de penvoerders hebben een belangenverklaring afgelegd conform de KNAW-code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling.

| Werkgroeplid | Functie | Verklaarde belangen |
|---|---|---|
| Y. van Brouwershaven | Openbaar apotheker, kaderapotheker diabetes | Geen |
| R. Sorghabi Apotheker | arts | Geen |
| J.M. van Haren-Loermans | Openbaar apotheker | Geen |
| M. van Hunnik | Openbaar apotheker, kaderapotheker diabetes | Geen |
| M. Idris | Openbaar apotheker | Geen |
| A. Krijger | Openbaar apotheker | Geen |
| M. Sanders-Benning | Openbaar apotheker | Geen |
| L. van der Linden | Openbaar apotheker | Geen |
| M. Perik | Openbaar apotheker | Geen |
| T. Ploemacher | Openbaar apotheker | Geen |
| R. Larik | Openbaar apotheker, eigenaar Care4cure | Geen |

| Penvoerders | Functie | Verklaarde belangen |
|---|---|---|
| J.M. Krijger-Dijkema | Openbaar apotheker, medewerker SIR | Geen |
| B. Daemen Apotheker, | senior beleidsmedewerker KNMP | Geen |

De richtlijn is door de autorisatiecommissie van de KNMP op 3 oktober 2023 vastgesteld voor een periode van 5 jaar. De noten in deze richtlijn bevatten kennis en toelichting op de aanbevelingen in hoofdstuk twee tot en met vier. Deze noten zijn daarom geen onderdeel van de aanbevelingen. De WSO ziet erop toe dat de richtlijn blijft voldoen aan de stand van de wetenschap en de praktijk. Herziening (op onderdelen) vindt plaats zo vaak als nodig. Daar waar in de richtlijn van 'hij' wordt gesproken, bedoelen wij een persoon ongeacht genderidentiteit.

Vragen, aanvullingen, commentaren en kennislacunes kunnen worden gestuurd naar richtlijnen@knmp.nl. Hoewel bij het verzamelen en verwerken van gegevens uiterste zorgvuldigheid is betracht, kan de KNMP geen enkele aansprakelijkheid aanvaarden voor schade die zou kunnen voortvloeien uit drukfouten of andere onjuistheden.

# 6. Afkortingen

| | |
|---|---|
| ADA | = American Diabetes Association |
| ACE | = Angiotensin Converting Enzyme |
| ACR | = Albumine Creatinine Ratio |
| ACS | = Acuut Coronair Syndroom |
| ACTH | = Adreno Corticotroop Hormoon |
| AIS | = Apotheek Informatie Systeem |
| ALAT | = Alanine-Amino-Transferase |
| AMO | = Actueel Medicatie Overzicht |
| (c)AMP | = (cyclic) Adenosine Monophosphate |
| AMPK | = AMP-activated Protein Kinase |
| AP | = Angina Pectoris |
| AST | = Alternate Site Testing |
| AT-II | = Angiotensine-II-(antagonisten) |
| ATP | = Adenosine Triphosphate |
| BI | = Betrouwbaarheidsinterval |
| BMI | = Body Mass Index |
| CBG | = College ter Beoordeling van Geneesmiddelen |
| CBO | = Centraal BegeleidingsOrgaan |
| CBS | = Centraal Bureau voor de Statistiek |
| CE | = 'Conformité Européene' = 'Europese conformiteit' |
| CHMP | = Committee for Medicinal Products for Human Use |
| CI | = Contra-indicatie |
| CNS | = Chronische nierschade |
| COPD | = Chronic Obstructive Pulmonary Disease |
| CRH | = Corticotropin-Releasing Hormone |
| CVA | = Cerebro Vasculair Accident |
| CVOT | = Cardio Vascular Outcome Trial |
| CVRM | = Cardio Vasculair Risico Management |
| CYP | = Cytochrome P450 |
| DASH | = Dietary Approaches to Stop Hypertension |
| DBD | = Diastolische bloeddruk |
| Diagned | = Vereniging van en voor fabrikanten en importeurs van invitro diagnostica NL |
| DF | = Diabetes Fonds |
| DiHAG | = Diabetes Huisartsen Advies Groep |
| DKA | = Diabetische Keto Acidose |
| DM (1 of 2) | = Diabetes Mellitus (type 1 of type 2) |
| DNO | = Diabetes and Nutrition Organisation |
| DPP-4 | = Dipeptidyl peptidase-4 |
| DRP | = Drug Related Problem |
| DVK | = Diabetes verpleegkundige |

| | |
|---|---|
| DVN | = Diabetes Vereniging Nederland |
| EADV | = Eerste Associatie van Diabetes Verpleegkundigen |
| EASD | = European Association for the Study of Diabetes |
| (e)-GFR | = Estimated Glomerular Filtration Rate |
| EMA | = European Medicines Agency |
| EMD | = Electronisch Medisch Dossier |
| FDA | = Food and Drug Administration |
| FHI | = Federatie van technologiebranches |
| FTP | = Farmacotherapie-gerelateerd probleem |
| FT(T)O | = FarmacoTherapeutisch (Transmuraal) Overleg |
| GBP | = Gastric By-Pass |
| GDV | = Geïndividualiseerde Distributie Vorm |
| GIP | = Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide |
| GLP-1 | = Glucagon-like-peptide-1 |
| GLUT | = Glucose Transporter |
| GR | = Gezondheidsraad |
| GRADE | = Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations |
| HbA1c | = Geglycosyleerd hemoglobine |
| HDL | = High-Density-Lipoprotein |
| HF | = Hartfalen |
| HFrEF | = Heart Failure with reduced Ejection Fraction |
| HIIT | = Hoge Intensiteit Interval Training |
| (a) HR | = (adjusted) Hazard Ratio |
| HVZ | = Hart- en vaatziekten |
| IE | = Internationale Eenheid |
| IGF | = Insuline-achtige Groei Factor |
| ISO | = International Organization for Standardization |
| IZP | = Individueel zorgplan |
| KNMP | = Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie |
| LADA | = Latent Auto-immune Diabetes in Adults |
| LESA | = Landelijke Eerstelijns SamenwerkingsAfspraak |
| LDL | = Low Density Lipoprotein |
| LINH | = Landelijk Informatie Netwerk Huisartsenzorg |
| MACE | = Major Cardiovascular Event |
| MBO | = Medicatiebeoordeling |
| MDO | = Multidisciplinair overleg |
| MDRD | = Modification of Diet in Renal Disease |
| MF | = Metformine |
| MFB | = Medisch Farmaceutische Beslisregel |
| MGA | = Met gereguleerde afgifte |
| MI | = Myocard Infarct |
| MIDD | = Maternally Inherited Diabetes and Deafness |
| MMA | = Methyl Malon Acid |
| MODY | = Maturity-Onset Diabetes of the Young |

| | |
|---|---|
| MR | = Matrix Release |
| mTOR | = Mammalian Target of Rapamycin |
| NDF | = Nederlandse Diabetes Federatie |
| NHG | = Nederlands Huisartsen Genootschap |
| NHS | = National Health Servise |
| NISB | = Nederlands Instituut voor Sport en Bewegen |
| NIV | = Nederlandse Internisten Vereniging |
| NNGB | = Nederlandse Norm voor Gezond Bewegen |
| NPH | = Neutral Protamine Hagedorn |
| NVAB | = Nederlandse Vereniging voor Arbeid- en Bedrijfsgeneeskunde |
| NVD | = Nederlandse Vereniging van Diëtisten |
| NVKC | = Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde |
| NVK | = Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde |
| NYHA | = New York Heart Association |
| OR | = Odds Ratio |
| ORS | = Oral Rehydration Salt |
| OSAS | = Obstructief Slaap Apneu Syndroom |
| POCT | = Point of Care Test |
| POH | = Praktijkondersteuner huisarts |
| PPAR | = Peroxisome Proliferator- Activated Receptor |
| PRAC | = Pharmacovigilance Risk Assessment Committee |
| RA(A)S | = Renine Angiotensine (Aldosteron) Systeem |
| RCT | = Randomized Controlled Trial |
| RIVM | = Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu |
| RR | = Relatief risico |
| SBD | = Systolische bloeddruk |
| S.C. | = Subcutaan |
| SES | = Sociaal Economische Status |
| SFK | = Stichting Farmaceutische Kengetallen |
| SGLT-2 | = Sodium-Glucose Linked Transporter-2 |
| SIG | = Special Interest Group (van de WSO van de KNMP) |
| SR | = Slow Release / Systematische Review |
| SSRI | = Selective Serontonin Reuptake Inhibitor |
| SUD | = Sulfonyl Ureum Derivaten |
| TAR | = Time Above Range |
| TBR | = Time Below Range |
| TC | = Totaal cholesterol |
| TG | = Triglyceriden |
| TGF | = Tubulo Glomerulaire Feedback |
| TIA | = Transient Ischaemic Attack |
| TIR | = Time In Range |
| TSH | = Thyroid stimulerend hormoon |
| TZD | = Thiazolidinedion derivaat |
| UA | = Uitsluitend apotheek (afleverstatus geneesmiddel) |

| | |
|---|---|
| UKPDS | = United Kingdom Prospective Diabetes Study |
| VADT | = Veterans Affairs Diabetes Trial |
| VKA | = Vitamine-K-antagonist |
| VWS | = Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport |
| WGBO | = Wet op de Geneeskundige Behandelingsovereenkomst |
| WSO | = Wetenschappelijke Sectie Openbaar apothekers (van de KNMP) |
| ZIN | = Zorgnstituut Nederland |
| ZN | = Zorgverzekeraars Nederland |

# Modules bij KNMP-richtlijn Diabetes

Voor de KNMP-richtlijn Diabetes is gekozen om het farmacotherapeutische beleid in de vorm van modules aan de richtlijn te koppelen. KNMP-richtlijnen worden volgens de procedure om de 5 jaar beoordeeld op actualisatie. Door modules aan de richtlijnen te koppelen is modulair onderhoud mogelijk. Op deze manier kunnen verouderde modules eerder worden geactualiseerd. Bij de keuze voor een modulaire constructie spelen onder andere de volgende factoren mee:

- Te verwachten ontwikkelingen in de wetenschap;
- Te verwachten nieuwe innovaties die beschikbaar komen;
- Te verwachten nieuwe middelen en behandelingen die beschikbaar komen;
- Te verwachten wijzigingen in behandelrichtlijnen (van andere beroepsgroepen of organisaties).

# Module 1 (algemeen):
## Kennis en verdieping farmacotherapeutische behandeling bij Diabetes Mellitus 2

In deze module worden de volgende onderwerpen behandeld:
- Inleiding op de behandeling van DM2;
- Werking van de verschillende bloedglucoseverlagende middelen bij DM2;
- Streefwaarden ten aanzien van bloedglucose, bloeddruk en lipiden bij DM2.

### Inleiding
Na de diagnose DM2 wordt eerst gekeken of met leefstijladviezen behandeld kan worden [18] [19]. Indien deze adviezen onvoldoende effect hebben of indien het bloedglucosegehalte zeer hoog is, wordt daarnaast gestart met medicamenteuze behandeling (modules 1A, B en C). Naast bloedglucoseverlagende medicatie kan, afhankelijk van het risico op hart- en vaatziekten, gestart worden met bloeddruk- en cholesterolverlagende middelen (module 2).

Gedurende de behandeling van DM2 kunnen er zich omstandigheden of factoren voordoen, die aanleiding geven tot aanpassing van het geneesmiddelbeleid. Zoals de ontwikkeling of progressie van comorbiditeit, kwetsbaarheid of bijwerkingen, verandering van levensverwachting of overschakeling op een koolhydraatbeperkt voedingspatroon (modules 1D en 1E).

### Indeling bloedglucoseverlagende middelen
De bloedglucose kan via diverse mechanismen gereguleerd worden middels farmacotherapie (figuur 3): via beïnvloeding van de glucoseaanmaak en/of de insulinegevoeligheid (I), via de opname of uitscheiding van glucose (II), via beïnvloeding van de insulineafgifte (III) of via toediening van insuline (IV).
De beschikbare (groepen) bloedglucoseverlagende middelen staan hieronder (zie ook module 1F).

**Werking bloedglucoseverlagende middelen**

| Beïnvloeding glucose-aanmaak en/of insuline-gevoeligheid: | Beïnvloeding glucose-opname of -uitscheiding: | Beïnvloeding insuline-afgifte: | Aanvulling/ophoging insulinespiegel: |
|---|---|---|---|
| • Metformine<br>• Pioglitazon | • Acarbose<br>• SGLT-2-remmers | • Sulfonylureum derivaten<br>• Repaglinide<br>• DPP-4-remmers<br>• GLP-1-agonisten | • Kortwerkende insulines<br>• (middel)lang- werkende insulines |

**Figuur 3: indeling op basis van werking bloedglucoseverlagende medicatie.**

I. Middelen die de glucoseaanmaak en/of insulinegevoeligheid beïnvloeden:

- Metformine: geeft een gemiddelde HbA1c-daling van 11 mmol/mol ten opzichte van placebo, geeft geen hypoglykemieën (bij monotherapie), en zorgt voor afname van het gewicht en een aangetoonde verlaging van mortaliteit en diabetesgerelateerde morbiditeit bij nieuw gediagnosticeerde DM2-patiënten. Naast toename van de perifere insulinegevoeligheid (spieren), remt metformine onder andere de glucoseaanmaak in de lever (= gluconeogenese). Nadelen kunnen (dosisgerelateerde) gastro-intestinale klachten zijn en een verhoogd risico op lactaatacidose bij bepaalde risicofactoren/-omstandigheden, zoals een snelle afname van de nierfunctie [23].
- Pioglitazon: geeft ten opzichte van placebo een gemiddelde HbA1c-daling van 9-11 mmol/mol, en geeft geen hypoglykemieën bij monotherapie. Het verhoogt de insulinegevoeligheid in perifere weefsels (vet, spieren). Nadelen zijn een duidelijke gewichtstoename, verhoogd risico op hartfalen en fracturen, verhoogd risico op blaaskanker en het ontbreken van eenduidige gegevens voor effectiviteit op (diabetesgerelateerde) mortaliteit en morbiditeit [25].

II. Middelen die de opname of de uitscheiding van glucose beïnvloeden:

- Acarbose: geeft ten opzichte van placebo een gemiddelde HbA1c-daling van 8-9 mmol/mol, geeft geen hypoglykemieën of gewichtstoename. Het vertraagt in de darm de omzetting van di-, oligo- en polysachariden naar monosachariden (glucose, fructose, galactose) en daardoor de opname hiervan. Nadelen zijn de dosisgerelateerde gastro-intestinale klachten (flatulentie, buikpijn, buikkrampen en diarree), met name bij koolhydraatrijke voeding, en het gebrek aan gegevens ten aanzien van (diabetesgerelateerde) mortaliteit en morbiditeit [32].
- SGLT-2-remmers: geven ten opzichte van placebo een gemiddelde HbA1c-daling van 6-11 mmol/mol, geen hypoglykemieën (bij monotherapie), een afname van het gewicht en een lichte bloeddrukdaling. Deze middelen remmen onder andere de renale glucoseabsorptie (via de SGLT-2-receptor), met als gevolg excretie van glucose via de urine en daling van de bloedglucose. Bij mensen met DM2 en een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten (module 1B en C) hebben SGLT-2-remmers klinisch relevante (gunstige) effecten op totale sterfte, eindstadium nierfalen, niet-fataal hartinfarct en ziekenhuisopnames voor hartfalen [61]. Nadelen van SGLT-2-remmers zijn onder andere een verhoogd risico op urogenitale (schimmel)infecties. In verband met een verhoogd risico op diabetische ketoacidose is tijdelijk staken aanbevolen bij (dreigende) dehydratie, een grote operatieve ingreep en ernstige acute ziekte [57]. Alcoholisme [47], ondervoeding, intermitterend vasten, koolhydraatbeperking en voetulcus zijn contra-indicaties voor het gebruik van een SGLT-2-remmer [61].

III. Middelen die de insulineafgifte beïnvloeden:

- Sulfonylureumderivaten (SUD's): geven ten opzichte van placebo een gemiddelde HbA1c-daling van 11-17 mmol/mol en een vermindering van microvasculaire complicaties. Ze verhogen de insulineafgifte door blokkade van de kaliumkanalen van de bètacellen. Nadelen zijn de kans op hypoglykemieën (met name bij glibenclamide) en gewichtstoename. Een verlaging van de (cardiovasculaire) mortaliteit is niet aangetoond [24][47].
- DPP-4 remmers: geven een gemiddelde HbA1c-daling van 6-8 mmol/mol ten opzichte van placebo, geen/nauwelijks hypoglykemieën bij monotherapie en een geringe gewichtstoename. Ze remmen de afbraak van darmhormonen (GLP-1 en GIP).
  Deze darmhormonen stimuleren de afgifte van insuline bij verhoogde bloedglucoseconcentraties en GLP-

1 remt tevens de glucagonafgifte door de alfacellen van de pancreas. DPP-4-remmers lijken niet te leiden tot een toe- of afname aan (cardiovasculaire) morbiditeit en mortaliteit in vergelijking tot placebo of andere bloedglucoseverlagende middelen. Wel zijn er aanwijzingen dat de kans op pancreatitis verhoogd is en - bij gebruik van saxagliptine – is het risico op ziekenhuisopname verhoogd in verband met hartfalen [26].

- GLP-1- agonisten: geven een gemiddelde HbA1c-daling van 8-15 mmol/mol ten opzichte van placebo. Tevens geven ze geen/nauwelijks hypoglykemieën bij monotherapie en een afname van het gewicht door o.a. een toename van het verzadigingsgevoel en remming van de maaglediging. ]Deze middelen bootsen de werking van darmhormonen (GLP-1) na en stimuleren daardoor, bij voldoende hoge bloedglucoseconcentratie, de afgifte van insuline en remmen de glucagonafgifte (in de pancreas). Bij mensen met DM2 en eerder bewezen hart- en vaatziekten en/of chronische nierschade, hebben GLP-1-agonisten klinisch relevante (gunstige) effecten op totale sterfte, eindstadium nierfalen, niet-fataal hartinfarct en niet-fatale beroerte (module 1B en C). Nadelen kunnen (dosisgerelateerde) gastro-intestinale klachten zijn [27].
- Repaglinide: geeft een gemiddelde HbA1c-daling van 11 mmol/mol ten opzichte van placebo en werkt gedurende de maaltijd. Het middel verhoogt - net als de SUD's - de insulinesecretie van de bètacellen, maar bindt op een andere plaats aan de kaliumkanalen. Nadelen zijn de kans op hypoglykemieën, gewichtstoename en het ontbreken van gegevens ten aanzien van (diabetesgerelateerde) mortaliteit en morbiditeit [33][47].

### IV. Toediening van insulines: (middel) lang of kortwerkend

- Insulines geven in verschillende mate dalingen van het HbA1c, afhankelijk van de toegediende dosis en de individuele onderliggende pathofysiologie (= mate van insulineresistentie van diverse organen en mate van bètacel functioneren). Insuline stimuleert de opname van glucose in de perifere weefsels (vet en spieren), vermindert de gluconeogenese in de lever, bevordert de glycogenese, lipogenese en eiwitsynthese, en remt de lipolyse. Nadelen zijn onder andere de kans op hypoglykemieën [47], gewichtstoename en toename van de insulineresistentie [29].

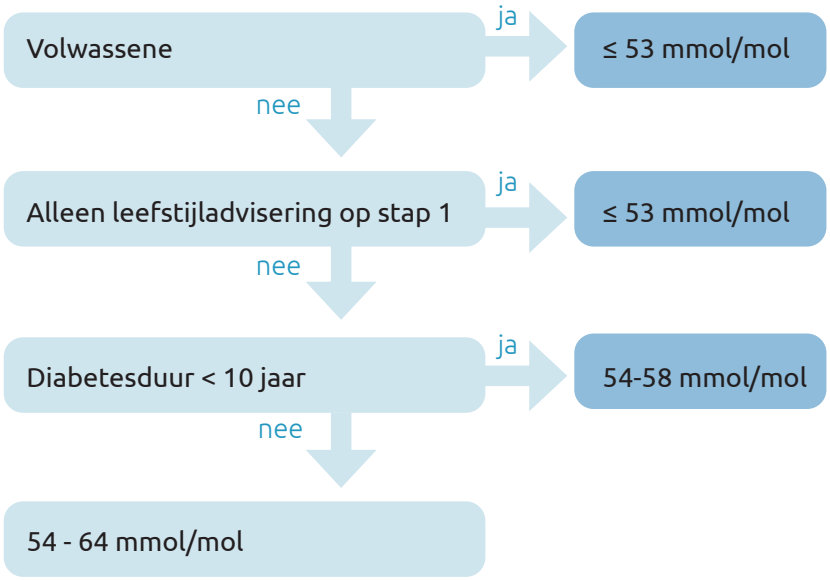
## Streefwaarden bloedglucose

Het risico op complicaties op lange termijn neemt af door een goede regulatie van de bloedglucose. Als indicatie voor de glucose-instelling van diabetespatiënten wordt het HbA1c-gehalte gebruikt. Dit is de hoeveelheid geglycosileerd hemoglobine ten opzichte van de totale hoeveelheid hemoglobine. Een andere maat voor de glucoseregulatie is de 'time-in-range' ofwel TIR, die bij continue glucosemeting bepaald kan worden. De TIR geeft aan hoeveel tijd de bloedglucosewaarden binnen bepaalde grenzen verkeren.
De TIR en het HbA1c hangen samen, maar geven allebei iets anders aan. Het HbA1c geeft een indicatie van het gemiddelde bloedglucosegehalte in de voorliggende 2 tot 3 maanden, maar zegt niets over de schommelingen. Als het HbA1c te hoog is, is de TIR zeker te laag en moet de behandeling verbeteren. Als het HbA1c goed is, biedt TIR mogelijkheden om inzicht te krijgen in bloedglucoseschommelingen en deze aan te pakken. Voor beide parameters gelden verschillende streefwaarden [15].

### HbA1c-streefwaarden

De individuele streefwaarde van het HbA1c is onder meer afhankelijk van de leeftijd van de patiënt, de intensiteit van de diabetesbehandeling, kwetsbaarheid en de diabetesduur (figuur 4).

**Algoritme HbA1c-streefwaarde (NHG DM2 2021)**




**Figuur 4: Streefwaarden HbA1c bij DM2**

Toelichting algoritme HbA1c:

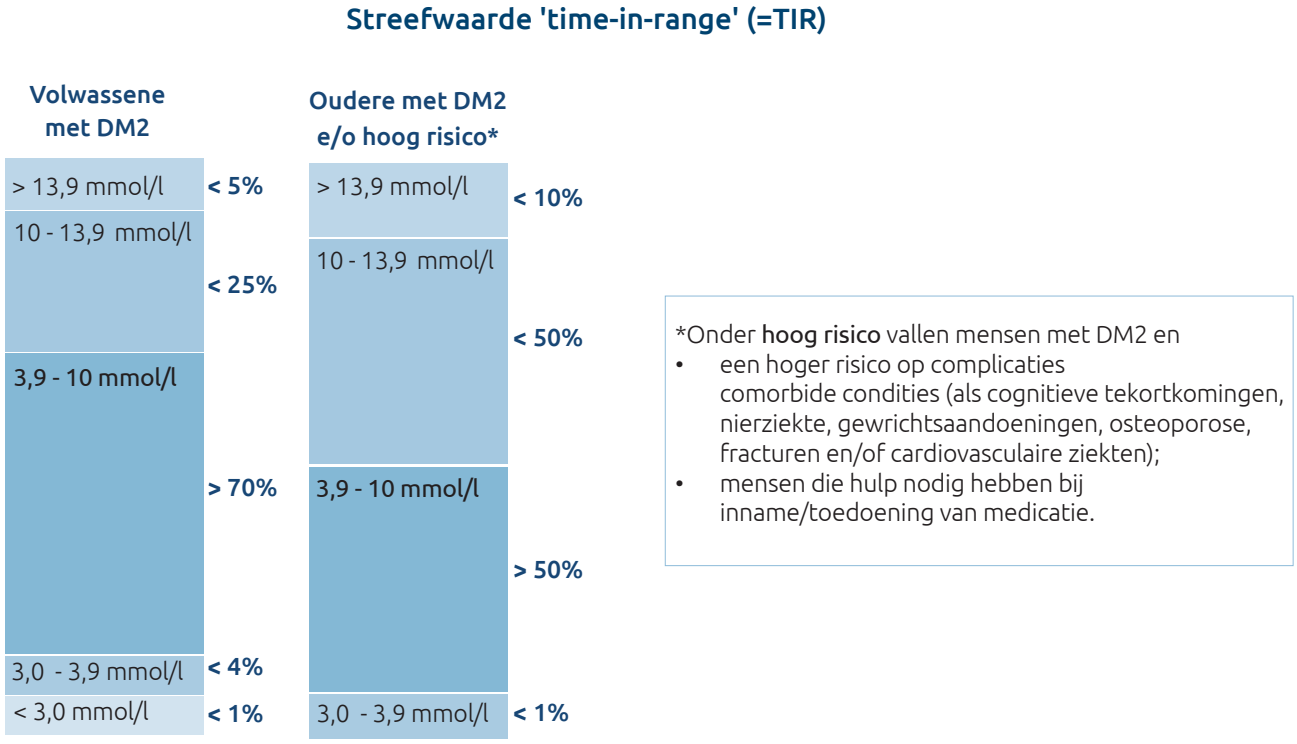
- Bij een leeftijd onder de 70 jaar wordt een HbA1c-streefwaarde van ≤ 53 mmol/mol aangehouden.
- Bij ouder dan 70 jaar en alleen leefstijladvisering of stap 1 medicamenteuze behandeling (modules 1A, B en C): een HbA1c-streefwaarde van ≤ 53 mmol/mol.
- Bij ouderen boven de 70 jaar, die niet met leefstijl of metformine monotherapie de bloedglucose onder controle krijgen, kan afhankelijk van de diabetesduur een hogere streefwaarde worden aangehouden:
  - Indien de diabetesduur korter dan 10 jaar is, wordt een HbA1c-waarde tussen de 54 en 58 mmol/mol nagestreefd;
  - Bij een diabetesduur langer dan 10 jaar, wordt een HbA1c-waarde tussen 54 en 64 mmol/mol aangehouden.

Redenen om af te wijken van bovenstaande streefwaarden kunnen kwetsbaarheid en levensverwachting zijn. Het belangrijkste doel bij kwetsbare ouderen en mensen met een korte levensverwachting (arbitrair < 5 jaar) is het voorkomen van hyper- en hypoglycemische klachten en problemen. Daarom worden bij deze groep mensen bloedglucosewaarden tussen de 6-15 mmol/l en HbA1c-waarden tussen de 53-69 mmol/mol acceptabel geacht (daarboven ontstaan vaak hyperglykemische klachten).
Andere redenen om, in overleg met de patiënt, van deze HbA1c-streefwaarden af te wijken zijn: micro- of macrovasculaire complicaties (lagere streefwaarde), comorbiditeit en/of een groot risico van eventuele hypoglykemie (hogere streefwaarde), en de haalbaarheid en motivatie van de patiënt (lagere of hogere

streefwaarde) (NHG DM2 2021) [15] [5].

### TIR-streefwaarden

De time-in-range (TIR) is de tijd dat het bloedglucosegehalte binnen bepaalde streefwaarden zit. Er is internationale consensus over de TIR, waarbij andere grenzen gelden voor ouderen en bepaalde 'hoog risico' patiënten met DM2 (Battelino 2019). De time-below-range (TBR) is de tijd dat het bloedglucosegehalte onder een bepaalde waarde komt, de time-above-range (TAR) is de tijd dat het bloedglucosegehalte boven een bepaalde waarde komt (figuur 5).




**Figuur 5: TIR-streefwaarden**

### Toelichting TIR-streefwaarden:

De TIR kan weergegeven worden over verschillende periodes. Standaard staat de TIR op 14 dagen, maar deze kan ook over een week of bijvoorbeeld 90 dagen beoordeeld worden. Het is bijna onmogelijk om 100% van de tijd binnen de TIR te zitten, dus het is ook belangrijk om te beoordelen of mensen boven resp. onder het doelbereik komen en hoe lang deze periodes zijn.

**Volwassenen met DM2** wordt aangeraden om minimaal 70% van de dag (ca. 17 uur) een bloedglucose binnen de 3,9 en 10 mmol/l na te streven (=TIR).

- Ten aanzien van lage bloedglucoses (=TBR) is het advies om minder dan 1 uur per dag (= ca. 4%) een bloedglucose tussen de 3 en 3,9 te hebben, en minder dan 15 minuten (= ca. 1%) een bloedglucose <3,0 mmol/l.
- Ten aanzien van hoge bloedglucoses (=TAR) is het advies om minder dan 6 uur (= 25%) een bloedglucose tussen 10 en 13,9 mmol/l te hebben en minder dan 1 uur en een kwartier (= ca. 5%) een bloedglucose > 13,9 mmol/l.

**Ouderen met DM2 en/of een hoog risico*** wordt geadviseerd minimaal 12 uur (= 50%) van de dag een bloedglucose binnen de 3,9 en 10 mmol/l na te streven (=TIR).

- Ten aanzien van lage bloedglucoses (=TBR) is het advies om minder dan 15 minuten (= ca. 1%) een bloedglucose <3,9 mmol/l te hebben.
- Ten aanzien van hoge bloedglucoses (=TAR) is het advies om minder dan 12 uur (= 50%) een bloedglucose tussen 10 en 13,9 mmol/l te hebben en minder dan 2,5 uur (= ca. 10%) een bloedglucose > 13,9 mmol/l.

### Streefwaarden bloeddruk en lipiden

Een belangrijke doodsoorzaak bij diabetespatiënten zijn hart- en vaatziekten (HVZ). De behandeling van diabetes richt zich daarom, naast leefstijlbegeleiding en glucoseregulatie [18], op de regulatie van de bloeddruk en de lipiden [9] [16] [35]. Zie module 2 voor de medicamenteuze behandeling met bloeddruk- en cholesterolverlagers.

In tabel 3 zijn de verschillende streefwaarden voor LDL- cholesterol en voor systolische en diastolische bloedruk weergegeven, zoals die worden gehanteerd in de NHG-Standaarden (NHG CVRM 2019) (NHG DM2 2021). Hierbij wordt onderscheid gemaakt naar risicocategorie, leeftijd en kwetsbaarheid.

**Tabel 3: Streefwaarden LDL en bloeddruk bij diabetes mellitus (NHG CVRM 2019)**

| Risico categorie CVRM (NHG standaard) | < 70 jaar | > 70 jaar | |
|---|---|---|---|
| | | Niet kwetsbaar | kwetsbaar |
| 'zeer hoog': **eerder vastgestelde hart- en vaatziekte** (o.a. ACS, AP, coronaire of perifere revascularistaie, TIA of CVA, aorta- aneurisma, aorta- iliofemorale arherosclerose, claudicatio intermittens) | LDL <1,8 mmol/l<br><br>SBD <140 mmHg (evt < 130 mmHg) | LDL < 2,6 mmol/l<br><br>SBD <150 mmHg (evt < 140 mmHg) | (indien medicatie bij voldoende levensverwachting): LDL < 2,6<br><br>SBD < 150 mmHg en DBD > 70 mmHg |
| 'Zeer hoog': **diabetes met orgaanschade**, zoals proteinurie, **of met een belangrijke risicofactor**, zoals roken of ernstige hypercholesterolemie(TC> 8 mmol/l) of ernstig verhoogde bloeddruk (> 180 mmHg) | LDL <2,6 mmol/l<br><br>SBD <140 mmHg (evt < 130 mmHg) | LDL <2,6 mmol/l<br><br>SBD <150 mmHg (evt < 140 mmHg) | cholesterolverlagende medicatie: staken of niet starten.<br><br>BD < 150 mmHg en DBD > 70 mmHg |
| 'Hoog' : de meeste andere personen met **diabetes mellitus** die geen zeer hoog risico hebben | LDL <2,6 mmol/l<br><br>SBD <140 mmHg (evt < 130 mmHg) | LDL <2,6 mmol/l<br><br>SBD <150 mmHg (evt < 140 mmHg) | cholesterolverlagende medicatie: staken of niet starten.<br><br>BD < 150 mmHg en DBD > 70 mmHg |
| 'Laag tot matig': **Jongeren met DM type 1 zonder klassieke risicofactoren** | Niet van toepassing | Niet van toepassing | Niet van toepassing |

*SBD= systolische bloeddruk, DBD= diastolische bloeddruk, TC= totaal cholesterol, ACS= acuut coronair syndroom, AP= angina pectoris, CVA= cerebro vasculair accident, TIA= transient ischemic attack.*

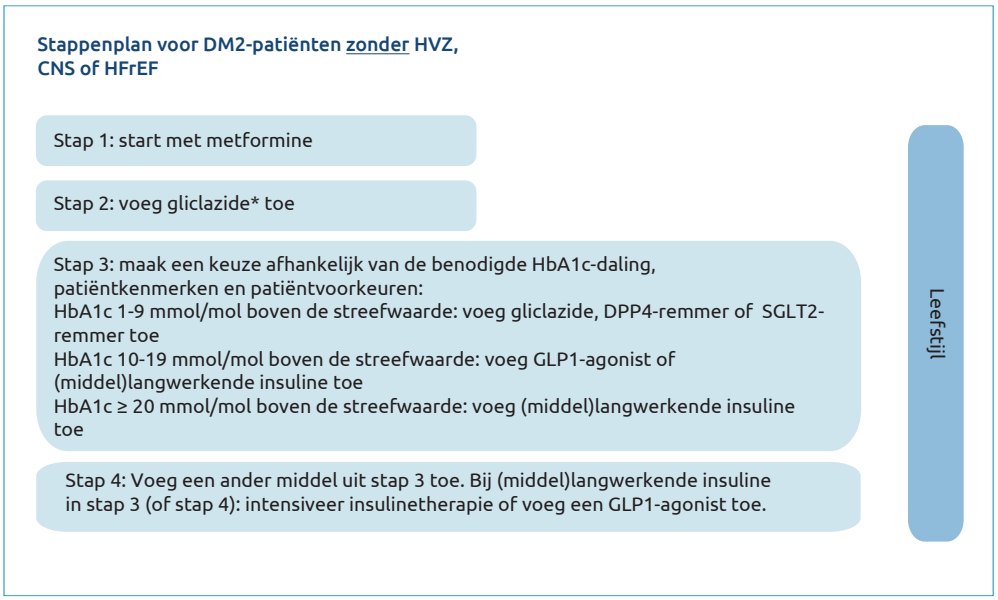
Bij kwetsbare ouderen met diabetes zónder bestaande hart- en vaatziekten of bij een geschatte geringe resterende levensverwachting, kan stoppen van lipiden verlagende medicatie overwogen worden. Dit kan ook overwogen worden bij ouderen (>70 jaar) indien er sprake is van onoverkomelijke bijwerkingen van statines [NHG CVRM 2019) (KD Lip 2020] [16] [34].

Indien de bloeddrukverlagende medicatie verdragen wordt, kunnen eventueel lagere systolische streefwaarden gehanteerd worden voor twee categorieën: mensen onder de 70 jaar en de niet-kwetsbare mensen boven de 70 jaar.

# Module 1A:

## Geneesmiddelenbeleid bij volwassenen met DM2 (zónder specifieke comorbiditeit of hoog risico op HVZ)

De medicamenteuze behandeling van DM2 bij patiënten zonder eerder doorgemaakte hart- en vaatziekte of hartfalen en zonder chronische nierschade met een matig tot sterk verhoogd risico op hart- en vaatziekten verloopt volgens een stappenplan (NHG DM2 2024) (NIV 2018). Aandacht voor leefstijl is de basis van de behandeling en blijft gedurende alle behandelstappen belangrijk [18] [19].




### Toelichting medicamenteus stappenplan DM2 (zónder HVZ, CNS of HFrEF):

- Stap 1: Start met metformine (MF).
- Stap 2: Gliclazide toevoegen, eventueel een GLP-1-agonist of SGLT-2-remmer toevoegen.
  Voeg gliclazide toe. Bij patiënten met obesitas of met een clustering van cardiovasculaire risicofactoren kan worden overwogen hiervan af te wijken en een middel te kiezen dat leidt tot reductie van het gewicht en/of het cardiovasculaire risico. Overweeg om bij een BMI ≥ 30 een GLP-1-agonist toe te voegen in plaats van gliclazide. Staak (vanwege aanzienlijke kosten en potentiële bijwerkingen) de GLP-1-agonist en stap over op gliclazide indien het gewichtsverlies na 3 maanden maximale dosering < 5% is. Overweeg om in plaats van gliclazide een SGLT-2-remmer toe te voegen bij niet-kwetsbare patiënten zonder zeer hoog risico met ≥ 4 cardiovasculaire risicofactoren.

Cardiovasculaire risicofactoren:
- roken;
- therapieresistente hypertensie (spreekkamerbloeddruk ≥ 140 mmHg ondanks gebruik van 3 antihypertensiva en voldoende therapietrouw);
- LDL-cholesterol > 0,5 mmol/L boven de individuele streefwaarde ondanks medicatie
- leeftijd ≥ 60 jaar;
- chronische nierschade met mild verhoogd risico (eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 $m^2$ met ACR 3-30mg/mmol of eGFR 45-59 ml/min/1,73 $m^2$ met ACR < 3 mg/mmol).

** Gliclazide is beschikbaar in twee verschillende tabletten met verschillende farmacokinetische eigenschappen (30/60 mg (langwerkend) en 80 mg (middellang werkend)). Wissel niet tussen de preparaten en combineer ze niet.*

- Stap 3: Gliclazide, DPP-4-remmer, SGLT-2-remmer, GLP-1-agonist of (middel)langwerkende insuline toevoegen.
  *** Maak een keuze op basis van de gewenste mate van HbA1c-daling, patiëntkenmerken, patiëntvoorkeuren en kosten.*
- Stap 4: Toevoeging ander middel uit stap 3 of intensivering insulinetherapie***.
  **** Maak een keuze op basis van de gewenste mate van HbA1c-daling. Neem ook patiëntkenmerken, patiëntvoorkeuren en kosten in overweging.*

Bij hoge glucosewaarden (> 20 mmol/mol) bij diagnose wordt vaak direct gestart met insulinebehandeling. Na verloop van tijd kan behandeling met orale middelen overwogen worden, door deze toe te voegen of door erop over te schakelen (NHG DM2 2024).

### Dosisophoging

Bij orale bloedglucoseverlagende middelen wordt gestart met een lage dosering, die iedere twee tot vier weken wordt opgehoogd op basis van nuchtere glucosewaarden. Als verdere ophoging van de dosis door bijwerkingen of door het bereiken van de maximale dagdosis niet meer mogelijk is en de streefwaarde niet bereikt is, wordt overgegaan naar een volgende stap in de behandeling.

Bij het toevoegen van eenmaal daags (middel)langwerkend insuline wordt gestart met 10 eenheden tussen het avondeten en voor het slapen gaan en op basis van de nuchtere glucose, de insulinedosering iedere 2 tot 3 dagen aangepast tot een glucosewaarde tussen 4,5 en 8 mmol/l. Bij het toevoegen van een snelwerkende insuline aan eenmaal daags (middel)langwerkend insuline – stap 4 – wordt gestart met 4 eenheden snelwerkende insuline bij de maaltijd en zo nodig stapsgewijs verhoogd met 2 eenheden, tot een postprandiale glucosewaarde < 10 mmol/l (NHG DM2 2024). Voor overschakelen van en naar een tweemaal daags mixinsuline regime, zie [30].

Voorafgaand aan de uitbreiding van medicatie met een volgend bloedglucoseverlagend middel, dient onvoldoende therapietrouw te worden uitgesloten.

# Module 1B & C:

## Geneesmiddelenbeleid bij volwassenen met DM2 én een zeer hoog risico op (recidief) HVZ

Voor bepaalde volwassen diabetespatiënten geldt een ander medicamenteus stappenplan dan het plan in module 1A. Dit betreft mensen met een zeer hoog risico op (recidief) hart- en vaatziekten (HVZ) en is gericht op het voorkomen van lange termijn complicaties. Om die reden is dit stappenplan niet strikt van toepassing op kwetsbare ouderen en mensen met een korte levensverwachting (< 5 jaar), omdat bij deze mensen het behandeldoel gericht is op het voorkómen van symptomatische hypo-/hyperglykemie en behoud van kwaliteit van leven (NHG DM2 2024).

Mensen met DM2 die in aanmerking komen voor dit stappenplan zijn (tabel 4):

I. DM2 patiënten met eerder doorgemaakte HVZ;
II. DM2 patiënten met chronische nierschade met matig tot sterk verhoogd cardiovasculair risico;
III. DM2 patiënten met hartfalen.

**Tabel 4 (NHG DM2 2024): DM2 met zeer hoog risico op (recidief) HVZ**

Na het bepalen of iemand een indicatie heeft voor het volgen van dit stappenplan, is het belangrijk om onderscheid te maken tussen mensen met DM2 die nog geen bloedglucoseverlagende medicatie gebruiken en mensen die reeds hierop ingesteld zijn. Tevens dient beoordeeld te worden of er contra-indicaties (CI's) zijn voor het gebruik van SGLT-2-remmers (tabel 5).

| | |
|---|---|
| DM2 patiënten met eerder doorgemaakte HVZ | Acuut coronair syndroom (ACS)<br>Angina pectoris (AP)<br>Coronaire revascularisatie<br>TIA of beroerte (CVA)<br>Symptomatische aorta-iliofemorale atherosclerose<br>Aorta-aneurysma<br>Claudicatio intermittens of perifere revascularisatie<br>Bij beeldvorming aangetoonde atherosclerotische stenose of ischemie |
| DM2 patiënten met chronische nierschade met matig tot sterk verhoogd cardiovasculair risico | eGFR ≥60 ml/min/ 1,73 m2 met ACR > 30 mg/mmol<br>eGFR 45-59 ml/min/ 1,73 m2 met ACR > 3 mg/mmol<br>eGFR 30-44 ml/min/ 1,73 m2 |
| DM2 patiënten met hartfalen | alle (ongeacht ejectiefractie) |

*eGFR= geschatte glomerulaire filtratie functie. HFrEF= hartfalen met gereduceerde Ejectie Fractie, ACR= albumine creatinine ratio.*

### Tabel 5 (NHG DM2 2024): Contra-indicaties en voorlichting m.b.t. gebruik SGLT-2-remmers

| | |
|---|---|
| Niet gebruiken bij: | • eGFR < 30 ml/min/ 1,73 m2 (= niet starten)*<br>• Alcoholisme [45]<br>• Ondervoeding<br>• Intermitterend vasten<br>• Dieet met <70 gram koolhydraten per dag<br>• Actief voetulcus (voorzichtigheid bij voetulcus in verleden)<br>• Recidiverende genitale (mycotische) infecties |
| Staken bij: | • Het ontstaan van een voetulcus<br>• Het ontstaan van gangreen van Fournier<br>• (Verdenking) diabetische ketoacidose |
| Tijdelijk staken bij: | • Dreigende dehydratie<br>• Grote operatieve ingreep<br>• Ernstige acute ziekte |

* *Indien de eGFR daalt tot < 30 ml/min per 1,73 m2 tijdens gebruik van de SGLT-2-remmer, wordt geadviseerd om deze te continueren en pas te staken bij de start van nierfunctievervanging (veelal bij eGFR rond 10 ml/min).*

# Module 1B:

## Stappenplan voor patiënten met zeer hoog risico op (recidief) HVZ, met reeds medicamenteus behandelplan voor hun diabetes

**Stappenplan voor DM2-patiënten met hoog risico HVZ, die reeds bloedglucoseverlagende medicatie gebruiken.**

Stap 1A: voeg SGLT-2-remmer óf (bij CI voor SGLT-2:) GLP-1-agonist* toe

Stap 1B: bouw sulfonylureum derivaat en/of insulinegebruik af, indien HbA1c < 64 mmol/mol. Andere bloedglucoseverlagende medicatie kan worden gecontinueerd

Stap 2: indien het HbA1c boven de individuele streefwaarde komt: voeg medicatie toe volgens de stappen in 'module 1C'

Leefstijl

* *Bij de zeer hoog risicopatiënten vervallen de voorschrijfcriteria van BMI > 30 kg/m2 en een HbA1c <15 mmol/mol boven de individuele streefwaarde t.a.v. GLP-1-agonisten. Let op: Is er sprake van zeer hoog risico alleen vanwege hartfalen, dan is er geen aangetoond voordeel van een GLP-1-agonist op harde eindpunten.*

### Toelichting behandelstappen:

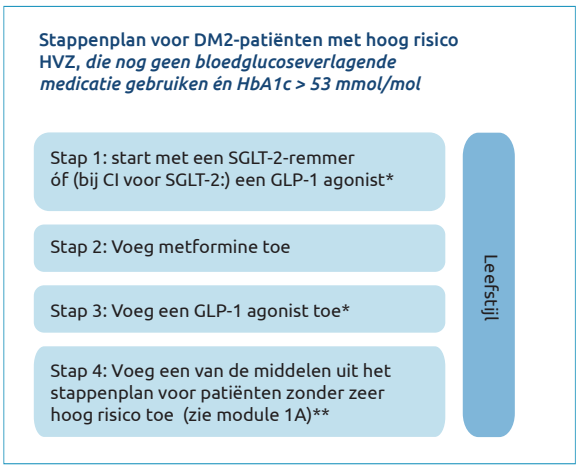
Patiëntselectie: DM2-patiënt met een behandelindicatie (tabel 4), die reeds bloedglucoseverlagende medicatie gebruikt.

- Stap 1A: voeg SGLT-2-remmer toe. Of voeg GLP-1-agonist toe bij contra-indicatie (CI) voor een SGLT-2-remmer (tabel 5).
- Stap 1B: beoordeel gelijktijdig het HbA1c en maak onderscheid tussen mensen die wel of niet met een sulfonylureum derivaat (SUD) en/of insuline behandeld worden. Indien het HbA1c < 64 mmol/mol is, dienen het SUD e/o de insuline afgebouwd of gestopt te worden.
  - Bij gebruik SUD:
    - Stop het SUD indien de laagste dosering wordt gebruikt (zoals: gliclazide1dd 30 of 80mg, glimepiride 1dd 2mg, tolbutamide 1dd 500mg).
    - Halveer dosering van het SUD bij hogere doses.
  - Bij gebruik basaal insuline:
    - Stop de insuline indien < 12 eenheden wordt gebruikt.
    - Verlaag dosering met 20% indien > 12 eenheden wordt gebruikt.
  - Bij gebruik bolus (maaltijd) insuline: verlaag het aantal eenheden met 20%.
  - Bij gebruik SUD én insuline: pas de dosering van de insuline als eerste aan (volgens bovenstaande adviezen), vanwege de grootste kans op hypoglykemie. Pas daarna eventueel de dosering van het SUD aan.

- Vervolgstap 2: pas de behandeling (leefstijl [18] en/of bloedglucoseverlagende medicatie) aan volgens de stappen in module 1C, indien na verloop van tijd een HbA1c-waarde ontstaat die boven de individuele streefwaarde is.

# Module 1C:

## Stappenplan voor patiënten met zeer hoog risico op (recidief) HVZ, zonder medicamenteus behandelplanvoor hun diabetes




*Vanaf stap 2 wordt medicatie opgehoogd of toegevoegd op basis van de glykemische instelling. CI= contra-indicatie.*

* *Bij zeer hoog risicopatiënten vervallen de criteria van BMI > 30 kg/m2 en HbA1c < 15 mmol/mol boven de individuele streefwaarde. Let op: is er sprake van zeer hoog risico alleen vanwege hartfalen, dan is er geen aangetoond voordeel van een GLP-1-agonist op harde eindpunten [NHG DM2 2024].*

* * *Combinatie van GLP1-agonist met DPP4-remmer is niet effectief en wordt ontraden*

### Toelichting behandelstappen:

Patiëntselectie: DM2-patiënt met een behandelindicatie (tabel 4), die géén bloedglucoseverlagende medicatie gebruikt.

- Stap 1: start met een SGLT-2-remmer (in combinatie met leefstijlinterventies) [18]. Of start met een GLP-1-agonist bij contra-indicatie voor een SGLT-2-remmer (tabel 5).
- Stap 2: voeg metformine toe.
  - Vanaf stap 2 wordt medicatie opgehoogd of toegevoegd op basis van de glykemische instelling.
- Stap 3: voeg een GLP-1-agonist toe.
- Vervolgstap: indien het nodig is een vierde middel toe te voegen om de individuele HbA1c-waarde te bereiken, kan een middel naar keuze worden gestart (module 1A). Echter, de combinatie van een DPP-4-remmer en een GLP-1-agonist is niet rationeel en wordt ontraden.

In module 1A is het stappenplan gebaseerd op behandeling van de bestaande hyperglykemie. Het bovenstaande stappenplan is eveneens gericht op risicoverlaging van HVZ en/of progressie van de chronische nierschade, dan wel hartfalen (NHG DM2 2024).

Raadpleeg module 1D voor specifieke adviezen omtrent minderen en stoppen van SGLT-2-remmers en GLP-1-agonisten bij ouderen.

# Module 1D:

## Afbouwen van bloedglucoseverlagende middelen bij (kwetsbare) ouderen en/of bij een gering geschatte levensverwachting

De individuele behandeldoelen bij diabetes type 2 zijn onder meer afhankelijk van de leeftijd, mate van kwetsbaarheid en resterende levensverwachting. Deze behandeldoelen zijn niet statisch en kunnen veranderen in de loop van de tijd. Aanleidingen hiervoor kunnen zijn: ontwikkeling of progressie van kwetsbaarheid, comorbiditeit en/of bijwerkingen en verandering van levensverwachting.

Indien een behandeldoel verandert, kan dit een reden zijn om bepaalde medicatie te minderen of te stoppen. In het kennisdocument 'bloedglucoseverlagende middelen', behorend bij de module 'minderen en stoppen met medicatie' van de multidisciplinaire richtlijn Polyfarmacie bij ouderen, zijn hiervoor aanbevelingen opgenomen. Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen van vitale ouderen (> 70 jaar), kwetsbare mensen en mensen met een zeer gering geschatte levensverwachting (< 1 jaar) (MDR 2020) (KD BG 2020).

### Vitale ouderen (>70 jaar, levensverwachting > 5 jaar)

Bij deze categorie DM2 patiënten kan overwogen worden om bloedglucoseverlagende middelen te minderen of te stoppen, indien met medicamenteuze behandeling HbA1c-waarden ≤ 53 mmol/mol behaald worden, uitgezonderd monotherapie metformine. Houd bij de keuze voor het af te bouwen middel rekening met het risico op (recidief/progressie) hart- en vaatziekten, nierschade of hartfalen (module 1B).

Het ontwikkelen of verergeren van bijwerkingen, zoals hypoglykemie of gastro-intestinale klachten, kan tevens een aanleiding zijn om minderen of stoppen te overwegen.

### Kwetsbare mensen met DM2

Het ontwikkelen of verergeren van kwetsbaarheid geeft aanleiding om de glucosestreefwaarden bij te stellen. Bij kwetsbare ouderen zijn HbA1c-waarden van 58-69 mmol/mol en bloedglucosewaarden tussen 6-15 mmol/l acceptabel, mits er geen klachten van hypo- of hyperglykemie zijn. Minderen of stoppen van medicatie kan overwogen worden bij HbA1c-waarden < 58 mmol/mol.

Dosisverlaging of stoppen kan eveneens overwogen worden bij de ontwikkeling of progressie van kwetsbaarheid (zoals achteruitgang van visuele, motorische en cognitieve vaardigheden), comorbiditeit (zoals hartfalen, hypo-unawareness, nierfunctieverlies) of bijwerkingen (zoals hypoglykemie [47] en gastro-intestinale klachten).

Bij mensen met een verminderde nierfunctie (eGFR< 60ml/min/1,73m2) zijn omstandigheden van (dreigende) dehydratie (= aanhoudend braken, diarree, koorts, hitte) aanleiding om tijdelijk het gebruik van metformine en/of SGLT-2-remmers te staken.

### Mensen met een zeer geringgeschatte levensverwachting (< 1 jaar)

Indien de geschatte levensverwachting minder dan een jaar is, verschuift het hoofdbehandeldoel van de diabetes naar het voorkómen van (klachten van) hypo- en hyperglykemie. Het HbA1c hoeft niet meer bepaald te worden en bloedglucosewaarden tussen 6-15 mmol/l (in de laatste levensdagen tot 20 mmol/l) zijn acceptabel, mits zonder klachten.

Aanbevolen wordt om bij voorkeur dosisverlaging of stoppen van middelen met hoog risico op hypoglykemie (sulfonylureumderivaten, insulines) te overwegen. En ook te overwegen om te stoppen met complexe insulineregimes, of deze te vereenvoudigen.

Verslechtering van de nier- of leverfunctie, anorexie (gebrek aan eetlust) of gewichtsverlies kunnen aanleiding zijn tot (verdere) verlaging of staken van medicatie. Met name bij een verminderde nierfunctie én (dreigende) dehydratie is (tijdelijk) staken van metformine en/of SGLT-2-remmers geïndiceerd.

### Stappenplan afbouwen

In het kennisdocument 'bloedglucoseverlagende middelen' staat een uitgebreid stappenplan (KD BG 2020). Raadpleeg dit document voor de begeleiding tijdens en na het afbouwen van medicatie. Uitzondering hierop is de begeleiding bij afbouwen in combinatie met een koolhydraatbeperkend dieet. Zie hiervoor module 1E.

# Module 1E:

## Afbouwen van bloedglucoseverlagende medicatie bij start koolhydraatinnamebeperking

Er bestaan - nog - geen officiële landelijke richtlijnen voor het afbouwen van bloedglucoseverlagende medicatie bij mensen met DM2 die een koolhydraatbeperkend dieet starten. In oktober 2022 is de herziene handleiding 'Afbouwen van medicatie bij diabetes type 2, tijdens een leefstijlinterventie met een koolhydraatbeperking' verschenen vanuit de Vereniging Arts en Leefstijl. Deze handleiding is een consensusdocument dat gebruikt kan worden indien een diabetespatiënt besluit om met koolhydraatbeperking te gaan starten (AenL 2022).

### Categorieën van koolhydraat beperking

In de handleiding wordt onderscheid gemaakt in drie categorieën van koolhydraatbeperking:

I. Licht beperkt (= 150-200 gram koolhydraten/dag);
II. Matig beperkt (= 70-150 gram koolhydraten/dag);
III. Sterk beperkt (< 70 gram koolhydraten per dag).

Aangezien het risico op hypoglykemieën [47] bestaat indien de dosering van sulfonylureum derivaten en/of insulines niet verlaagd wordt bij start van de koolhydraatbeperking, is voor deze geneesmiddelgroepen uitgewerkt wat de aanbevolen dosisverlaging is per categorie koolhydraatbeperking. In verband met het risico op normoglykemische ketoacidose, zijn voor de gebruikers van SGLT-2-remmers verschillende adviezen opgenomen. Onder meer afhankelijk van de mate van koolhydraatbeperking (meer of minder dan 70 gram koolhydraten per dag) en van de indicatie van de SGLT-2-remmer: wel of geen hoog risico op HVZ (zie hiervoor ook module 1B en 1C). Tevens worden er aanbevelingen gedaan voor de overige bloedglucoseverlagende middelen.

### Exclusiecriteria

Belangrijke exclusiecriteria voor het toepassen van de handleiding zijn:

- Mensen met Diabetes Mellitus type 1;
- Mensen met een eGFR < 30 ml/min/1,73m2;
- Ernstige levercirrose;
- Recent myocardinfarct (< 3 maanden);
- Mensen met een korte levensverwachting (< 1 jaar) of kwetsbare ouderen.

### Hoog HbA1c

Het is belangrijk dat er recent (< 6 maanden) een fundusfoto gemaakt is, omdat er een klein risico bestaat op verergering van een aanwezige retinopathie bij een (te) snelle daling van het HbA1c bij patiënten met een hoog HbA1c (> 86 mmol/mol) en een afwijkende fundusfoto. Bij deze groep wordt geadviseerd langzamer af te bouwen om een snelle daling te voorkomen, of de patiënt eerst beter in te stellen. Een sterk koolhydraat beperkt voedingsadvies (< 70gr koolhydraten) wordt voor deze groep afgeraden.

### Aanbevelingen afbouwen

In de handleiding 'Afbouwen van medicatie bij diabetes type 2' staan aanbevelingen per geneesmiddel(regime) aangaande de dosisvermindering bij de mate van koolhydraatbeperking. Raadpleeg dit document voor de begeleiding voorafgaand, tijdens en na het afbouwen van medicatie (AenL 2022).

# Module 1F:
## Geneesmiddelinformatie voor consulten bij diabetes

In tabel 6 en 7 staan de geneesmiddelen behorende bij de eerste- en tweedelijnsbehandeling van diabetes (module 1A t/m 1E). Voor uitgebreidere informatie over onder andere doseringen, mogelijke bijwerkingen en gebruiksadviezen zie het Informatorium Medicamentorum (KB 2023) en Apotheek.nl.

**Tabel 6: Informatie voor de begeleiding van diabetespatiënten bij consulten over bloedglucoseverlagende middelen (excl. insulines)**

| **Biguaniden [23]** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Middel** | **Toedienvorm** | **Min./Max. dagdosering** | **Gebruiksadvies** | **Veelvoorkomende bijwerkingen/ bijzonderheden** |
| Metformine | 500/850/1000 mg tablet en 500/750/1000 mg 'SR' | 500-3000 mg ('SR' max 2000 mg) | 1-3dd bij of na de maaltijd innemen (i.v.m. gastro- intestinale bijwerkingen). Kan ook los van de maaltijd ingenomen worden, bijv. voor de nacht | Misselijkheid, braken, diarree, verlies van eetlust, smaakverandering. Maagdarm-bijwerkingen gaan meestal na een aantal weken over en zijn minder door inname met voedsel of bij een lage aanvangsdosis. Inname 'SR' 1x daags bij avondmaaltijd.<br><br>Geen gewichtstoename, geen hypoglykemieën (bij monotherapie).<br><br>Adviseer de inname (tijdelijk) te staken bij dreigende dehydratie* i.c.m. een eGFR < 60 ml/min. |
| **Sulfonylureumderivaten [24]** | | | | |
| **Middel** | **Toedienvorm** | **Min./Max. dagdosering** | **Gebruiksadvies** | **Veelvoorkomende bijwerkingen/ bijzonderheden** |
| Glibenclamide | 5 mg tablet | 2,5-15 mg | -2dd kort voor of bij de maaltijd innemen. Vanaf 10 mg/dag in 2 doses verdelen. | Gewichtstoename (2 tot 5 kg) en hypoglykemieën.<br><br>Hypoglykemieën komen vaker voor bij ouderen, bij nier- en leverfunctiestoornissen en bij glibenclamide. Alcohol verhoogt de kans op flushes en hypoglykemie [45] [47].<br><br>Gliclazide heeft twee tabletvormen met verschillende farmacokinetische eigenschappen: het bloedsuikerverlagend effect van een tablet mga 30 mg in matrixvorm (MR) komt grofweg overeen met het effect van een tablet mga 80 mg. Vanwege een andere formulering van de tabletten werken de mga 30mg op gewichtsbasis sterker dan de mga 80mg tabletten. Kies per gebruiker voor 1 tabletvorm en combineer de preparaten niet. |
| Gliclazide | 30 en 60mg (MR) / 80 mg mga tablet | 30-120 mg (MR) en 80-240 mg | Kort voor of bij de maaltijd innemen. De 30 of 60 mg tablet 1dd bij ontbijt, de 80 mg tablet 1 tot 3dd. | |
| Glimepiride | 1/2/3/4/6 mg tablet | 1-6 mg | 1dd kort voor of bij de maaltijd/ontbijt innemen | |
| Tolbutamide | 500/1000 mg tablet | 500-2000 mg | 1-2dd kort voor of bij de maaltijd innemen. Vanaf 1 g/dag in 2 doses verdelen. | |

| Meglitiniden [33] | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Middel** | **Toedienvorm** | **Min./Max. dagdosering** | **Gebruiksadvies** | **Veelvoorkomende bijwerkingen/ bijzonderheden** |
| Repaglinide | 0,5/1/2 mg tablet | 0,5-16 mg (max. 4 mg/ hoofdmaaltijd) | Werkt snel en kort, dus kort voor de maaltijd innemen. Bij overslaan van een maaltijd tevens een dosis overslaan; bij toevoegen maaltijd, een dosis toevoegen. | Misselijkheid en buikpijn (vaak voorbijgaand na een aantal weken).<br><br>Gewichtstoename en hypoglykemieën [47]. |
| **Alfaglucosidase remmers [32]** | | | | |
| **Middel** | **Toedienvorm** | **Min./Max. dagdosering** | **Gebruiksadvies** | **Veelvoorkomende bijwerkingen/ bijzonderheden** |
| Acarbose | 50 mg tablet | 50-600 mg | 3dd kort voor of bij de maaltijd innemen | Winderigheid, opgeblazen gevoel, darmkrampen en diarree, met name bij niet naleven van een (koolhydraatarm) dieet. De startdosering van 3dd 50 mg levert de minste (maagdarm) bijwerkingen en veelal maximaal effect. Na de eerste weken tot maanden verminderen deze bijwerkingen over het algemeen.<br><br>Geen gewichtstoename, geen hypoglykemieën (bij monotherapie). |
| **Thiazolidinedionen [25]** | | | | |
| **Middel** | **Toedienvorm** | **Min./Max. dagdosering** | **Gebruiksadvies** | **Veelvoorkomende bijwerkingen/ bijzonderheden** |
| Pioglitazon | 30/45 mg tablet | 15-45 mg | 1dd bij of na de maaltijd innemen | Gewichtstoename (dosisgerelateerd), visusstoornissen, botfracturen bij vrouwen, bovenste luchtweginfectie. In combinatie met insuline zeer vaak oedeem en hartfalen.<br>Adviseer bij snelle gewichtstoename en benauwdheid inname te staken en contact op te nemen met de arts.<br><br>Geen hypoglykemieën (bij monotherapie). |
| **DPP-4 remmers [26]** | | | | |
| **Middel** | **Toedienvorm** | **Min./Max. dagdosering** | **Gebruiksadvies** | **Veelvoorkomende bijwerkingen/bijzonderheden** |
| Linagliptine | 5 mg tablet | 5 mg | 1dd innemen | Hoofdpijn, (geringe) gewichtstoename, hypoglykemieën bij combinatie met sulfonylureumderivaat.<br><br>Contact opnemen met arts bij ernstige buikpijn en bij ernstige gewrichtspijn. |
| Saxagliptine | 2,5/5 mg tablet | (2,5-)5 mg | 1dd innemen | |
| Sitagliptine | 25/50/100 mg tablet | (25-)100 mg | 1dd innemen | |
| Vildagliptine | 50 mg tablet | 50-100 mg | 1-2dd innemen | |

| GLP-1 agonisten [27] | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Middel** | **Toedienvorm** | **Min./Max. dagdosering** | **Gebruiksadvies** | **Veelvoorkomende bijwerkingen/bijzonderheden** |
| Dulaglutide | 0,75/1,5/3/4,5 mg per injectie s.c. | 0,75-4,5 mg per week | 1x per week steeds op dezelfde dag | Maagdarmklachten, zoals misselijkheid, braken, buikpijn, diarree (m.n. in het begin van de behandeling en dosisafhankelijk; nemen gewoonlijk af binnen enkele dagen of weken).<br>Hypoglykemieën bij combinatie met sulfonylureumderivaat e/o insulines. Vertraagde maaglediging, vermindering eetlust. Gewichtsdaling van enkele kilo's.<br><br>Door vertraging van de maaglediging kan de resorptiesnelheid van orale geneesmiddelen afnemen.Wees hierop bedacht bij gelijktijdig gebruik van middelen met smalle therapeutische breedte of met middelen waarvoor snelle gastro-intestinale resorptie noodzakelijk is.<br><br>Contact opnemen met arts bij ernstige buikpijn.<br><br>Het effect van wisselen tussen oraal en subcutaan semaglutide kan niet makkelijk worden voorspeld vanwege de hoge farmacokinetische variabiliteit van de orale toedieningsvorm (deze neemt af bij gelijktijdige inname van voedsel of grote hoeveelheid water): blootstelling na oraal 14 mg 1×/dag is vergelijkbaar met s.c. 0,5 mg 1×/week. |
| Liraglutide | 0,6 /1,2/1,8 mg per injectie s.c. | 0,6-1,8 mg per dag | 1dd onafhankelijk van maaltijd | |
| Lixisenatide | 10/20 mcg per injectie s.c. | 10-20 mcg per dag | 1dd (binnen 1 uur) voor de maaltijd. | |
| Semaglutide | 0,25/0,5/1 mg per injectie s.c. | 0,25-1 mg per week | 1x per week steeds op dezelfde dag | |
| | 3/7/14 mg tablet | 3-14 mg per dag | 1x per dag op lege maag met half glas water (120 ml); pas na 30 minuten eten, drinken of overige medicatie. | |

| SGLT-2 remmers [61] | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Middel** | **Toedienvorm** | **Min./Max. dagdosering** | **Gebruiksadvies** | **Veelvoorkomende bijwerkingen/bijzonderheden** |
| Canagliflozine | 100/300 mg tablet | 100-300 mg | 1dd voor het ontbijt | Urogenitale (schimmel)infecties. Hypoglykemie bij combinatie met insuline of sulfonylureumderivaat. Gewichtsafname, dorst, polyurie.<br><br>Adviseer inname - tijdelijk - te staken bij (dreigende) dehydratie*, koorts misselijkheid, braken, diarree, extreme dorst, chirurgische ingreep en adviseer contact op te nemen met de behandelend arts.<br><br>Staak inname bij het ontstaan van voetulcus.<br><br>Gebruik niet combineren met strenge koolhydraatbeperking (< 70 gram/dag). |
| Dapagliflozine | 5/10 mg tablet | ( 5-)10 mg | 1dd voor het ontbijt | |
| Empagliflozine | 10/25 mg tablet | 10-25 mg | 1dd voor het ontbijt | |
| Ertugliflozine | 5/15mg tablet | 5-15 mg | 1dd voor het ontbijt | |

** (Dreigende) dehydratie kan optreden bij aanhoudend braken (> 3 keer/dag), waterdunne diarree (> 3 keer/dag), koorts (> 2 dagen 38,5 ˚C of hoger) of door een hittegolf (> 5 dagen omgevingstemperatuur 27 ˚C of hoger). Dit risico op uitdroging is hoger bij een verminderde nierfunctie, bij ouderen (> 70 jaar) en/of bij hartfalen [57]. Het advies om tijdelijk de inname te staken geldt echter voor alle patiënten, ook buiten deze risicogroep.*

**Tabel 7: Informatie voor de begeleiding van diabetespatiënten bij uitgifte van insulines [29,30,31,50,51,52]**

| **(Ultra) snelwerkende (=bolus) insuline analogen (100 E/ml, tenzij anders vermeld)** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Middel** | **Merknaam** | **Werkingsduur ^** | **Gebruik advies** | **Regime (meest voorkomend)** |
| Aspart | Fiasp*<br>Insuline Aspart<br>Novorapid | Werkt binnen 10-20 minuten.<br>Piek gemiddeld 1 uur na injectie.<br>Verlaagt bloedglucose 3-5 uur lang.<br><br>* Fiasp en Luymjev werken enkele minuten sneller dan de andere ultra kortwerkende insulines. | Inspuiten direct voor, tijdens of zelfs direct na de maaltijd (als bolus).<br><br>* Fiasp en Lyumjev tot max. 20 minuten na begin van de maaltijd toedienen. | 3dd (i.c.m. middel/langwerkend insuline = basaal-bolusregime)<br>of<br>In een insulinepomp<br>of<br>Incidenteel gebruik, bijv. bijspuiten bij hyperglykemie of bij overbruggen tijdzone. |
| Glulisine | Apidra | | | |
| Lispro | Humalog (in 100 E/ml en 200 E/ml) Insuline Lispro Lyumjev* (in 100 en 200 E/ml) | | | |
| **Kortwerkende (=bolus) insuline (100 E/ml, tenzij anders vermeld)** | | | | |
| **Middel** | **Merknaam** | **Werkingsduur ^** | Gebruik advies | **Regime (meest voorkomend)** |
| Insuline (gewoon, humaan) | Humuline Regular | Werkt na ca. 30 minuten.<br>Piek 1,5-2,5 uur na injectie.<br>Verlaagt bloedglucose 7-9 uur lang | Inspuiten 15-30 minuten voor de maaltijd (als bolus). | 3dd (i.c.m. een middel/langwerkend insuline: basaal-bolusregime)<br>of<br>Incidenteel gebruik, bijv. bijspuiten bij hyperglykemie of bij verbruggen tijdzone. |
| | Insuman Rapid | | | |
| | Insuman Infusat | | | |
| **Middellangwerkende (=basale) NPH insuline (100 E/ml, tenzij anders vermeld)** | | | | |
| **Middel** | **Merknaam** | **Werkingsduur ^** | Gebruik advies | **Regime (meest voorkomend)** |
| Insuline Isofaan | Humuline NPH | Werkt na 1 tot 1,5 uur.<br>Piek 3-12 uur na injectie.<br>Verlaagt bloed glucose 11-24 uur lang. | Inspuiten tussen avondeten en net voor het slapen, eventueel in de ochtend.<br>Deze (basale) insuline wordt zonder relatie tot een maaltijd gegeven.<br>Troebele suspensie: dus zwenken voor gebruik. | 1dd (naast orale medicatie<br>of als onderdeel van een basaal-bolusregime i.c.m. (ultra) kortwerkende insuline).<br><br>Soms 2dd (= ochtend en avond injectie). |
| | Insulatard | | | |
| | Insuman Basal | | | |

| (Ultra) langwerkende (=basale) insuline analogen (100 E/ml, tenzij anders vermeld) | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Middel** | **Merknaam** | **Werkingsduur ^** | **Gebruik advies** | **Regime (meest voorkomend)** |
| Glargine | Abasaglar<br>Lantus<br>Toujeo **<br>(= 300 E/ml) | Tussen 1 en 24 uur na toediening is er een vlak insuline-profiel. Bij de 300 E/ml kan het effect > 24 uur (tot 36 uur) aanhouden.<br><br>Steady-state-concentratie wordt 2–4 dagen na herhaalde toediening bereikt.<br><br>**De injectievloeistof 300 E/ml en 100 E/ml zijn niet bio-equivalent, en daarom niet direct onderling uitwisselbaar. | Inspuiten tussen het avondeten en net voor het slapen, eventueel in de ochtend.<br><br>Deze (basale) insulines worden zonder relatie tot een maaltijd gegeven.<br><br>Bij voorkeur iedere dag op hetzelfde tijdstip toedienen. Bij volwassenen is het mogelijk flexibel te zijn met het toedientijdstip van de glargine 300 E/ml (+/- 3 uur) of de degludec (+/- 16 uur, minimaal 8 uur tussen 2 injecties). | 1dd (naast orale medicatie of als onderdeel van een basaal-bolusregime i.c.m. (ultra) kortwerkende insuline).<br><br>Soms bij glargine 100 E/ml of detemir: 2dd (= ochtend en avond injectie). |
| Detemir | Levemir | Piek na 6-8 uur. Verlaagt bloedglucose maximaal 24 uur.<br><br>Bij een toediening 2× per dag wordt na toediening van 2–3 doses een steady-state-concentratie bereikt. | | |
| Degludec | Tresiba<br>(in 100 E/ml en 200 E/ml) | Ultra langwerkend: de werking houdt ten minste 42 uur aan.<br><br>Steady-state wordt 2–3 dagen na dagelijkse toediening bereikt. | | |
| **Mix insulines (100 E/ml, tenzij anders vermeld)** | | | | |
| **Middel** | **Merknaam** | **Werkingsduur ^** | **Gebruik advies** | **Regime (meest voorkomend)** |
| Kortwerkend/ NPH-insuline | Actraphane | Zie afzonderlijke componenten voor piekwerking en werkingsduur. | Inspuiten 30 minuten voor ontbijt en voor het avondeten. Troebele suspensie: dus zwenken voor gebruik | 2dd |
| | Humuline | | | |
| | Mixtard | | | |
| Aspart/aspart protamine | Novomix | Zie afzonderlijke componenten voor piekwerking en werkingsduur. | Inspuiten direct voor de maaltijd, zo nodig tijdens of direct na de maaltijd (ontbijt of avondeten). Troebele suspensie: dus zwenken voor gebruik | 2dd |
| Lispro/lispro protamine | Humalog mix | | | |

### Specifieke aandachtspunten bij terhandstelling van insuline(s):

- Werkingssnelheid en -duur insulines (lang- of snelwerkend);
- Relatie toediening insuline ten aanzien van inname van voedsel (tijdstip en samenstelling) en beweging [19];
- (Indien van toepassing) het wel of niet continueren van de overige bloedglucoseverlagende medicatie [28]);
- Veelvoorkomende bijwerkingen (onder andere hypoglykemieën [47], gewichtstoename, spuitplekken [49]);
- Praktische gebruik van het injectie-toediensysteem (module 3);
- Uitwisselbaarheid met andere insulines (bij biosimilars en/of andere concentraties);
- Voorkómen verwisseling (bij gebruik meerdere insulines);
- Wat te doen bij vergeten insulinedosering of bij verwisseling van insulines;
- Bij welke klachten of omstandigheden contact opgenomen moet worden met de arts [57];
- Nagaan/verifiëren actuele insulinedosering(en).

### Actuele insulinedosering

Bij iedere terhandstelling van insuline gaat de apotheker na of er wijzigingen in de dosering(en) van de insuline(s) zijn. Bij een deel van de insulinegebruikers vinden deze dosiswijzigingen uitsluitend plaats tijdens de periodieke controlebezoeken aan de arts/praktijkondersteuner of diabetesverpleegkundige. Een ander deel van de insulinegebruikers, met name mensen met diabetes type 1, stelt zelf de insulinedoseringen bij op geleide van bloedsuikermetingen. Om de medicatiebewaking goed te kunnen uitvoeren, gaat de apotheker bij de patiënt na of de insulinedoses stabiel zijn of dat deze frequent wisselen. Vervolgens legt hij dit vast in het patiëntendossier, evenals de meest actuele insulinedoseringen. Bij overdracht van deze gegevens aan andere zorgverleners verifieert de apotheker bij de patiënt of de geregistreerde insulinedoseringen nog actueel zijn.

# Module 2:
## Geneesmiddelbeleid bloeddruk- en cholesterolverlagende middelen bij diabetes

### Advisering keuze van bloeddrukverlagende geneesmiddelen

Alle groepen antihypertensiva zijn ongeveer even effectief in het verlagen van de bloeddruk, maar in specifieke situaties, zoals bij diabetes, is er een voorkeur. Bij diabetespatiënten die voor behandeling met antihypertensiva in aanmerking komen, wordt geadviseerd te starten met een ACE-remmer of angiotensine-II-antagonist. Angiotensine-II-antagonisten veroorzaken minder vaak kriebelhoest dan ACE-remmers. Als de systolische bloeddruk hiermee niet voldoende wordt verlaagd, kan vervolgens een thiazidediureticum of calciumantagonist worden toegevoegd. Bij patiënten met een sterk verhoogde bloeddruk (> 20 mmHg boven de streefwaarde) of een sterk verhoogd risico op hart- en vaatziekten, kan overwogen worden om meteen te starten met een combinatie van twee middelen. Het gelijktijdig gebruik van een ACE-remmer en een angiotensine-II-antagonist wordt ontraden. Bij onvoldoende effect kan als derde stap een calciumantagonist of een thiazidediureticum worden toegevoegd. Indien met verschillende bloeddrukverlagende middelen de streefwaarde niet bereikt wordt, kan stapsgewijs iedere twee tot vier weken de dosering worden verhoogd, tot maximaal verdraagbaar. Bij alle vervolgstappen dient de therapietrouw geverifieerd te worden.

Eventueel kan als vervolgstap het toevoegen van een bètablokker overwogen worden, maar volgens de NHG-Standaard CVRM heeft het gebruik van een bètablokker niet de voorkeur bij obesitas en/of bij verhoogde glucosewaarden. In verband met het risico op diabetes wordt eveneens de combinatie bètablokker-diureticum niet aanbevolen.
Als laatste stap adviseert de NHG-Standaard om spironolacton toe te voegen, of te verwijzen naar internist of cardioloog (NHG CVRM 2019) (2.1) (Module 1) [34][35][36][37]).

Het gebruik van een ACE-remmer wordt ook geadviseerd bij type 2-diabetespatiënten zonder hypertensie, maar met micro- of macroalbuminurie en met een levensverwachting van minimaal 10 jaar. Hierbij dient te worden gestreefd naar een dosering die de albuminurie zoveel mogelijk onderdrukt: de effectmaat is de albumine-creatinineratio, niet de bloeddruk. Indien er klachten of bijwerkingen optreden die passend zijn bij hypotensie, wordt de dosering aangepast naar de maximaal verdraagbare dosis (NHG CVRM 2019) [34][35][36][37].

### Advisering keuze van lipidenverlagende geneesmiddelen

Bij diabetespatiënten die voor behandeling met cholesterolverlagende medicatie in aanmerking komen, wordt geadviseerd eerst de gewenste procentuele daling van het LDL-cholesterol te bepalen. Indien deze daling < 40% is, kan worden gestart met atorvastatine 10mg/dag, rosuvastatine 5mg/dag of simvastatine 40mg/dag. Bij een gewenste LDL-daling van ≥ 40% adviseert de NHG-Standaard CVRM om te starten met atorvastatine 20mg/dag of rosuvastatine 10mg/dag. Pravastatine wordt alleen aangeraden indien gebruik van de eerdergenoemde statines niet in aanmerking komt vanwege bijwerkingen of bij chronisch gebruik van CYP3A4-remmende of -inducerende middelen. Vanwege de relatief hoge kosten en de zwakkere lipidenverlaging, wordt fluvastatine alleen aangeraden indien de andere statines niet worden verdragen. Het gebruik van rode gist rijst wordt afgeraden: dit bevat lovastatine.

Geadviseerd wordt om iedere 3 maanden het LDL-cholesterol te controleren totdat de streefwaarde is bereikt. Bij bijwerkingen wordt aanbevolen het gebruik te staken en de klachten na 4 weken te evalueren. Bij het niet bereiken van de streefwaarde wordt aanbevolen om de dosering van de statine te verhogen tot maximaal, of over te stappen op een sterker werkende statine.

Eventueel kan worden overwogen om ezetimibe toe te voegen indien de LDL-streefwaarden niet worden behaald met statines. Bij een triglyceridengehalte > 10 mmol/l, ondanks adequate statinetherapie, kan toevoeging van fibraten geïndiceerd zijn ter preventie van pancreatitis. Bij het onvoldoende bereiken van de LDL-streefwaarde kan, na verwijzing naar de internist of cardioloog, eventueel een humaan monoklonaal antilichaam (PCSK9-antilichaam) injectie worden toegevoegd aan de behandeling (NHG CVRM 2019) (Module 1) [16][34]).

# Module 3:
## Patiëntinstructie

### 3A: Patiëntinstructie injectiemiddelen

Bij de terhandstelling van injectiemiddelen, die onderdeel zijn van de diabetesbehandeling, zijn specifieke gebruiksinstructies gewenst. Dit betreft GLP-1-agonisten, insulines en glucagon. De apotheker geeft deze (her) instructie volgens lokale ketenafspraken.

#### Instructie GLP-1-agonist-injecties

Bij de instructie over het praktische gebruik van GLP-1-injecties [27], kunnen de volgende aspecten aan de orde komen [51].

- Controleren van de passendheid van het injectietoediensysteem:
  - De patiënt en/of de (mantel)verzorgende kan bijvoorbeeld een voorkeur hebben voor een dagelijkse of een wekelijkse toediening, een auto-injector en/of een vaste of flexibele doseerconcentratie per pen.
- Het naaldgebruik:
  - De apotheker controleert of aparte aflevering van injectienaalden gewenst is: bij sommige GLP-1-agonisten worden injectienaaldjes meegeleverd met de verpakking of ze zijn onderdeel van het toediensysteem, maar dit is niet altijd het geval.
  - Naaldlengtes van 4,5 of 6 mm zijn passend voor subcutane toediening.
  - Indien de patiënt niet zelf de injectie toedient, is er aandacht voor het correct gebruik van veiligheidsnaalden.
  - Tevens wordt aandacht besteed aan de inname en afvoer van gebruikte naalden en pennen en het verstrekken van een naaldencontainer.
- De houdbaarheid en bewaaromstandigheden:
  - De apotheker geeft uitleg over de houdbaarheid en de bewaaromstandigheden van de GLP-1-agonist-injectie, waarbij er een onderscheid is tussen de aangebroken en onaangebroken pen [50].
- De injectietechniek:
  - Aandachtspunten hierbij zijn (afhankelijk van het type toediensysteem): het bevestigen van de naald en controleren van de toevoer, instellen van de dosis, plaats van toediening, wijze van injecteren, eenmalig gebruik van naalden en rotatie van toedienplek.
  - De apotheker gaat tijdens de instructie na of de patiënt alle stappen zelfstandig kan uitvoeren door te vragen de verschillende handelingen te demonstreren. Hierbij is de apotheker alert op beperkingen aan het bewegingsapparaat, zoals verminderde handkracht, verminderde handcoördinatie of tremor (veroorzaakt door bepaalde aandoeningen of als bijwerking van geneesmiddelen) of prikangst. Dit kan het gebruik van de injectiepen bemoeilijken.

Als na herhaalde instructie van de injectietechniek de patiënt fouten blijft maken, stemt de apotheker, in overleg met de voorschrijver en patiënt, af of gebruik van een andere injectiepen beter past bij de patiënt of dat de inzet van externen (zoals mantelzorg, wijkzorg) gewenst is. Dit geldt met name voor patiënten waarbij de cognitieve vaardigheden afnemen.

### Instructie insuline-injecties

Bij de instructie over het praktische gebruik van insuline-injecties, kunnen de volgende aspecten aan de orde komen [51].

- Controleren van de passendheid van het injectietoediensysteem:
  - De patiënt en/of de (mantel)verzorgende kan bijvoorbeeld een voorkeur hebben voor een wegwerppen, een navulbare pen of een pen met een geheugenfunctie.
- Het naaldgebruik:
  - Naaldlengtes van 4 of 5 mm zijn geschikt voor loodrechte subcutane toediening. Bij 6 mm naalden wordt onder een hoek van 450 geïnjecteerd [51].
  - Controle of de naaldjes passen bij het toediensysteem: dit is afhankelijk van de fabrikant en kan problemen opleveren bij het omzetten of starten van insulines.
  - Indien de patiënt niet zelf de injectie toedient, is er aandacht voor het correct gebruik van veiligheidsnaalden.
  - Tevens wordt aandacht besteed aan de inname en afvoer van gebruikte naalden en pennen.
- De houdbaarheid en bewaaromstandigheden:
  - De apotheker geeft uitleg over de houdbaarheid en de bewaaromstandigheden van de insuline-injectie, waarbij er onderscheid is tussen de aangebroken en onaangebroken pen [50].
- De injectietechniek:
  - Aandachtspunten hierbij zijn: controleren kwaliteit van de injectievloeistof (helder of troebel), wel of niet zwenken van de vloeistof, het bevestigen van de naald en controleren van de toevoer, instellen van de dosis, plaats van toediening (bovenbeen of buik), wijze van injecteren (loodrecht/ hoek 45 graden/ met of zonder huidplooi), eenmalig gebruik van naalden en rotatie van toedienplek [49, 51].
  - De apotheker gaat tijdens de instructie na of de patiënt alle stappen zelfstandig kan uitvoeren door te vragen de verschillende handelingen te demonstreren. Hierbij is de apotheker alert op beperkingen aan het bewegingsapparaat, zoals verminderde handkracht, verminderde handcoördinatie of tremor (veroorzaakt door bepaalde aandoeningen of als bijwerking van geneesmiddelen) of prikangst. Dit kan het gebruik van de injectiepen bemoeilijken [52].
  - Naast bovengenoemde punten is controle op pijn of lekkage bij toediening belangrijk, met name als het te injecteren volume gaandeweg is toegenomen.
- Bloedglucosemetingen:
  - De patiënt gaat bij het starten met insuline-injectie(s) tevens een bloedglucosemeter gebruiken [53]. De voorschrijvend behandelaar (praktijkondersteuner, diabetesverpleegkundige, arts) stemt met de patiënt af hoe vaak deze metingen gewenst zijn, en onder welke omstandigheden extra metingen nodig zijn [55]. De apotheker verifieert of de patiënt kennis heeft van deze afspraken en informeert de patiënt welke (hulpmiddelen)service de apotheek kan verlenen [56].

### Instructie glucagongebruik

Insulinegebruikers met een intensief insulineregime beschikken vaak over een injectiespuit of neusspray met glucagon die bij ernstige hypoglykemie kan worden toegepast [47]. De apotheker besteedt bij de eerste en vervolguitgiftes van glucagoninjectie of -neusspray in het begeleidingsgesprek aandacht aan:

- uitleg over het voor toediening gereedmaken;
- moment/aanleiding voor toediening;
- plaats van toediening

- belang van glucagon-instructie aan personen in de omgeving van de patiënt en informeren over de bewaarplaats, omdat de patiënt tijdens een ernstige hypoglykemie niet meer zelf in staat is glucagon toe te dienen;
- uitleg dat glucagon niet of onvoldoende werkt indien de lever onvoldoende glycogeen bevat (bij alcoholgeïnduceerde hypoglykemie [45], sterk vermagerde patiënten en bijnier insufficiëntie);
- belang van inname van koolhydraatrijk voedsel, nadat men weer bij bewustzijn is gekomen;
- bewaarcondities en (relatief korte) bewaartermijn van glucagon.
  - Glucagon-injectie wordt in de koelkast bewaard. Buiten de koelkast (< 25 °C) kan glucagon-injectie met een verkorte houdbaarheid worden bewaard. De neusspray dient in de met folie omwikkelde koker te worden bewaard.

### 3B: Patiëntinstructie hulpmiddelen

Bij de terhandstelling van hulpmiddelen, die onderdeel zijn van de diabetesbehandeling, zijn specifieke gebruiksinstructies gewenst. De zorgverzekeraar bepaalt of deze hulpmiddelen via de (lokale) apotheek geleverd kunnen worden. Continue en flash glucosemeters worden niet via de apotheek verstrekt [56].

Zelfcontrole van de bloedglucose is geïndiceerd voor iedere diabetespatiënt die insuline gebruikt. Bloedglucosewaarden geven inzicht in de effectiviteit van de behandeling, de invloed van afwijkende maaltijden, inspanningen, stress, comedicatie en bijkomende ziekten. Door meting van bloedglucose kunnen hypo- en hyperglykemieën worden opgespoord en bevestigd. Daarnaast kan zelfcontrole zinvol zijn bij DM2-patiënten met orale bloedglucoseverlagende middelen in de periode voorafgaand aan het starten met insuline. Bij het afbouwen van medicatie met een verhoogd risico op hypoglykemieën, bijvoorbeeld tijdens een leefstijlinterventie of bij kwetsbare ouderen, is zelfcontrole van de bloedglucose tevens noodzakelijk [18][55].

De belangrijkste hulpmiddelen voor bloedglucosemeting zijn bloedglucosemeters en bloedpriksystemen. Indien de apotheker deze hulpmiddelen ter hand stelt, begeleidt hij de patiënt daarbij zodat deze de zelfcontrole goed kan uitvoeren.

#### Instructie bloedglucosemeter

De volgende aspecten kunnen bij de eerste instructie van een bloedglucosemeter aan bod komen.

- De geschiktheid van de gekozen meter:
  - Naast betrouwbaarheid is de keuze van de meter afhankelijk van patiëntgebonden kenmerken en verzekerde zorg (zie keuzehulpbloedglucosemeter.nl en [53]).
- Inventarisatie van mogelijke barrières voor de uitvoering van de zelfcontrole van de bloedglucose [54].
- Meetmomenten:
  - Wat zijn de afspraken over de frequentie van het meten bij normale en bijzondere omstandigheden (zoals koorts, braken, diarree, fysieke inspanning en afwijking van de dagelijkse maaltijdroutine) [55].
- Zelfredzaamheid
  - Is de patiënt in staat alle stappen zelfstandig uit te voeren?
- Techniek glucosemeting:
  - Aandachtspunten: voorafgaand aan de vingerprik handen wassen met lauw water en zeep, afdrogen, wijsvinger en duim vermijden, zijkant vinger prikken, niet stuwen, de eerste bloeddruppel gebruiken, regelmatig roteren prikplaats en -hand [54].

- Bewaring en onderhoud van de meter en de verwisseling van batterijen.
- De gebruiks- en garantieduur van de meter.
- Bewaring en houdbaarheid van de teststrips.
- Uitleg over aanspraak op vergoeding teststrips (maximaal aantal per jaar).
- Afspraken over evaluatie van de injectietechniek en het controleren van de (werking) bloedglucosemeter [53].

### Instructie bloedpriksystemen: lancetpen en lancetten

De apotheker geeft uitleg over het gebruik van de lancetpen en het verwisselen van de lancetten, de manier van (aan)prikken van de vingers, de noodzaak van eenmalig gebruik van de lancetten en de afvoer hiervan [54] [56].

# Noten

## Index


- Bloedglucose-, bloeddruk- en lipidenverlaging, zie noten:
  - Bloeddrukverlaging bij diabetes [35]
  - Bloedglucose grenswaarden [21]
  - Cardiovasculair risicomanagement [34]
  - Frequentie van bloedglucosebepaling [55]
  - Glucoseverlaging en streefwaarde HbA1c en TIR [15]
  - Lipidenverlaging bij diabetes [16]

- (Co)morbiditeit/complicaties, zie noten:
  - Autonome neuropathie [7]
  - Bariatrische chirurgie [60]
  - Cognitieve achteruitgang [10]
  - Depressie [11]
  - Diabetescomplicaties [4]
  - Gezichtsstoornissen en diabetes [48]
  - Hypoglykemie [47]
  - Indeling typen diabetes mellitus [3]
  - Insuline en bijwerkingen op de injectieplaats [49]
  - Intercurrente ziekten [57]
  - Kanker [12]
  - Macrovasculaire schade [9]
  - Metabool syndroom [62]
  - Lactaatacidose en metformine [38]
  - Nefropathie [5]
  - Perifere neuropathie en diabetische voet [8]
  - Retinopathie [6]
  - Zwangerschap en lactatie [39]

- Farmacotherapie, zie noten:
  - Alfaglucosidase remmers [32]
  - Bètablokkers en bloedglucoseverlagers [43]
  - Biguaniden [23]
  - Combinatietherapie bloedglucoseverlagers [28]
  - Combinatie RAS-remmers en/of renineremmers [37]
  - DPP-4-remmers [26]
  - Geneesmiddelen met invloed op de bloedglucosespiegel [40]
  - GLP-1-agonisten [27]
  - Glucocorticoïden bij diabetes [41]
  - Glucosebevattende geneesmiddelen [42]
  - Insulinesoorten [29]
  - Insuline en dosisaanpassing [31]

- Insuline toedienschema's [30]
- Insuline injectietechniek [51]
- Insulinetoedieningssysteem [52]
- Insuline en GLP-1-agonisten: bewaring en houdbaarheid [50]
- NSAID-gebruik en diabetes [44]
- RAS-remmers [36]
- Repaglinide [33]
- SGLT-2-remmers [61]
- Sulfonylureumderivaten [24]
- Thiazolidinedionen [25]

- **Invloed leefstijl, zie noten:**
  - Alcohol [45]
  - Diabetes en leefstijl [18]
  - Mondgezondheid [64]
  - Reizen [59]
  - Roken [20]
  - Sporten en bewegen [19]
  - Vastenperiode [58]

- **Kengetallen, zie noten:**
  - Kengetallen diabetes mellitus [13]
  - Kengetallen diabetes in de apotheek [14]

- **Farmaceutische zorg, zie noten:**
  - Belemmering en fouten bij zelfcontrole van de bloedglucose [54]
  - Effecten farmaceutische zorg diabetes [17]
  - Farmaceutische zorg binnen ketenzorg [2]
  - Hulpmiddelenservice via apotheek [56]
  - Keuze bloedglucosemeter [53]
  - Diversiteit in diabetes [46]
  - NDF e-Diabetes Kernset [22]
  - Opsporing en preventie diabetes [63]
  - Patiëntenperspectief farmaceutische diabeteszorg [1]

# Noten

## 1.Patiëntenperspectief farmaceutische diabeteszorg

Deze noot is opgebouwd uit twee delen.

- Het eerste deel bevat onderzoek naar het patiëntenperspectief op de farmaceutische diabeteszorg uit eerder verschenen rapporten en andere literatuurbronnen.
- Het tweede deel bevat onderzoek naar patiëntaanbevelingen voor deze KNMP-richtlijn welke door de ontwikkelaars van 2022-2023 is gedaan onder Nederlandse diabetespatiënten.

### Deel 1: Rapporten en literatuur

**Knelpunten diabeteszorg**

In 2016 is door het Zorginstituut Nederland (ZIN) de pakketscan diabeteszorg gepubliceerd [ZIN 2016]. In deze pakketscan is het patiëntenperspectief (gevraagde zorg) onderzocht. In de scan zijn vijftien belangrijke kwesties voor diabeteszorg in kaart gebracht. De meeste van deze kwesties raken direct de farmaceutische zorg zoals opgenomen in de aanbevelingen van de KNMP-richtlijn diabetes. Belangrijke kwesties en de bijbehorende uitkomsten zijn:

- **Therapieontrouw bij gebruik van medicijnen**
  Diabetespatiënten gebruiken hun medicijnen niet altijd op de juiste manier. Ook voeren diabetespatiënten de bloedglucosemetingen niet altijd of niet goed uit. Vooral voor patiënten met lage gezondheidsvaardigheden kan therapietrouw moeilijk zijn. Dit alles kan nadelige gevolgen hebben voor de effectiviteit van hun behandeling.
- **Teveel controles**
  De frequentie van controles door behandelaren zoals vermeld in de 'Zorgstandaard diabetes' staat ter discussie. Diabetespatiënten pleiten ervoor om de frequentie en planning van controles meer af te stemmen op hun individuele behoeften.
- **Voorgeschreven medicijnen onjuist**
  Patiënten met diabetes krijgen soms te maken met ongewenste behandeling met medicijnen of de effecten daarvan. Zo worden sommige ouderen met diabetes te intensief behandeld. Patiënten met een verminderde nierfunctie krijgen metformine in een te hoge dosering voorgeschreven. Sommige diabetespatiënten ervaren dusdanig ernstige bijwerkingen van bloedglucoseverlagers dat ze besluiten met het medicijn te stoppen.
- **Onvoldoende farmaceutische zorg**
  De farmaceutische zorg voor diabetespatiënten schiet op een aantal punten tekort. Zo krijgen niet alle patiënten de medicijnen die ze nodig hebben. Anderen krijgen wel de juiste medicijnen, maar ontvangen onvoldoende informatie over bijvoorbeeld het gebruik, de werking en de bijwerkingen ervan. Daarnaast zijn er - anno 2016 - aanwijzingen dat diabetespatiënten zonder medische noodzaak, zonder overleg of zonder begeleiding, een ander merk insuline of een andere bloedglucosemeter krijgen.
- **Onbedoelde effecten van geneesmiddelen**
  Soms hebben geneesmiddelen forse onbedoelde bijwerkingen. Vooral bij nieuwe geneesmiddelen zijn nog niet alle bijwerkingen op lange termijn bekend.

- **Kwaliteit diabeteszorg schiet soms tekort**
  Niet alle diabetespatiënten krijgen de zorg die ze nodig hebben. De diabeteszorg voor kwetsbare groepen als ouderen in verpleeg- en verzorgingshuizen of psychiatrische patiënten blijft achter. Patiënten met lage gezondheidsvaardigheden, waaronder migranten en allochtonen, krijgen te maken met taal- of cultuurbarrières. Ondersteuning bij zelfmanagement is beperkt, een individueel zorgplan wordt niet veel gebruikt en de diabeteszorg is nog niet genoeg op de individuele patiënt afgestemd.

Een (internationale) systematische review uit 2021 gaat in op het perspectief van mensen met diabetes én van zorgverleners op optimale zorg bij diabetes type 2. Uit de 21 geïncludeerde studies komen globaal 6 thema's naar voren:

1. **Zelfmanagement en leefstijl**
   Beide partijen vinden het veranderen van leefstijl voor mensen met diabetes lastig, wat tot frustratie kan leiden. Mensen ervaren onvoldoende steun, inconsistente informatie en financiële restricties bij het aanpassen van hun leefwijze. Om zelfmanagement te laten slagen is het van cruciaal belang dat de diabetes geaccepteerd wordt, waarbij een begripvolle en open relatie tussen de mens met diabetes en de zorgverlener van belang is. Sociaal-culturele gewoontes en de betrokkenheid van familie zijn van invloed op de zelfmanagementmogelijkheden.
2. **Educatie**
   Mensen met diabetes vinden online informatie moeilijk op waarde te schatten en ervaren soms ook een informatie-overload. Zorgverleners zijn voor mensen met diabetes de primaire bron van informatie.
3. **Het maatschappelijke en gezondheidszorgsysteem**
   Mensen met diabetes vinden het nodig om familieleden bij de diabeteszorg te betrekken. Maar ook de inrichting van de buurt speelt een rol, zoals het aanbod aan fastfoodgelegenheden.
4. **Het zorgaanbod**
   Mensen met diabetes noemen allerlei factoren die een bezoek aan de zorgverlener lastig maken. Als een van de oplossingen worden online consulten genoemd (e-health). Regelmatige consultatie van de zorgverlener met een jaarlijkse 'grote controle' wordt door mensen met diabetes beoordeeld als 'goede diabeteszorg'. Hierbij verdienen multidisciplinaire teams de voorkeur. Men is het erover eens dat als mensen met diabetes hun contact met de zorgverlener zou voorbereiden door prioriteiten op te schrijven, dit zal leiden tot betere zorgplannen.
5. **Ondersteuning bij klinische besluitvorming**
   Gedeelde besluitvorming vindt in de praktijk maar op beperkte schaal plaats. Een persoonsgerichte benadering met gedeelde besluitvorming, die de individuele zorgen rond diabetes vermindert, kan volgens mensen met diabetes de weerstand tegen farmacotherapie verlagen. Een strak vasthouden aan geprotocolleerde zorg kan daarbij hinderlijk zijn. Beide partijen zijn het erover eens zijn dat gezamenlijke, op de persoon afgestemde doelstellingen, de diabeteszorg effectiever kan maken.
6. **Klinische informatiesystemen**
   Er bestaat consensus dat gedeelde informatiesystemen tussen de verschillende zorgverleners de continuïteit van de diabeteszorg kan bevorderen.

De conclusies  voor de beste weg naar optimale zorg zijn: een persoonsgerichte interdisciplinaire benadering met goed getrainde eerstelijns zorgenverleners, korte lijnen met specialistische zorg, en oog voor e-health-toepassingen [Camargo 2021].

De Diabetes Vereniging Nederland (DVN) publiceerde in 2021 de resultaten van een onderzoek dat door Motivaction uitgevoerd was onder 1000 Nederlanders, waaronder mensen met diabetes. Uit dit onderzoek bleek dat mensen met diabetes type 2 weinig kennis hebben van hun aandoening: 48% is onbekend met het verhoogde risico op hart- en vaatziekten en meer dan driekwart weet niet dat cholesterol en bloeddruk hierin een rol spelen. De helft van de mensen met diabetes type 2 geeft aan dat de huisarts hen laat in de behandeling of zelfs helemaal niet informeert over de risico's. Een gezonde leefstijl aanmeten blijkt voor veel Nederlanders een uitdaging. De top van grootste uitdagingen ten aanzien van het aanpassen van de leefstijl, is volgens mensen met diabetes type 2: meer bewegen (34%), gezond eten (18%), meer sporten (13%), niet roken (12%), betere nachtrust (8%) [DVN 2021].

### Ervaringen en behoeften rond farmaceutische zorg

Het Nivel deed in 2005 onderzoek naar de ervaringen met de apotheek en de behoeften aan farmaceutische zorg onder 1035 diabetespatiënten uit 72 verschillende apotheken. De onderzoekers vonden dat diabetespatiënten meer informatie willen over de geneesmiddelen die ze gebruiken en over het effect van de behandeling. Patiënten gaven daarbij aan dat ze deze informatie ook van hun huisarts of diabetesverpleegkundige kregen. De apotheek is volgens patiënten een plek waar deze informatievoorziening en begeleiding goed kan plaatsvinden. Dit omdat mensen met een chronische aandoening zoals diabetes, regelmatig naar dezelfde apotheek gaan voor hun diabetesgeneesmiddelen.

De begeleiding van patiënten door het apotheekteam kan beter, blijkt uit dit onderzoek in 2005. Drie kwart van de ondervraagde patiënten ervaart dat het apotheekteam vrijwel nooit vraagt naar de ervaringen van de patiënt met het geneesmiddel, of naar de bijwerkingen die de patiënt heeft gehad. Twee derde van de ondervraagden geeft aan dat apotheekmedewerkers niet altijd het belang van therapietrouw uitleggen. Patiënten ervaren dat apotheekmedewerkers vooral vertellen hoe ze de geneesmiddelen moeten gebruiken. De Nivel-onderzoekers concludeerden dat apotheken meer aandacht kunnen besteden aan de begeleiding van patiënten. Zij kunnen de patiënt vaker vragen naar de ervaringen, de effecten en de knelpunten met de gebruikte geneesmiddelen [Hendriks 2005].

In 2016 liet het ministerie van VWS en het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) door Nivel een verkennend onderzoek uitvoeren naar de informatiebehoefte van patiënten over geneesmiddelen. Hiervoor is gebruik gemaakt van verschillende methoden: een beknopte literatuurstudie, een peiling onder de leden van Nivel's Consumentenpanel Gezondheidzorg, een user-test van verschillende informatiebronnen door 25 apotheekbezoekers, en vier focusgroepen waarvan drie met Turkse, Marokkaanse en Surinaamse ouderen. Uit dit onderzoek bleek dat informatie van of via een zorgverlener het meest gewenst is en centraal moet staan in de informatievoorziening. Ruim een derde van de mensen, met name ouderen en laagopgeleiden, geeft de voorkeur aan alleen informatie van de zorgverlener te ontvangen. Ruim een kwart heeft voorkeur voor een combinatie van informatie, zowel van de zorgverlener als die uit schriftelijke en/of digitale bronnen. De zorgverlener moet patiënten de weg wijzen naar aanvullende betrouwbare informatie. Mensen hebben meer vertrouwen in een bron als die door een zorgverlener wordt aangeraden, vanwege objectiviteit, juistheid en betrouwbaarheid. Oudere migranten (Surinaams, Marokkaans en Turks) hebben een voorkeur voor mondelinge informatie van zorgverleners, bijvoorbeeld middels groepsbijeenkomsten door bijvoorbeeld een POH-er of apotheekmedewerker. Mensen hebben bij het zoeken naar geneesmiddeleninformatie minder vaak een voorkeur voor digitale informatiebronnen dan voor schriftelijke bronnen. Dit kan te maken hebben met de geringere bekendheid met digitale informatie over geneesmiddelen.

Zo is de bijsluiter bij vrijwel iedereen bekend, terwijl een site als Apotheek.nl is bij vier op de tien Nederlanders onbekend is. Wanneer een digitale en een schriftelijke bron één-op-één met elkaar vergeleken worden in een user-test, heeft de helft van de deelnemers de voorkeur voor de schriftelijke bron en de helft voor de digitale bron.  Ondanks de wens voor volledigheid is er een duidelijke wens voor korte, duidelijke informatie over geneesmiddelen. Dit geldt zowel voor mondelinge als schriftelijke informatie. Het taalgebruik in de schriftelijke informatie kan eenvoudiger. Als het gaat om schriftelijke of digitale informatie geeft bijna de helft van de mensen (45%) de voorkeur aan informatie in de vorm van - uitsluitend - tekst. Ruim een kwart heeft voorkeur voor tekst met illustraties. Ouderen en autochtone Nederlanders hebben een grotere voorkeur voor informatie in de vorm van tekst alleen. Uit de focusgroepen met Surinaamse en Marokkaanse oudere migranten kwam de wens naar voren voor video's met uitleg over een specifiek geneesmiddel.
Geconcludeerd kan worden dat informatieverstrekking door de zorgverlener de voorkeur heeft van veel mensen. Het grote aanbod aan informatie maakt de vindbaarheid van betrouwbare informatie soms lastig. Betrouwbare informatiebronnen kunnen daarom beter onder de aandacht worden gebracht door zorgverleners en de overheid [Dijk 2016].

Het bureau AMP Onderzoek & Advies heeft in 2017 de farmaceutische zorg aan diabetespatiënten onderzocht. Hiervoor is gebruikgemaakt van observaties van 159 apotheekcontacten en een patiëntenpanel (24.000 patiënten uit 900 apotheken). De respons van de panelleden was 54% (13.000 patiënten), van wie 2924 diabetespatiënten zijn ondervraagd. Het merendeel van de respondenten had diabetes type 2 (93,3%), een minderheid had diabetes type 1 (4,5%). Van deze groep gebruikte 65% alleen tabletten, 23,1% tabletten in combinatie met insuline en 11,9% alleen insuline. Van de respondenten meet 51,9% de eigen bloedglucosewaarde. Echter, extra metingen bij koorts, diarree, overgeven of antibioticagebruik, wordt door het merendeel (77,9%) niet gedaan. Van de 894 insulinegebruikers zei 68% in de apotheek nooit gevraagd te zijn naar wijzigingen in het gebruik. Slechts een kwart van de respondenten (n=79) die een periode van vasten (zoals ramadan), een streng dieet of een bariatrische ingreep hebben gehad, heeft dit gemeld in de apotheek. In de apotheek had men geen schriftelijke informatie ontvangen over de mogelijke gevolgen van vasten in relatie tot diabetes.

Een ander onderdeel van het onderzoek was het observeren van apotheekbezoeken (n=159) van diabetespatiënten die herhaalmedicatie kwamen ophalen. Een onderzoeker vergezelde hierbij de diabetespatiënt. Bij aflevering van de herhaalmedicatie krijgen de patiënten wel schriftelijke informatie mee (zoals een bijsluiter), maar de mondelinge informatie was beperkt en bestond vooral uit gebruiksinstructies. De apotheekmedewerkers stelden weinig vragen aan de patiënt over ervaringen en eventuele problemen met de bloedglucoseverlagende medicatie. De onderzoekers gaven de aanbeveling om bij een vervolguitgifte te vragen naar problemen of ervaringen met de medicatie, waardoor geneesmiddelproblemen bespreekbaar en oplosbaar worden. Patiënten waarderen een actieve opstelling van de apotheek [Blom 2019].

In 2019 verscheen een studie waarin onderzocht is hoe medicatiegerelateerde problemen bij mensen met diabetes type 2 gemanaged worden in de eerstelijns zorgpraktijk in Nederland. Via semigestructureerde interviews werd het onderzoek in 2017 uitgevoerd bij 12 diabetespatiënten en 27 eerstelijns zorgverleners (huisartsen, praktijkondersteuners, apothekers en apothekersassistenten). De medicatiegerelateerde problemen bij de patiënten waren vaak gerelateerd aan gebrek aan of onvoldoende kennis over medicatie en diabetes. Een vertrouwensrelatie met de zorgverlener bleek essentieel om problemen te delen en om hulp/steun te vragen.

De zorgverlener van voorkeur was de praktijkondersteuner, vanwege de bekende en vertrouwde relatie. De zorgverleners bleken het lastig te vinden om medicatiegerelateerde problemen te identificeren. Hierbij gingen ze af op computernotificaties, klinische parameters en onderbuikgevoel, en vertrouwden ze erop dat de patiënt zelf problemen ter sprake zou brengen. De belangrijkste conclusie van het onderzoek was dat het bewerkstellingen van een vertrouwensrelatie en adequaat problemen adresseren de limiterende factoren zijn in het aanbieden van de geschikte steun of hulp aan de patiënt. Het advies aan apotheekteams is om vaardigheden te ontwikkelen waarmee actief patiënten benaderd kunnen worden om medicatiegerelateerde problemen te identificeren en te bespreken. Apotheekteams steunen nog te veel op notificaties over therapietrouw vanuit het apotheek informatiesysteem. Daarnaast suggereren de onderzoekers dat een nauwe samenwerking tussen praktijkondersteuners, huisartsen, apothekers en apothekersassistenten een positief effect kan hebben op patiëntuitkomsten [Eikenhorst 2019].

In 2022 heeft – in het kader van de herziening van de KNMP-richtlijn Diabetes een patiëntraadpleging plaatsgevonden onder zeven diabetes type 2 patiënten van één apotheek, waarvan het merendeel (n=6) reeds langere tijd (≥ 10 jaar) de diagnose had. Er werd gevraagd naar de ervaringen met de farmaceutische zorg van de apotheek en de behoeften van de deelnemers ten aanzien van de begeleiding vanuit de apotheek. Een belangrijke constatering was dat de meeste mensen medicatiegerelateerde problemen in eerste instantie met de praktijkondersteuner bespreken, omdat hiermee een vertrouwensrelatie bestaat. Anderzijds werd een jaargesprek over de medicatie met de apotheker door veel deelnemers op prijs gesteld. Een actieve houding van de apotheker voor het initiëren van een jaargesprek kwam als aanbeveling uit de groep.

### Deel 2: Onderzoek naar patiëntaanbevelingen voor de KNMP-richtlijn Diabetes

In de KNMP–richtlijn Diabetes Mellitus type 2 uit 2019 is het patiëntenperspectief alleen vanuit de literatuur onderzocht. Een lacune van deze richtlijn uit 2019 was dat het perspectief van de patiënt op farmaceutische zorg, zoals in deze richtlijn, miste. Deze lacune is voor de richtlijn uit 2023 in de vorm van een onderzoek naar patiëntaanbevelingen aangevuld.

Voor dit onderzoek is besloten eerst een focusgroepgesprek te houden, gevolgd door een meer kwantitatieve enquête in een patiëntenpanel. De focusgroep bestond uit 7 patiënten (veelal in aanwezigheid van hun mantelzorgers) en kwamen uit een apotheek. De patiënten waren “ervaren patiënten” en hadden gemiddeld ongeveer 10 jaar DM2. In deze groep werd eerst naar de behoeften aan farmaceutische zorg gevraagd. Daarna zijn in deze groep ook enkele conceptaanbevelingen uit deze richtlijn voorgelegd. Belangrijke thema’s waren de relatie met het apotheekteam, de samenwerking van de apotheker met de andere disciplines, en consulten in de vorm van startconsult, vervolgconsult, jaargesprekken en medicatiebeoordelingen. Daarnaast werden onderwerpen besproken als medicatieoverdracht en leefstijl.

De diabetespatiënten gaven bijna allen aan dat hun eerste aanspreekpunt voor de geneesmiddelen de praktijkondersteuner (POH) van de huisarts was. Het was voor deze patiënten van belang dat het apotheekteam zich daarvan bewust moest zijn. De patiënten gaven aan dat zij in de beginfase van hun diabetes weinig ervaringen hebben gehad met het apotheekteam. In deze fase werd vooral met de POH opgetrokken. Met het apotheekteam was er dan ook minder een vertrouwensband. De patiënten geven wel aan dat ze het waarderen als het apotheekteam vraagt hoe het met hen en met het geneesmiddelgebruik gaat. Dit geldt vooral rondom situaties van wisselingen van medicatie. Hier wil men graag informatie, uitleg en begeleiding.

Patiënten met veel soorten medicatie en in een meer complexe situatie, gaven duidelijk aan behoefte te hebben aan een jaarlijkse check door de apotheker (of een ander lid van een apotheekteam dat daarvoor was opgeleid). Dit initiatief tot een jaargesprek mag gerust van de apotheker komen. Deze behoefte geldt bovenal bij de gebruikers met geneesmiddelen in de geïndividualiseerde distributievorm (GDV). Immers door bezorging van de medicatie in GDV thuis, wordt het contact met de apotheek minder. Op dezelfde manier geldt dit ook voor de patiënten die hun geneesmiddelen vanuit kluisjes ontvangen. Deze komen ook minder vaak fysiek in de apotheek. In situaties wanneer een diabetespatiënt meer dan één voorschrijver heeft, wordt het overzicht van alle medicatie voor en door een apotheker als belangrijk gezien. Samenwerking en afspraken tussen de apotheker en de voorschrijver rond het voorschrijven en begeleiden van de medicatie werden door de patiënt als een belangrijke, vanzelfsprekende voorwaarde gezien. Leefstijl met betrekking tot diabetes werden door deze patiënten altijd besproken met de POH. De apotheker werd door de patiënten in deze focusgroep meer een rol toegedicht bij medicatie en minder bij leefstijl.

De inhoud van dit focusgroepgesprek werd uitgewerkt in 11 conceptaanbevelingen. Bij het opstellen hiervan is ook gekeken naar de literatuuruitkomsten uit deel 1 van de noot. De verkregen conceptaanbevelingen zijn in 2023 geënquêteerd in een patiëntenpanel van de DVN. Dit panel, bestaande uit 268 patiënten met DM2, konden in de enquête de conceptaanbeveling scoren op een 5-punts schaal. Per aanbeveling kon men commentaar en aanvulling leveren. Vanuit de aldus verkregen data zijn aanbevelingen afgevallen en werden enkele aanbevelingen aangepast. Dit laatste na een gesprek met de richtlijnwerkgroep en ook met de beleidsadviseurs van de DVN. Het eindresultaat is in de vorm van 9 aanbevelingen in de richtlijn gepubliceerd (Hoofdstuk 3). Door de werkgroep en de DVN werd opgemerkt dat de strekking van een aantal van deze aanbevelingen reeds in de richtlijn uit 2019 was terug te vinden. Ook werd opgemerkt dat een aantal van deze aanbevelingen ook voor andere categorieën patiënten, dan alleen voor mensen met DM2 van toepassing is.

**Conclusies:**

- Algemene knelpunten bij de diabeteszorg/-behandeling van mensen met diabetes: (onvoldoende) kennis van de aandoening en bijkomende complicaties, moeite met leefstijlverandering, overbehandeling bij (kwetsbare) ouderen, mate van betrokkenheid omgeving (familie), inrichting buurt, (onvoldoende) persoonsgerichte behandeling, (onvoldoende) interdisciplinaire samenwerking en uitwisseling van gegevens tussen zorgverleners.
- Specifieke knelpunten bij de farmaceutische zorg aan mensen met diabetes: begeleiding bij therapie(on) trouw, signaleren en adresseren van bijwerkingen, omzettingen/wisselingen en beschikbaarheid van medicatie en hulpmiddelen, verschillende zorgbehoeften van bepaalde groepen (zoals kwetsbare ouderen, laaggeletterden, mensen met een migratieachtergrond), (onvoldoende) signaleren van medicatiegerelateerde problemen.
- Mensen met diabetes vinden het moeilijk om (online) informatie op waarde te schatten en ervaren soms ook een informatie-overload. Zorgverleners zijn voor mensen met diabetes de primaire bron van informatie over hun aandoening en de behandeling ervan. Er is een duidelijke wens voor korte en duidelijke informatie over geneesmiddelen, zowel voor mondelinge als schriftelijke informatie.
- De praktijkondersteuner is voor mensen met diabetes type 2 de belangrijkste zorgverlener, ook voor medicatiegerelateerde problemen, omdat daarmee een vertrouwensrelatie bestaat. Een vertrouwensrelatie met de zorgverlener is essentieel om (medicatiegerelateerde) problemen te delen en om hulp/steun te vragen.

- Een jaargesprek over medicatie wordt door veel mensen met diabetes op prijs gesteld.
- Multidisciplinaire zorgverlener teams genieten de voorkeur, waarbij met gedeelde informatiesystemen gewerkt wordt.
- Apotheekteams vertrouwen te veel op notificaties vanuit het apotheek informatiesysteem over medicatiegerelateerde problemen en vragen te weinig actief naar ervaringen, effecten en knelpunten met de gebruikte medicatie.
- Apotheekteams dienen vaardigheden te ontwikkelen waarmee zij actief patiënten kunnen benaderen om medicatiegerelateerde problemen te identificeren en te bespreken, en een vertrouwensband op te bouwen.
- Het patiëntenperspectief voor deze richtlijn is onderzocht en uitgewerkt in patiëntaanbevelingen.

## 2. Farmaceutische zorg binnen ketenzorg DM2

### Beleid apotheker in ketenzorg DM2

Binnen het Nederlands zorgstelsel wordt een deel van de eerstelijns gezondheidszorg ingericht, georganiseerd en vergoed als 'aandoening specifieke ketenzorg'. Dit geldt ook voor de eerstelijns zorg DM2. De inhoudelijk en organisatorische basis daarvoor is de NDF-zorgstandaard DM2 [NDF 2017b]. Deze NDF-zorgstandaard wordt in wijk of regio geoperationaliseerd met een multidisciplinair zorgprogramma. Een zorgprogramma wordt opgesteld door een lokale of regionale zorggroep. Deze zorggroepen zijn samenwerkingsverbanden die in de regel als zorgaanbieder functioneren. Zorgprogramma's kunnen, afhankelijk van de samenstelling en voorkeuren van de opstellers en de regionale afspraken met de zorginkopers, inhoudelijk van elkaar verschillen. De betrokken disciplines voeren binnen het zorgprogramma hun zorg uit volgens de richtlijnen van de beroepsgroepen. Voor de openbaar apotheker is dat de KNMP-richtlijn Diabetes Mellitus.

De oorspronkelijke NDF-zorgstandaard uit 2012 bevatte voor de apotheker twee knelpunten.

- In tegenstelling tot de zorgstandaarden voor andere aandoeningen, bleek dat de farmaceutische zorg niet was opgenomen. De NDF heeft deze lacune opgevuld met het Addendum Farmaceutische Zorg als integraal onderdeel van de diabeteszorg [NDF 2015c].
- De apotheker had in tegenstelling tot de andere zorgstandaarden COPD, CVRM en Obesitas, geen duidelijke plek in het behandelteam. De NDF heeft daarover in 2017 nieuw beleid geformuleerd. Het begrip behandelteam zal uit de standaard vervallen. Daarvoor in de plaats komt het begrip multidisciplinair team, waarbij de medische eindverantwoordelijkheid berust bij de behandelend huisarts, internist/kinderarts. De zorg wordt verleend op basis van afspraken over samenwerking, afstemming en regie tussen alle zorgverleners, gedurende het hele traject van preventie, diagnose, behandeling en zorg. Er is sprake van een gemeenschappelijk gedragen verantwoordelijkheid met expliciete deelverantwoordelijkheden. Daarbij zijn duidelijke werkafspraken, waarin is vastgelegd in welke situaties de medische eindverantwoordelijke wordt geraadpleegd. Er zijn in ieder geval samenwerkingsafspraken met de POH-er, de DVK-er, de diëtist, de apotheker, de podotherapeut/pedicure, de fysiotherapeut, de (medisch) psycholoog en de relevante tweedelijns specialisten. De afgestemde taakverdeling kan daarbij per thema verschillen en deze kan variëren, afhankelijk van patiëntkenmerken (risicoprofiel, co-/multimorbiditeit, leeftijd, de fase in het ziekteproces en de wensen van de patiënt) dan wel specifieke patiëntengroepen [NDF 2017b].

Vanuit wettelijke regelgeving en zorgstandaarden bestaan geen belemmeringen voor opname van de farmaceutische zorg, zoals verleend door een apotheker, in diabetes zorgprogramma's. De KNMP-richtlijn Diabetes Mellitus sluit aan op de NDF-Zorgstandaard Diabetes Mellitus type 2. Bij de totstandkoming is het Addendum Farmaceutische Zorg als integraal onderdeel van de diabeteszorg betrokken.

De daadwerkelijke uitvoering van de aanbevelingen in een zorgprogramma blijft een uitkomst van afspraken tussen de lokale samenwerkende disciplines. Dat betekent dat het mogelijk is over sommige onderdelen van de KNMP-richtlijn zodanige afspraken te maken dat deze op delen door andere zorgverleners worden uitgevoerd. Zo kan in een zorgprogramma een stoppen-met-roken-programma of een therapietrouwprogramma door één of meerdere disciplines worden uitgevoerd. Aan de samenwerkingsafspraken zijn grenzen met betrekking tot in de wet verankerde verantwoordelijkheden.

### Apothekers en ketenzorg in het buitenland

In een aantal westerse landen (VK, VS, Canada) werkt de apotheker steeds meer samen met andere zorgverleners in de geïntegreerde eerstelijns ketenzorg. De apotheker wordt in deze landen vooral gewaardeerd om zijn klinisch-farmaceutische zorg, eerder dan om zijn logistieke werkzaamheden.

De Canadese beroepsorganisatie van apothekers heeft in 2013 voor de integratie van de apotheker in een eerstelijns multidisciplinair team, tien evidence based aanbevelingen ontwikkeld. Deze aanbevelingen zijn ontwikkeld voor Canadese apothekers, maar lijken een-op-een bruikbaar voor de Nederlandse situatie. Hierin staat dat de apotheker:

1. de behoeften van de lokale zorgsituatie en de zorgbehoeften van de verschillende patiëntpopulaties (zoals DM2) kent;
2. zijn rol en verantwoordelijkheden als zorgverlener kent en deze beschreven heeft;
3. de zorgketen informeert over zijn rol en verantwoordelijkheden;
4. de rollen en verantwoordlijkheden kent van de andere lokale zorgverleners;
5. kan inschatten of de praktijkvoering van zijn praktijk adequaat is voor zijn zorg binnen de eerstelijns ketenzorg;
6. zichtbaar en toegankelijk is voor ander lokale zorgverleners;
7. beschikt over benodigde competenties voor ketenzorg;
8. proactief is en verantwoordelijkheid neemt voor patiëntuitkomsten;
9. regelmatig feedback vraagt van de andere lokale zorgverleners;
10. professionele een-op-een relaties met de lokale zorgverleners heeft en onderhoudt [Jorgensen 2013].

Een Canadese publicatie uit 2020 beschrijft dat in de provincie Ontario inmiddels 200 van de circa 15.000 apothekers een rol hebben binnen interdisciplinaire eerstelijns zorgteams, zoals 'family health teams' en gezondheidscentra. Deze rol wordt gefinancierd vanuit de publieke gezondheidszorg in Ontario. De integratie van apothekers binnen zorgteams heeft geleid tot directe zorgactiviteiten richting patiënten, zoals begeleiding bij medicatiemanagement, het identificeren van onjuist gebruik of 'drug related problems' (DRP's), consulten over medicatie/medicatiebeoordelingen en het optimaliseren van het begrip bij patiënten over hun medicatie. Daarnaast leidde deze integratie tot meer communicatie tussen zorgverleners en spelen deze apothekers een rol bij de scholing van andere zorgverleners en apothekers [Khaira 2020].

In het Verenigd Koninkrijk investeerde de National Health Service (NHS) in 2020 en 2021 in de integratie van 1500 apothekers in de eerstelijns (huisartsen)zorg. Dit gebeurde na een succesvolle pilot die leidde tot betere gezondheidsuitkomsten, toegankelijkheid en kwaliteit van de zorg. De taken en verantwoordelijkheden van deze apothekers waren onder andere (beperkt) voorschrijven, adviseren, reageren op ziekenhuisontslag, rationaliseren van herhaalmedicatie en scholing van zorgverleners. De NHS ziet deze rol van apothekers als een mogelijk alternatief model om de huidige en toekomstige werkdruk in de eerstelijn te adresseren [Komwong 2018].

Dat de integratie van apothekers in de eerstelijns zorgteams een gunstige invloed kan hebben op het reduceren van de werkdruk van huisartsen en het aantal bezoeken aan de eerstehulpafdeling van de het ziekenhuis, wordt ook geconcludeerd in een systematische review uit 2019. De onderzoekers bevelen aan om meer kwalitatief onderzoek te doen op dit gebied ten aanzien van kosteneffectiviteit en langetermijnimpact op de gezondheidszorg [Hayhoe 2019].

### Onderzoeken met betrekking tot de apotheker in Nederlandse ketenzorg

In een Nivel-onderzoek in 2016 werden 153 Nederlandse apothekers en 76 Nederlandse huisartsen bevraagd over de huidige en toekomstige samenwerking als ketenpartners in de eerstelijnszorg [van Dijk 2016]. Over de huidige onderlinge samenwerking geven huisartsen en apothekers aan dat de meest voorkomende werkzaamheden zijn: het Farmacotherapeutisch Overleg (FTO), de aanpassing van recepten, het starten met GDV en samenwerken in medicatiebeoordelingen. Hieraan kan worden toegevoegd dat de apotheker de patiëntbegeleiding als een eigen taak ziet. Terwijl de huisarts vindt dat de huisarts en de apotheker dat samen moeten doen.

Zowel huisarts en apotheker geven aan dat voor onderlinge samenwerking vertrouwen nodig is. Vertrouwen wordt bevorderd door continuïteit, communicatie, investering in persoonlijk (face-to-face) contact, en gemeenschappelijk belang nastreven (goede zorg voor de patiënt). Het grootste aantal contacten verloopt telefonisch, twee derde van de huisartsen geeft aan wekelijks telefonisch contact met een apotheker te hebben. 75% van de in het Nivel-onderzoek deelnemende huisartsen gaf aan onder één dak zitten met een apotheekpraktijk (bijvoorbeeld gezondheidscentrum). Deze praktijksetting bevordert de samenwerking.

Nivel onderzocht in 2015 onder 232 huisartsen de stand zaken rondom de toekomstvisie Huisartsenzorg 2022. In dit onderzoek gaven de huisartsen aan dat de apotheker de professional is waar in de eerstelijn het meest structureel mee wordt samengewerkt (90%). In 2014 gaven 81% van de huisartsen aan onderdeel te zijn van een zorgroep. Van deze praktijken had 99% een zorgprogramma diabetes mellitus. 27,6% van deze huisartsen gaf aan vastgelegde samenwerkingsafspraken te hebben met apothekers rondom DM2. De inhoud van deze diabetesafspraken is niet onderzocht. De apotheker was daarbij de zorgverlener waarmee het vaakst afspraken waren vastgelegd [van Hassel 2015].

### Individueel zorgplan in de ketenzorg

In de NDF-Zorgstandaard staat dat de diabeteszorg voor de individuele patiënt geoperationaliseerd is in een individueel zorgplan (IZP). Het IZP is een op richtlijnen gebaseerde set van afspraken tussen patiënt en zorgverlener(s) waarin ook is meegewogen de ernst van de diabetes, de persoonlijke voorkeuren, de vaardigheden, de thuissituatie etc. Een voorbeeld van een IZP voor mensen met Diabetes Mellitus 2 is ontwikkeld door DVN, Vilans en het NAD (www.dvn.nl).

Het NIVEL onderzocht het IZP bij mensen met een chronische ziekte. In 2015 was het gebruik van IZP's laag en beperkt tot de zorg voor mensen met DM2, COPD en hart- en vaatziekten. Tussen de 6% en 25 % van deze patiënten heeft een IZP. Niet alle patiënten hebben echter behoefte aan een IZP. Ook zorgverleners zijn tot nu toe selectief in het aanbieden van een IZP, omdat men twijfelt of een IZP wel voor iedere patiënt geschikt is. Daarnaast vormt de organisatie van de eerstelijns zorg voor veel zorgverleners een belemmering om het gebruik van een IZP standaard in te zetten. In het onderzoek is ook gebleken dat alhoewel het aanbod van IZP's in Nederland groot en divers is, in de toepassing maatwerk veelal ontbreekt. Het IZP focust tot nu toe vooral op de medische behandeling en leefstijladviezen. De persoonlijke doelen en de persoonlijke situatie van een patiënt worden vaak niet meegenomen terwijl dit de kern van het IZP zou moeten zijn [Heijmans 2015].

Het IZP is ontwikkeld ter ondersteuning van zelfmanagement. Zelfmanagement zijn de activiteiten van individuen om met chronische gezondheidsproblemen om te gaan. Het betreft omgaan met symptomen, behandeling, lichamelijke en psychosociale consequenties en/of de omgang met risicofactoren en aanpassing in leefstijl. Voor mensen met diabetes is de NDF-handreiking 'Zelfmanagement en zelfmanagementondersteuning als integraal deel van de diabeteszorg' ontwikkeld. De KNMP onderschrijft deze handreiking voor de dagelijks zorgpraktijk [NDF 2017a].

**Conclusies**:

- Vanuit wettelijke regelgeving en vanuit de NDF-standaarden bestaan geen belemmeringen omtrent farmaceutische zorg, zoals verleend door een apotheker in DM2-zorgprogramma's. De apotheker kan daarvoor onderdeel zijn van een multidisciplinair team en heeft binnen dat team een expliciete deelverantwoordelijkheid.
- In Canada en het Verenigd Koninkrijk (VK) wordt vanuit de publieke gezondheidszorg geïnvesteerd in de integratie van apothekers in eerstelijns multidisciplinaire zorgteams. In Nederland is sprake van veel samenwerking tussen apothekers en huisartsenpraktijken, maar nog niet in die mate binnen zorgteams zoals in Canada of het VK.
- De daadwerkelijke uitvoering van de aanbevelingen in een zorgprogramma blijft een uitkomst van afspraken tussen de lokale samenwerkende disciplines. Dat betekent dat het mogelijk is over sommige onderdelen van de KNMP-richtlijn zodanige afspraken te maken dat deze op delen door andere zorgverleners worden uitgevoerd. Aan de samenwerkingsafspraken zijn grenzen rondom in de wet verankerde verantwoordelijkheden.

## 3. Indeling typen diabetes mellitus

Naast Diabetes Mellitus type 1 en type 2, worden de volgende vormen van diabetes mellitus onderscheiden:

- Zwangerschapsdiabetes ontstaat veelal na de 24e week van de zwangerschap doordat de bij zwangerschap optredende afname van de insulinegevoeligheid, onvoldoende gecompenseerd wordt door extra insulineaanmaak. Na de bevalling verdwijnt de diabetes gewoonlijk binnen 24 uur. Er bestaat wel een kans

van 50% dat binnen de eerstkomende vijf jaar alsnog DM2 ontstaat.
Na deze vijf jaar lijkt het risico op DM2 zich te stabiliseren. Zwangerschapsdiabetes komt voor bij 1 op de 20 tot 30 zwangerschappen [NDF 2015d] [NHG DM2 2021]. Aangezien zwangerschapsdiabetes onbehandeld voor de vrucht zeer grote consequenties kan hebben en het voor de moeder vaak asymptomatisch verloopt, is actieve opsporing en behandeling aangewezen [Leeuwen 2011].

- LADA (latent auto-immune diabetes in adults) is het langzaam ontstaan van DM1 op oudere leeftijd (> 40 jaar). Het onderscheidt zich van DM1 door insuline-onafhankelijkheid op het moment van diagnose. LADA is een vorm van DM1 bij volwassenen die zich in eerste instantie presenteert als DM2. Naar schatting heeft 15% van de mensen met de diagnose DM2 eigenlijk LADA [NDF 2017b] [NHG DM2 2021].
- MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) is een zeldzame erfelijke vorm van DM2 die op jonge leeftijd begint, waarbij de alvleesklier onvoldoende reageert op een stijging van de bloedglucosespiegel. Omdat MODY vaak op jonge leeftijd begint, wordt gedacht dat het DM1 is en wordt vaak direct gestart met insuline-injecties, terwijl in feite orale therapie hier nog lange tijd gebruikt zou kunnen worden. De voorkeursbehandeling bij MODY zijn sulfonylureumderivaten [NDF 2017b] [NHG DM2 2021].
- MIDD (Maternally Inherited Diabetes and Deafness) wordt doorgegeven via mitochondriële (maternale) overerving en gaat samen met gehoorverlies. Iemand met een moeder met MIDD heeft ongeveer 80% kans om zelf MIDD te krijgen. Deze vorm van diabetes wordt gewoonlijk tussen het 30e en 40e levensjaar ontdekt. Naar schatting heeft 1 op de 100 diabetespatiënten MIDD [Murphy 2008].

## 4. Diabetescomplicaties

Reeds vroeg in het beloop van diabetes veroorzaken hyperglykemie, en de daarmee samenhangende metabole veranderingen, afwijkingen in de microvasculaire bloeddoorstroming en in een toegenomen vasculaire permeabiliteit. Uiteindelijk treedt verlies op van microvasculaire cellen door celdood en capillaire occlusie en ischemie. Dit kan leiden tot diabetesgerelateerde complicaties als neuropathie, nefropathie, retinopathie, diabetische voet en cardiovasculaire aandoeningen (zie [5][6] [7][8][9]). Het risico op micro- en macrovasculaire complicaties hangt af van de duur van de diabetes, de leeftijd van de patiënt en de glucose-, bloeddruk- en lipidenregulatie (zie ook richtlijntekst 1.2 en [15][16][34][35]).

## 5. Nefropathie

Een verminderde nierfunctie kan terminaal nierfalen veroorzaken, en is daarnaast een onafhankelijke risicofactor voor cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Ongeveer een derde tot de helft van de diabetespatiënten ontwikkelt albuminurie. Gemiddeld duurt het bij patiënten met nieuw ontdekte diabetes (zonder albuminurie) 19 jaar voordat er nierfunctieverlies ontstaat [Adler 2003].

De helft van de dialysepatiënten heeft diabetes als primaire diagnose. Het risico op het ontwikkelen van nierinsufficiëntie is hoger bij mensen die op jonge leeftijd diabetes krijgen, dan bij mensen die pas op hoge leeftijd diabetes krijgen [Grauw 2009]. Een van de eerste tekenen van nierschade door welke oorzaak dan ook, is de verhoging van albumine uitscheiding in de urine. De metingen van de albumine/creatinine-ratio in de urine zijn goede screeningsinstrumenten, maar de uitslag kan verstoord zijn door (onder andere) koorts, urineweginfectie en ontregelde diabetes [NHG CNS 2018]. Periodieke (minimaal jaarlijkse) berekening van de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) als maat voor de nierfunctie is noodzakelijk. Indien er reeds sprake is van microvasculaire schade en een striktere behandeling van de bloeddruk goed verdragen wordt, kan bij volwassenen jonger dan 70 jaar een streefwaarde van ≤ 130 mmHg worden gehanteerd om verdere microvasculaire schade te voorkomen [NHG CVRM 2019] (zie ook [34][35]).

- **Albuminurie**
  Bij aanwezigheid van albuminurie is vroegtijdige behandeling aangewezen, ook al zijn de waarden nog laag [NIV 2020] [NHG CNS 2018]. Een goede glucoseregulatie en een goede bloeddrukcontrole met een RAS-remmer leiden tot een vermindering van de kans op nefropathie, waarbij de voorkeur uitgaat naar een ACE-remmer als antihypertensivum (zie ook [35][36]) [Cheng 2014]. Ook bij normotensie (SBD < 130 mmHg) en verhoogde albuminurie dient het gebruik van RAS-remmers overwogen te worden [NIV 2020]. Diabetespatiënten met albuminurie volgens het 'hoog risicoprofiel' = (eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m2 met ACR > 30 mg/mmol of eGFR 45-59 ml/min/1,73 m2 met ACR > 3 mg/mmol) komen in aanmerking voor het gebruik van een SGLT-2-remmer [61], indien het HbA1c > 53 mmol/mol is en er geen contra-indicaties zijn. Stoppen met roken en gewichtsreductie hebben een gunstige invloed, zowel wat betreft preventie als vertraging van de achteruitgang van de nierfunctie [NIV 2020] [NHG DM2 2021].

  Omdat de mate van vermindering van albumineverlies in de urine een voorspellende waarde heeft voor het beschermende effect van de RAS-remmer, moet zo hoog mogelijk worden gedoseerd. Echter, als de nierfunctie slechter is, moet met een lagere dosis worden begonnen. Indien bijwerkingen passend bij hypotensie optreden, wordt gezocht naar de maximale dosering die verdragen wordt. Ophogen geschiedt aan de hand van het beloop van serumcreatinine en serumkalium. Bij starten van een RAS-remmer moet voor en binnen drie weken na de start serumcreatinine en serumkalium worden gemeten, en binnen een week opnieuw de nierfunctie [NHG CVRM 2019]. Bij mensen met diabetes kan, mede door het gebruik van RAS-remmers, eerder hyperkaliëmie ontstaan [Grauw 2009]. Het gelijktijdig gebruik van zowel een ACE-remmer als een angiotensine-II-receptor-antagonist wordt ontraden [NIV 2020] [NHG CVRM 2019] (zie [37]).

  Naast het gebruik van RAS-remmers lijkt het beperken van de zoutinname zinvol bij behandeling van albuminurie [NHG CNS 2018, NIV 2020]. In een Nederlands onderzoek werd – in een op lisinopril (40 mg/dag) ingestelde groep van 45 diabetespatiënten – het effect van beperkte zoutinname (= 3 gram NaCl/dag) op albuminurie vergeleken met het effect van het toevoegen van hydrochloorthiazide. Uit de resultaten bleek dat na 4 tot 6 weken zowel een zoutarm dieet als hydrochloorthiazide de albuminurie significant verminderde (uitgangswaarde albuminurie 711 mg/dag; na zoutarm dieet: 393 mg/dag, 95% BI: 258-599 mg, p=0,00002; na hydrochloorthiazide: 434 mg/dag, 95% BI: 306-618 mg, p=0,0003). Het effect van beide interventies was vergelijkbaar en de albuminurie daalde nog meer bij combinatie van beide interventies (306 mg, 95% BI: 203-462, p<0,0001), maar de combinatie werd ook geassocieerd met een reversibele afname van de creatinineklaring en het vaker optreden van orthostatische hypotensie [Kwakernaak 2014].

- **Afname glomerulaire filtratiesnelheid**
  Een verminderde nierfunctie kan gepaard gaan met een afname in de klaring van geneesmiddelen en hun actieve metabolieten, indien het geneesmiddel renaal geklaard wordt. Dit kan leiden tot cumulatie van het geneesmiddel en tot een langere werkingsduur (halfwaardetijd) of zelfs tot toxische waarden [V&VN 2011].

  Diabetespatiënten met een verminderde filtratiefunctie volgens het 'hoog risicoprofiel' (= eGFR 45-59 ml/min/1,73 m2 met ACR > 3 mg/mmol of eGFR 10-44 ml/min/1,73 m2) komen in aanmerking voor het gebruik van een SGLT-2-remmer, indien het HbA1c > 53 mmol/mol is en er geen contra-indicaties zijn. Het gebruik van een SGLT-2-remmer mag gestart worden indien de eGFR > 30 ml/min is.

Veelal treedt na het starten van de SGLT-2-remmer een daling van de eGFR op. Als de eGFR daalt tot < 30 ml/min tijdens gebruik van de SGLT-2-remmer wordt geadviseerd om deze te continueren en pas te staken bij de start van nierfunctievervanging [NHG DM2 2021]. Zie voor details [61].

Over het algemeen hoeft bij een (geleidelijke) afname van de nierfunctie het gebruik van een RAS-remmer zelden gestopt te worden. Echter, bij een verminderd intravasculair volume (dehydratie, braken, diarree, koorts, overmatig diureticagebruik) lopen gebruikers van RAS-remmers een verhoogd risico op acuut nierfalen. Gebruikers van SGLT-2-remmers lopen onder deze omstandigheden het risico op een ketoacidose, en metforminegebruikers lopen een verhoogd risico op lactaatacidose. Het is daarom belangrijk om patiënten met chronische nierschade op te dragen het gebruik van diuretica, metformine en/of SGLT-2-remmers tijdelijk te staken en de dosering van RAS-remmers te halveren bij – risico op – vasculaire ondervulling (braken, diarree, koorts). Bij hartfalen als comorbiditeit dient de dosering van diuretica gehalveerd te worden in plaats van gestaakt [NHG CNS 2018] [NHG HF 2021] [Grauw 2009] [57][23][38] [61]. Risicogroepen voor acuut nierfalen zijn ouderen (> 70 jaar), mensen met hartfalen en/of (mensen met) een verminderde nierfunctie. Alarmsignalen van acuut nierfalen kunnen onder andere een verminderde urinesecretie of zwellingen van benen of voeten zijn [FDA 2016]. Er kan ook sprake zijn van acute nierschade bij een snelle creatininestijging: meer dan 25 micromol/l binnen 48 uur of meer dan 50% binnen een week [NHG CNS 2018].

(Chronisch) NSAID-gebruik kan bij gelijktijdige RAAS-demping via ACE-remmer, AII-antagonist of renine-antagonist – zeker als ook al sprake is van hartfalen en/of een verminderde nierfunctie – leiden tot een zodanige verlaging van de glomerulaire perfusiedruk, dat de nierfunctie snel (verder) achteruit gaat, soms leidend tot oligurie (verminderde uitscheiding van urine) of zelfs anurie (het uitblijven van urinevorming). Deze situaties dienen vermeden te worden [61] [Health Base 2022] [KB 2023].

- **Dialyse**

  Diabetespatiënten die hemo- of peritoneaal dialyse (gaan) krijgen, dienen met een aantal aspecten rekening te houden:
  - De HbA1c-uitslag is bij dialysepatiënten minder betrouwbaar (*).
  - De streefwaarde van het HbA1c is van individuele én dialysegerelateerde factoren afhankelijk (**) [15].
  - Zelfcontrole van de bloedglucose op dialyse en niet-dialysedagen is een belangrijk instrument om inzicht te verkrijgen in de glykemische regulatie, omdat het HbA1c minder betrouwbaar is. Tevens is zelfcontrole een belangrijk hulpmiddel bij hypo-unawareness [7][47][54].
  - Hyperglykemie kan – door toename van het dorstgevoel – een belemmering zijn voor de therapietrouw aan vochtbeperking.
  - Het risico op hypoglykemie is groter en kan ernstiger verlopen, doordat tijdens dialyse glucose uit het bloed wordt verwijderd. Het risico op asymptomatische hypoglykemie lijkt het grootst te zijn in de eerste 24 uur na dialyse [47].
  - Bloedglucoseverlagende medicatie (oraal en insuline) kan mede de oorzaak zijn van hypoglykemie, onder andere door een verminderde klaring van het geneesmiddel en door het effect van de dialyse (***) [47].
  - De start van en wisselingen binnen de peritoneale dialyse kunnen verandering in de insulinebehoefte geven.
  - Bij peritoneale dialyse bestaat het risico op het meten van foutief verhoogde glucosewaarden bij gebruik van bepaalde ambulante glucosemeters in combinatie met icodextrine (****) [53] [V&VN 2011].

(*) Bij diabetespatiënten met dialyse als nierfunctievervangende therapie zijn er verschillende factoren van invloed op de uitslag van de HbA1c-meting, waardoor deze minder betrouwbaar wordt. Een verhoging van het HbA1c kan veroorzaakt worden door hemoglobinopathieën, ijzerdeficiëntie, hypertriglyceridemie en – afhankelijk van de analysetechniek – door uremie of hyperbilirubinemie. Een verlaging van het HbA1c kan veroorzaakt worden door anemie, laag hematocriet, hemoglobinopathieën met een vermindering van de HbA1c-concentratie, starten met erythropoëtine, recente bloedtransfusie of – afhankelijk van de analysetechniek – hoge dosering van vitamine C/E. Over het algemeen blijken de HbA1c-waarden bij dialysepatiënten lager uit te vallen en is de uitkomst dus een onderschatting van de werkelijke regulatie. Dit geldt zeker voor situaties waarin sprake is van een laag hematocriet of behandeling met hoge doseringen erythropoëtine [V&VN 2011] [15].

(**) Er zijn individuele factoren die invloed hebben op de streefwaarde van het HbA1c bij dialysepatiënten. Bij een goede levensverwachting, een adequate zelfregulatie of een transplantatie in de toekomst, kan gestreefd worden naar een HbA1c-waarde < 53 mmol/mol (bij diabetespatiënten jonger dan 70 jaar). Bij een – voorgeschiedenis van – ernstige hypoglykemie en hypo-unawareness, bij een verlaagde levensverwachting (en dus geen optie om te transplanteren), een hoge leeftijd, meerdere complicaties of ernstige comorbiditeit, is een minder strikte streefwaarde (HbA1c-waarden 53-58 mmol/mol) gewenst. Een te hoge HbA1c-waarde is ongewenst: er zijn associaties dat de overlevingsduur van dialysepatiënten met diabetes en een HbA1c > 64 mmol/mol korter is dan van patiënten met een HbA1c onder de 64 mmol/mol [V&VN 2011] [15].

(***) Aangezien bloedsuikerverlagende medicatie (oraal en insuline) bij dialysepatiënten een verhoogd risico kan geven op hypoglykemieën [47], valt het te overwegen om – in overleg met de medische behandelaar – preventief de dosis te reduceren bij de start van hemodialyse en bij verdere afname van de nierfunctie (vooral bij afname van de restdiurese).Na start van hemodialyse kan de insulinebehoefte van DM2-patiënten soms zo ver afnemen dat lage doseringen van orale medicatie of insuline geheel kunnen worden gestaakt. Dit fenomeen heet 'Burnt Out Diabetes' en blijkt voor te komen bij ongeveer 30% van de dialysepatiënten met diabetes type 2 en diabetische nefropathie als oorzaak van nierfalen. De achterliggende pathofysiologie is multifactorieel [V&VN 2011].

(****) Bij peritoneaal dialyse bestaat het risico op foutief verhoogde uitkomsten van zelfcontrole indien icodextrine wordt gebruikt als dialysaat. De icodextrine die via de lymfeafvoer uit de peritoneale holte naar de bloedbaan lekt, wordt namelijk gemetaboliseerd tot onder andere maltose, maltotriose en maltotetraose. Deze metabolieten kunnen door sommige ambulante bloedglucosemeters als glucose gemeten worden, wat vervolgens een overschatting van de werkelijke waarde tot gevolg heeft. Het risico op deze foutief verhoogde waarden bestaat bij de glucosemeters die voor de glucosebepaling gebruikmaken van het enzym glucosedehydrogenase. Wanneer vervolgens op basis van de (foutieve) metingen de medicatie wordt opgehoogd bestaat het risico op ernstige hypoglykemieën. Tevens bestaat het risico dat patiënten, door de foutieve waarde, werkelijke hypoglykemieën niet herkennen. Dit kan leiden tot ernstige of zeer diepe hypoglykemie door het niet (tijdig) nemen van maatregelen. Het is derhalve belangrijk om bij de start of overgang naar peritoneale dialyse met icodextrine te controleren of de patiënt een geschikte glucosemeter gebruikt. In de bijsluiter van de teststrips van de betreffende glucosemeter staat vermeld of de meter voor deze therapievorm geschikt is [V&VN 2011]. Zie voor keuze bloedglucosemeters [53].

**Conclusies:**

- Diabetespatiënten met nierschade volgens het 'hoog risicoprofiel' van de NHG-Standaard, komen in aanmerking voor behandeling met een SGLT-2-remmer indien het HbA1c > 53 mmol/mol is en er geen contra-indicaties zijn.
- Bij aanwezigheid van albuminurie is bij diabetespatiënten behandeling met een RAS-remmer geïndiceerd, ook bij normotensie.
- De combinatie van een ACE-remmer en een Angiotensine-II-remmer wordt ontraden bij (diabetische) nefropathie.
- Zoutbeperking en/of gebruik van hydrochloorthiazide – naast gebruik van een RAS-remmer – heeft toegevoegde waarde bij de behandeling van albuminurie.
- Staak (tijdelijk) het gebruik van RAS-remmers, diuretica, SGLT-2-remmers en/of metformine bij diabetespatiënten met chronische nierschade, indien er risico is op vasculaire ondervulling (braken, diarree, koorts).
- Wees terughoudend met NSAID-gebruik bij gelijktijdig gebruik van RAS- of renineremmers, met name bij nierfunctievermindering en/of hartfalen.
- Leg – indien bekend – vast welke diabetespatiënten dialyse krijgen, omdat dit invloed kan hebben op de betrouwbaarheid van HbA1c-waarden, individuele streefwaarden, het risico op hypoglykemieën, de dosering van medicatie en de keuze van de bloedsuikermeter.

## 6. Retinopathie

Op het moment van de diagnose DM2 kan er al sprake zijn van retinopathie (veelal nog zonder visusklachten). Met name bij mensen die lang onbehandelde diabetes hebben en bij een HbA1c > 86 mmol/mol is er een grote kans op retinopathie. Een snelle verbetering van de diabetesregulatie kan soms leiden tot het manifest worden van retinopathie of een (tijdelijke) toename van de ernst ervan. Bij een ernstige retinopathie kan een snelle verbetering van de glucoseregulatie leiden tot glasvochtbloedingen. De prevalentie van diabetische retinopathie is 14% bij DM2. Het is belangrijk dat retinopathie op tijd wordt vastgesteld en behandeld, om slechtziendheid en blindheid zoveel mogelijk te voorkomen. Daarom wordt aanbevolen om mensen met diabetes periodiek te onderzoeken met een fundusfoto of -scopie. Bij mensen met DM2 dient dit onderzoek binnen drie maanden na het stellen van de diagnose te gebeuren. Zolang er geen retinopathie is aangetoond en er geen risicofactoren zijn, moet de screening na maximaal 2 jaar herhaald worden. Als er tweemaal achtereen geen zichtbare retinopathie is, wordt het screeningsinterval verlengd van 2 naar 3 jaar. Risicofactoren zijn: ongunstige glykemische instelling, hypertensie, diabetesduur langer dan 10 jaar, abdominale obesitas, negroïde of Hindoestaanse afkomst, dyslipidemie, albuminurie. Bij problemen met zien, zwangerschap of het gebruik van antistollingsmiddelen zijn tussentijdse controles nodig [NHG DM 2 2021] [NIV 2017]. Zie ook [48].

## 7. Autonome neuropathie

Bij autonome neuropathie zijn de zenuwen betrokken die het hart, maag-darmkanaal, urogenitale organen en zweetklieren innerveren. Afhankelijk van welk type zenuwvezels beschadigd zijn, kan autonome neuropathie leiden tot: snelle hartslag in rust, stille myocardischaemie, orthostatische hypotensie, gestoorde inspanningstolerantie, dreigend hartinfarct, verlengd QT-interval, slikklachten, verminderde maagontlediging, obstipatie, diarree, incontinentie, blaasfunctiestoornissen, erectiestoornissen, verminderde vaginale lubricatie, anhidrosis, droge huid, warmte-intolerantie, gustatory sweating, hypoglykemie unawareness [Freeman 2005, NHG DM2 2021]. Geschat wordt dat de mortaliteit bij cardiovasculaire neuropathie 27-56% bedraagt over een periode van 5 tot 10 jaar. Blaasfunctiestoornissen komen naar schatting bij de helft van alle diabetespatiënten voor.

Erectiestoornis kan het eerste symptoom zijn van diabetische autonome neuropathie en komt bij 30-75% van de mannen met diabetes voor. Diabetische gastroparese, misselijkheid, postprandiaal overgeven en verlies van eetlust komt bij ongeveer de helft van de diabetespatiënten voor. Verstopping komt bij 60% van de diabetespatiënten voor. Diarree, afwisselend met obstipatie, komt ook voor, vooral bij diabetes type 1. Het verminderd vermogen om te zweten kan zich langzamerhand over het gehele lichaam uitbreiden en in ernstige gevallen tot algehele anhidrosis leiden. Daarnaast komt ook hyperhidrosis voor, met name in het gezicht, nek, schouders en borst, vaak als compensatie voor de aangetaste gebieden waar de zweetklieren niet meer functioneren [Freeman 2005].

## 8. Perifere neuropathie en diabetische voet

Neuropathie als complicatie van diabetes kan in de perifere gevoelszenuwen en in de motorische zenuwen ontstaan. Slechte glykemische regulering, diabetesduur, hyperlipidemie, (micro)albuminurie en obesitas zijn geassocieerd met het ontwikkelen van neuropathie. Tot ongeveer 50% van de diabetespatiënten kampt met perifere neuropathie. Naar schatting heeft ongeveer 15% van de diabetespatiënten perifere neuropathische pijn [NHG DM2 2021].

Door diabetes kunnen de bloedvaten en de zenuwen in de benen en de voeten beschadigen. Dit geeft vermindering van het gevoel waardoor kleine beschadigingen van de huid, zoals wondjes of drukpunten door slechtpassend schoeisel, minder snel of niet worden opgemerkt. Als gevolg hiervan kunnen ulceraties ontstaan die moeilijk genezen. Een wondje aan de voeten dat ontstaat ten gevolge van diabetes, wordt ook wel een diabetisch voetulcus genoemd. Diabetische voetulcera ontstaan meestal door een combinatie van risicofactoren. De belangrijkste hiervan zijn neuropathie, perifeer arterieel vaatlijden (PAV), standsafwijkingen van de voeten en slechtpassende schoenen. De definitie van de diabetische voet is: ‘Een verscheidenheid van voetafwijkingen die ontstaan door neuropathie, macroangiopathie, limited joint mobility en metabole stoornissen, die meestal in combinatie voorkomen bij patiënten met diabetes mellitus’ [NHG DM2 2021] [RL DV 2020]. De prevalentie van ulceratieve en infectieuze voetproblemen is 3% van de mensen met DM2. In Nederland betekent het dat ongeveer 15.000 patiënten een diabetisch voetprobleem hebben. Men schat dat 25% van alle diabetespatiënten op den duur een voetprobleem ontwikkelt. Van hen ondergaat 1 op de 15 een voetamputatie. De vijfjaarsoverleving na een amputatie van onder- of bovenbeen is minder dan 30% [Kooy 2010a]. Het risico op voetulcera wordt bepaald met de diabetische voet risico classificatie (Sims), dat varieert van laag (Sims 0) tot sterk verhoogd risico (Sims 3). Bij laag risico is jaarlijkse controle van de voeten voldoende, bij sterk verhoogd risico is eens per 1-3 maanden controle gewenst.

Om voetproblemen te voorkomen en op te sporen, krijgen diabetespatiënten het advies regelmatig hun voeten te (laten) inspecteren en goedpassend schoeisel en sokken zonder dikke naden te dragen. Zodra er een wond, blaar, eeltplek, ontsteking of voetschimmel ontstaat, dienen zij de arts te raadplegen. Mensen die een SGLT-2-remmer (gaan) gebruiken dienen hier extra alert op te zijn, zeker indien in het verleden reeds sprake is geweest van een voetulcus. Het gebruik van SGLT-2-remmers wordt ontraden indien er sprake is van een actief voetulcus. Bij patiënten met drukplekken of overmatige eeltvorming op de voet, bij standsafwijkingen van de voet of bij een abnormaal brede voet, zal de arts doorverwijzen naar podotherapeut, revalidatiearts of orthopedisch chirurg [NHG DM2 2021] [61].

## 9. Macrovasculaire schade

Het risico op hart- en vaatziekten (HVZ) en de prevalentie en incidentie ervan zijn bij DM2 sterk verhoogd. HVZzijn de meest voorkomende comorbiditeiten bij DM2. Als bij mensen met diabetes een infarct optreedt, dan is dat vaker een groot infarct met meer kans op complicaties en overlijden dan bij mensen zonder diabetes. Ook de kans op een CVA is beduidend hoger [NHG DM2 2021]. Uit een grote meta-analyse van 102 prospectieve onderzoeken onder 698.782 mensen bleek dat diabetes het risico op een groot aantal HVZ verdubbelt, ongeacht de aanwezigheid van andere risicofactoren. Voor coronaire HVZ was het Hazard Ratio (HR) 2,00 (95% BI: 1,83-2,19) evenals voor herseninfarcten en sterfte door vasculaire oorzaken. De HR's voor hart- en vaatziekten bleken hoger te zijn voor vrouwen dan voor mannen en hoger voor 40 tot 59-jarigen dan voor 70-plussers [Sarwar 2010]. Dat het risico op een beroerte bij diabetes afhankelijk is van het geslacht, wordt ook geconcludeerd uit de resultaten van een meta-analyse onder 775.385 patiënten. Hieruit blijkt dat het relatief risico op beroerte voor vrouwen met diabetes 2,28 (95% BI: 1,93-2,69) en 1,83 (95% BI: 1,60-2,08) voor mannen bedraagt. Voor vrouwen ten opzichte van mannen bedraagt het risico 1,27 (1,10-1,46), wat betekent dat het risico bij vrouwen 27% hoger ligt vergeleken met mannen met diabetes [Peter 2014].

Er zijn verschillen tussen type 2 diabetespatiënten uit etnische minderheidsgroepen en uit de autochtone bevolking in het vóórkomen van cardiovasculaire complicaties. Vooral bij Hindoestanen worden vaker cardiovasculaire complicaties gevonden dan bij autochtone patiënten met DM2; ook is er bij deze groep een beduidend hogere kans op het optreden van eindstadium nierfalen, waarvoor dialyse noodzakelijk is. HVZ komen vaker voor onder Turken dan onder autochtone Nederlanders; dit geldt niet voor Marokkanen [NHG DM2 2021].

Vanwege het verhoogde risico op hart- en vaatziekten is de behandeling van diabetes mellitus type 2 multifactorieel. De behandeling richt zich niet alleen op afname van de hyperglykemie – wat daarbij het risico op micro- en waarschijnlijk ook macrovasculaire complicaties reduceert – maar ook op de aanpak van andere cardiovasculaire risicofactoren. Extra aandacht is nodig ter bescherming van de nieren, omdat zowel een verminderde nierfunctie als albuminurie het risico op cardiovasculaire morbiditeit, eindstadium nierfalen en mortaliteit verhoogt. De kans hierop wordt groter naarmate de nierfunctie verder afneemt en/ of de albuminurie toeneemt (zie ook [5]). De NHG-Standaard Diabetes is in 2021 aangepast voor de populatie diabetespatiënten met een zeer hoog risico op HVZ. Voor niet-kwetsbare patiënten met een levensverwachting > 5 jaar en eGFR > 10 ml/min/1,73 m2 met een zeer hoog risico op HVZ geldt een afwijkend medicamenteus stappenplan. Dit stappenplan is naast behandeling van de bestaande hyperglykemie ook gericht op verlaging van het risico op HVZ en/ of progressie van de chronische nierschade dan wel hartfalen. SGLT-2-remmers, metformine en GLP-1-agonisten vormen de basis van de medicamenteuze behandeling bij deze groep. Zie modules 1A, 1B en 1C [NHG DM2 2021] [27][61]. Zie voor de preventie en behandeling van macrovasculaire schade de modules 1 en 2 en [16][34][35][36][37].

## 10. Cognitieve achteruitgang

Diabetes is geassocieerd met cognitieve disfunctie. Diverse onderzoeken suggereren dat door micro-angiopathie bij diabetespatiënten sprake kan zijn van een versnelde cognitieve achteruitgang en concentratie- en geheugenproblemen. Bij het merendeel van de patiënten blijkt er echter nauwelijks sprake te zijn van een klinisch relevante achteruitgang in cognitieve functies.

De achteruitgang van cognitieve functies is in het algemeen niet sterker dan bij mensen zonder diabetes; wel is de kans op de ziekte van Alzheimer duidelijk verhoogd. Duidelijk waarneembare achteruitgang komt voornamelijk voor bij patiënten ouder dan 65 jaar, die ook andere vasculaire comorbiditeit hebben [NHG DM2 2021] [Biesels 2007]. Roken blijkt ook een belangrijke voorspeller van vertraagde informatieverwerking. Tevens hebben mensen, die op jonge leeftijd diabetes krijgen, en diabetespatiënten met retinopathie of een andere microvasculaire complicatie een verhoogd risico. Veelvuldig ernstige hypoglykemieën worden geassocieerd met een verhoogd risico op dementie. Het is niet duidelijk of intensivering van de glykemische regulatie cognitieve achteruitgang kan voorkomen [NHG DM2 2021].

## 11. Depressie

Mensen met diabetes type 2 hebben in vergelijking met mensen zonder diabetes twee keer zo vaak last van depressie. Het risico op een depressie is groter voor vrouwen dan voor mannen. Het tegelijk vóórkomen van diabetes en een depressie verhoogt de kans op een slechte regulering van de bloedsuikers, bloeddruk en cholesterolwaarden, en vermindert de kwaliteit van leven. Omgekeerd blijken mensen met depressie, of depressieve symptomen in het verleden, een verhoogd risico op DM2 te hebben. Gewichtstoename ten gevolge van het gebruik van psychotrope medicatie kan hieraan een bijdrage leveren. Het risico op diabetes van mensen met depressie is naar schatting verhoogd met 20 tot 50% [NHG DM2 2021] [RIVM 2007].

## 12. Kanker

De prevalentie van kanker is hoger onder diabetespatiënten dan in de algemene bevolking [NHG DM2 2021]. Verschillende studies tonen een verband aan tussen DM2 en het optreden van bepaalde vormen van kanker. Het onderliggende mechanisme van deze associatie tussen kanker en diabetes is nog niet geheel duidelijk. Een mogelijke verklaring hiervoor is hyperinsulinemie. Insuline is een potente groeifactor die celproliferatie en carcinogenese stimuleert, ofwel direct ofwel via IGF-1 (Insulineachtige Groei Factor-1).

Hyperglykemie kan ook een mogelijke verklaring voor carcinogenese zijn: hoge bloedsuikers kunnen direct en indirect effect hebben op proliferatie van kankercellen. Daarnaast kan chronische inflammatie als een risicofactor voor carcinogenese beschouwd worden [Xu 2014]. Er zijn tevens talloze factoren die zowel – het risico op – diabetes als kanker bevorderen, zoals dieetpatronen, obesitas, insulineresistentie en alcoholisme. Obesitas is op zichzelf een risicofactor voor maligniteit (en wordt bevorderd door hyperinsulinemie). De tijdsrelatie kan ook een factor zijn: DM2 patiënten die een insulinebehandeling krijgen, hebben vaak al langer diabetes dan de patiënten die alleen orale middelen krijgen. Met al deze factoren dient rekening gehouden te worden bij het leggen van causale verbanden tussen diabetes en kanker en de effecten van bloedsuikerverlagende medicatie.

- Soorten kanker bij diabetes

  In een prospectief onderzoek werd gekeken naar gegevens van ruim 191.000 mensen met DM2 en ruim 251.000 mensen zonder diabetes. Geen van hen had aan het begin van het onderzoek kanker (gehad). Er werd gekeken hoeveel van hen in de loop van 4 jaar kanker kregen. Mensen met DM2 bleken een bijna 2 keer zo grote kans te hebben op het krijgen van dikke darmkanker en blaaskanker. Voor het krijgen van lever- en huidkanker was deze kans 1,5 keer zo groot en voor alvleesklierkanker ruim 3 keer zo groot. In de loop van 4 jaar kregen in totaal 813 mensen met diabetes een van deze vormen van kanker. Bij mensen zonder diabetes waren dat 352 mensen [Ulcickas Yood 2008].

  In een meta-analyse (35 cohortonderzoeken) werd voor zowel vrouwen als mannen met diabetes een verhoogd risico op pancreascarcinoom gevonden (RR 1,94; 95%-BI 1,66-2,27), onafhankelijk van geografie, geslacht, onderzoeksopzet, alcoholconsumptie, BMI en rookstatus [Ben 2011].

  In een groot prospectief cohortonderzoek in de USA werden tussen 1982 en 2008 ruim 1.053.831 volwassenen gevolgd, die bij aanvang van de studie geen kanker hadden. De gemiddelde follow-up was 26 jaar. Vrouwen met diabetes hadden een verhoogd risico op overlijden door lever- (RR=1,4; 95% BI: 1,05-1,86), pancreas- (RR=1,31; 95% BI: 1,14-1,51), endometrium- (RR=1,33; 95% BI: 1,08-1,65), colon- (RR= 1,18; 95% BI: 1,04-1,33) en borstkanker (RR=1,16; 95% BI: 1,03-1,29). Mannen met diabetes hadden een hoger risico op overlijden door borst- (RR=4,20; 95% BI: 2,20-8,04), lever- (RR= 2,26; 95% BI: 1,89-2,70), mondholte en farynx- (RR= 1,44; 95% BI: 1,07-1,94), pancreas- (RR=1,40; 95% BI: 1,23-1,59), blaas- (1,22; 95% BI: 1,01-1,47) en colonkanker (RR=1,15; 95% BI: 1,03-1,29) en een lager risico op prostaatcarcinoom (RR=0,88; 95% BI: 0,79-0,97) [Campbell 2012].

  Uit een meta-analyse van observationele studies werd het risico op kanker onderzocht bij mensen met en zonder diabetes. Er werd bij diabetespatiënten een substantieel verhoogd risico voor leverkanker (RR=2,1) en voor pancreaskanker (RR=2,2) gevonden. Een bescheiden verhoogd risico werd bij deze groep gevonden voor ovarium- (RR=1,2), borst- (RR=1,1), cervix- (RR=1,3), endometrium- (RR=1,4), nier- (RR=1,4), blaaskanker (RR=1,1) en verscheidene kankers van de tractus digestivus (RR=1,1-1,5). De bevindingen waren gelijk voor mannen en vrouwen [Starup-Linde 2013].

- Bloedsuikerverlagende medicatie en het risico op kanker

  Metformine

  Er zijn aanwijzingen dat metformine het risico op (sterfte door) kanker verlaagt [NHG DM2 2021].
  In een prospectief onderzoek onder patiënten van huisartsen in Duitsland is gekeken naar het kankerrisico en diabetesmedicatie. Hierbij werd gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, HbA1c, rookgewoonten en BMI. Patiënten die metformine gebruikten, hadden een risico op kanker dat vergelijkbaar was met mensen zonder diabetes. Terwijl gebruikers van andere orale bloedsuikerverlagende middelen een tweemaal verhoogd risico op kanker hadden. Vergeleken met mensen zonder diabetes hadden diabetespatiënten die insuline gebruikten een twee- tot viermaal groter risico om aan kanker te overlijden (2,6% vs. 1,2%) [Bauer 2010].
  Ook andere onderzoeken tonen bij diabetespatiënten een preventief effect van metformine op kanker aan [Baur 2010] [Landman 2010] [Libby 2009], in één studie bleek vooral langdurig gebruik (meer dan 5 jaar) effectief [Bodmer 2010].

In een systematische review en meta-analyse (210.892 patiënten in 10 onderzoeken (2 RCT's, 6 cohortonderzoeken, 2 patiëntcontroleonderzoeken) werden 11.117 (5,3%) gevallen van incidente kanker gevonden. Het risico op kanker onder metforminegebruikers was significant lager dan onder niet-metforminegebruikers: gepoolde RR 0,66 (95%-BI 0,49-0,88) voor sterfte door kanker, 0,67 (0,53-0,85) voor incidentie alle kankers, 0,68 (0,53-0,88) voor colorectale kanker, 0,20 (0,07-0,59) voor hepatocellulaire kanker en 0,67 (0,45-0,99) voor longkanker [Noto 2012].

Een andere meta-analyse onderschrijft de positieve invloed van metformine bij diabetespatiënten met kanker. Uit de analyse van 20 publicaties (n=13.008) bleek dat metformine in vergelijking met andere glucoseverlagende medicatie een relatief voordeel gaf op zowel de totale overleving (HR=0,66; 95% BI: 0,55-0,79) als op de kankerspecifieke overleving (HR=0,62; 95% BI: 0,46-0,84) bij mensen met diabetes. Deze associatie hield stand bij onderscheid van subgroepen op kankertype en regio/land [Yin 2013].

Echter, een systematische review (11 RCT's met 398 kankers gedurende 51.681 persoonsjaren) kon bovengenoemde associaties niet bevestigen. Relatieve risico's voor kanker bij personen met metforminemedicatie, vergeleken met elke andere behandeling, bedroegen: 1,02 (95%-BI 0,82-1,26) in alle onderzoeken, 0,98 (95%-BI 0,77-1,23) in een subgroepanalyse van active-comparator trials en 1,36 (95%-BI 0,74-2,49) in een subgroepanalyse van placebo/usual care vergelijkende onderzoeken [Stevens 2012].

Het mogelijke positieve effect van metformine bij kanker zou kunnen berusten op twee mechanismes. Enerzijds het vermogen om AMPK te activeren en zo de gluconeogenese in de lever te voorkomen en glucose-opname in de spieren te stimuleren (= insuline-onafhankelijk). Anderzijds de potentie om de mTOR activiteit (= insulineafhankelijk) negatief te reguleren. Dit mTOR eiwit is een proteïnekinase, die celgroei, celproliferatie, celmotiliteit, celoverleving, eiwitsynthese en transcriptie reguleert [Miranda 2014], (zie ook [23]).

### Sulfonylureumderivaten

Een meta-analyse heeft het risico op maligniteiten tijdens gebruik van SUD's onderzocht (18 studies met SUD's). Data van cohortstudies associëren het gebruik van SUD's met een verhoogd risico op kanker (RR=1,55; 95% BI: 1,48-1,63), maar data van RCT's en case-control studies konden geen significant effect aantonen [Thakkar 2013]. Deze conflicterende uitkomsten kunnen deels veroorzaakt worden doordat in sommige studies vergeleken werd met het gebruik van metformine. Tevens wordt er weinig aandacht besteed aan de mogelijke verschillen tussen de diverse sulfonylureumderivaten. Er zijn aanwijzingen dat het risico op kanker verschilt tussen de verschillende sulfonylureumderivaten, maar het bewijs daarvoor is nog onvoldoende om klinische besluitvorming op te baseren [Hendriks 2019].

Dit bevestigt de noodzaak van grootschalig langer durende RCT's met SUD's die de relatie met kanker onderzoeken, alvorens definitieve conclusies kunnen worden getrokken (zie ook [24]).

### Pioglitazon

Pioglitazon lijkt het risico op blaaskanker enigszins te verhogen in vergelijking tot placebo of andere bloedglucoseverlagende middelen [NHG DM2 2021]. In de PROactive trial (Prospective Pioglitazon Clinical Trial in Macrovascular Events) waren er meer casussen van blaaskanker in de pioglitazon dan in de placebogroep (14 versus 5) [Dormandy 2009]. In een interimanalyse van een 10 jaar lopende observationele studie onder diabetespatiënten, was er geen associatie tussen blaaskanker na gemiddeld 2 jaar gebruik van pioglitazon. Daarentegen was er wel een significant verhoogd risico op blaaskanker bij de diabetespatiënten die het langst blootgesteld waren aan pioglitazon en degenen met de hoogste cumulatieve dosis [US FDA 2010b] [Lewis 2011]. Deze bevindingen werden bevestigd in een Franse studie: het risico op blaaskanker bij gebruik van pioglitazon was verhoogd bij een hogere cumulatieve dosis en langduriger blootstelling (> 24 maanden, HR=1,36; 95% BI: 1,04-1,79) [Neumann 2012]. Ook meta-analyses van cohortstudies vonden een verhoogd risico op blaaskanker [Colmers 2012] [Bosetti 2013] (zie ook [25]).

### DPP-4-remmers en GLP-1-agonisten

Volgens de NHG-Standaard lijken GLP-1-receptoragonisten niet tot een toename van tumoren te leiden in vergelijking tot placebo of andere bloedglucoseverlagende middelen, al is dit niet uit te sluiten. Het is onzeker of er een klinisch relevant verschil is in optreden van pancreas- of schildkliercarcinomen tussen GLP-1-receptoragonisten en andere bloedglucoseverlagende medicatie of placebo [NHG DM2 2021].

In een nested case-control analyse, verschenen in 2023, werden alle gevallen van schildklierkanker bij mensen met DM2 onderzocht, die vastgelegd waren via het Franse nationale gezondheidsverzekerings systeem (SNDS). In totaal werden 2.562 patiënten met schildklierkanker geïncludeerd en gematched met 45.184 controles (met vergelijkbare leeftijd, geslacht en diabetesduur). Het gebruik van een GLP-1-agonisten gedurende 1 tot 3 jaar werd geassocieerd met een verhoogd risico op alle vormen van schilklierkanker (adjusted HR=1,58, 95%BI: 1,27-1,95) en op medullair schildklierkanker (aHR=1,78, 95% BI: 1,04-3,05). De conclusie van deze analyse was dat er een verhoogd risico op schilklierkanker is bij gebruik van GLP-1-agonisten, met name na 1 tot 3 jaar behandeling [Bezin 2023].

Er zijn enkele jaren geleden meldingen verschenen dat het gebruik van GLP-1-agonisten en DPP-4-remmers een verhoogd risico op pancreaskanker zou kunnen geven [Elashoff 2011] [Halfdanarson 2013] [Cohen 2013] [Cohen 2013b] [Butler 2013] [Egan 2013] [Egan 2014] [FDA 2013].

Om het risico op pancreaskanker te bepalen werden in een retrospectieve cohortstudie diabetespatiënten (n=182.428) met minstens 1 oraal bloedglucoseverlagend middel gematcht met controlepatiënten zonder diabetes. De gemiddelde follow up duur was 4,1 jaar en het aantal incretine gebruikers (GLP-1 en DPP-4) was 28.370. Er werd geen associatie gevonden tussen incretinegebruik en het ontstaan van pancreaskanker; volgens de onderzoekers geeft de afwezigheid van de relatie met de gebruikersduur geen steun aan een causale relatie. Desalniettemin is een langere follow-up duur en een langere blootstelling aan incretines nodig om de relatie tussen incretinegebruik en het risico op pancreaskanker verder te onderzoeken [Knapen 2016].

In de EXAMINE-trial waren er geen significante verschillen tussen de alogliptine- en placebogroep met betrekking tot de incidentie van kanker, en waren er geen meldingen van pancreaskanker [White 2013]. In de TECOS waren er zelfs minder meldingen van pancreaskanker in de sitagliptinegroep dan in de placebogroep (9 events=0,1% resp. 14 events=0,2%), maar dit verschil was niet significant [Green 2015]. In de SAVOR-TIMI 53

trial waren er geen signalen van een verhoogd risico op pancreaskanker bij de saxagliptinegroep in vergelijking met de placebogroep [Scirica 2013]. In de drie cardiovasculaire uitkomst trials met betrekking tot GLP-1-agonisten (ELIXA, LEADER, SUSTAIN) traden pancreascarcinomen zeer weinig op in zowel de onderzoeks- als de controlepopulatie. Derhalve blijft het onzeker of er een klinisch relevant verschil is in pancreascarcinomen tussen GLP-1-agonisten en placebo [Pfeffer 2015] [Marso 2016a] [Marso 2016b]. Een meta-analyse onderzocht de gevallen van pancreaskanker die gerapporteerd werden in CVOT's met GLP-1-agonisten of DPP-4-remmers. Er werd noch voor de GLP-1-agonisten, noch voor de DPP-4 remmers een associatie gevonden voor een significant verhoogd of gereduceerd risico op pancreaskanker [Abd El Aziz 2020].

### SGLT-2-remmers

In een studie in Taiwan is de incidentie van kanker onderzocht tussen patiënten met diabetes die - tussen 2016 en 2019 - wel of geen SGLT-2-remmer gebruikten. Het aantal gebruikers in de niet-SGLT-2 cohort was 325.989 en in de SGLT-2 cohort 325.990. De patiënten die SGLT-2-remmers kregen hadden een significant lager risico op het ontwikkelen van kanker dan de patiënten die geen SGLT-2-remmer kregen (adjusted HR=0,79, 95%BI: 0,76-0,83). De onderzoekers concludeerden dat het gebruik van SGLT-2-remmers een lager risico geeft op het ontwikkelen van kanker [Hu 2023]. Een meta-analyse van RCT's uit 2022 geeft eveneens aan dat het gebruik van SGLT-2 remmers significant geassocieerd is met een overall verminderd risico op kanker vergeleken met placebo (RR=0,35, 95%BI: 0,33-0,37, p=0,00) [Benedetti 2022]. Zie [61].

### Insulines

Volgens de NHG-Standaard is het onzeker of insuline leidt tot een toename in sterfte, cardiovasculaire aandoeningen en kanker in vergelijking tot placebo of andere bloedglucose verlagende middelen [NHG DM2 2021]. Het NHG voerde een systematische literatuurzoekactie naar SR's, RCT's en observationeel onderzoek in november 2017. De gepoolde resultaten van twaalf RCT's (n = 3934) met een follow-upduur van 16 tot 84 weken lieten geen klinisch relevant verschil zien in kankerincidentie tussen de insuline- en de controlegroepen (RR 1,00; 95%-BI 0,88 tot 1,13; kwaliteit van bewijs laag). De gepoolde resultaten van 22 cohortonderzoeken (n = 4,2 miljoen) met een follow-upduur van 1,5 tot 34 jaar kwamen hiermee overeen (RR 1,11; 95%-BI 1,04 tot 1,20; kwaliteit van bewijs zeer laag). De gepoolde resultaten van 33 patiënt-controleonderzoeken (n = 246.308) lieten een verhoogd risico op kanker zien (OR 1,40; 95%-BI 1,12 tot 1,75), maar omdat de kwaliteit van dit bewijs zeer laag was, is hier veel onzekerheid over.

In een observationele retrospectie"e st'die werden 6.484 mensen met DM2, die uiteindelijk insulinemonotherapie kregen, gevolgd voor mediaan 3,3 jaar. De incidentie van kanker was 382 gevallen. De adjusted HR in relatie tot toename van 1 eenheid insuline was 1,35 voor kanker (95%BI: 1,04-1,75). Het doel van deze studie was om te evalueren of er een associatie was tussen blootstelling en (onder andere) incidentie van kanker, bij mensen met DM2 en insulinemonotherapie. De onderzoekers concludeerden dat er een associatie was tussen toenemende dosering van exogene insuline en een toename van de incidentie van kanker bij DM2 [Holden 2015]. Zie ook [29].

**Conclusies:**

- De prevalentie van kanker is hoger onder diabetespatiënten dan in de algemene bevolking.
- Bepaalde vormen van kanker (zoals pancreas- en leverkanker) komen meer voor onder mensen met diabetes dan in de algemene bevolking.
- Het gebruik van metformine wordt geassocieerd met een lager risico op kanker in vergelijking met de andere bloedsuikerverlagende middelen.
- Het gebruik van GLP-1-receptoragonisten lijkt niet tot een toename van tumoren te leiden in vergelijking tot placebo of andere bloedglucoseverlagende middelen, al is dit niet uit te sluiten.
- Het is onzeker of er een klinisch relevant verschil is in optreden van pancreas- of schildkliercarcinomen tussen GLP-1-receptoragonisten en andere bloedglucoseverlagende medicatie of placebo.
- Het gebruik van een SGLT-2-remmer wordt geassocieerd met een lager risico op kanker in vergelijking met placebo.
- Het gebruik van pioglitazon wordt geassocieerd met een verhoogd risico op blaaskanker.
- Het is onzeker of insuline de kans op kanker verhoogt, en of de hoogte van de dosering hierbij een rol speelt.

## 13. Kengetallen diabetes mellitus

De cijfers over prevalentie en incidentie van diabetes mellitus zijn afkomstig van www.volksgezondheidenzorg.info (https://www.vzinfo.nl/diabetes-mellitus dd. 09-08-2022). De schattingen zijn gebaseerd op de Nivel-zorgregistraties eerste lijn. In 2020 waren er naar schatting 41.500 nieuwe diagnoses van diabetes bij de huisarts, was de jaarprevalentie van diabetes 1.145.500 mensen en overleden ongeveer 2.800 mensen met als onderliggende oorzaak diabetes (CBS- doodsoorzakenstatistieken). Het aantal nieuwe diagnoses lijkt in het COVID-19-jaar 2020 te zijn afgenomen ten opzichte van het jaar 2019. Het is niet te achterhalen of diabetes mellitus daadwerkelijk minder voorkwam in 2020 of dat de huisartsenpraktijk minder voor deze aandoening werd bezocht. Op basis van uitsluitend demografische ontwikkelingen zal het absoluut aantal gevallen van diabetes mellitus (jaarprevalentie) in de periode 2018-2040 naar verwachting met 30% stijgen [volksgezondheid 2020].

### Trend diagnose en prevalentie

In de jaren negentig bleek dat ongeveer de helft van de mensen met diabetes niet gediagnosticeerd was. Uit het bevolkingsonderzoek NL de maat (2009/2010) komt naar voren dat dit percentage inmiddels op 25% ligt. Mede door vroegtijdige herkenning is het aantal diabetespatiënten tussen 1990 en 2007 sterk gestegen: het aantal mannen met diabetes verdubbelde en het aantal vrouwen met diabetes steeg met 40%. De stijging was het grootst in de periode tussen 2000 en 2007. Andere verklaringen voor deze grote stijging zijn vergrijzing van de bevolking en toename van het aantal mensen met overgewicht, bewegingsarmoede en toegenomen alertheid van zorgverleners. Opvallend is dat vervolgens in de periode 2011-2020 het aantal door de huisarts nieuw gediagnosticeerde gevallen van diabetes mellitus is gedaald, voor zowel mannen als vrouwen. De jaarprevalentie is in deze periode ook gedaald: voor mannen met 5% en voor vrouwen met 13%. Deze trend is gecorrigeerd voor veranderingen in de omvang en leeftijdsopbouw van de bevolking(standaardisatie). Nederland is niet het enige land waar het aantal nieuwe gevallen van diabetes aan het dalen is of lijkt te dalen. Ook in andere landen, met name landen met hoge inkomens, is sinds 2006 sprake van een stabiel aantal nieuwe gevallen, of van een afname van het aantal nieuwe gediagnosticeerde gevallen van diabetes. Mogelijk heeft een extra focus op diabetes ertoe geleid dat mensen met diabetes (iets) eerder worden opgespoord en dat mensen als patiënt geregistreerd worden die nog niet eerder zijn opgespoord. Een (tijdelijke) toename van het aantal (nieuwe) geregistreerde van diabetes kan hiervan het gevolg geweest zijn. De aandacht voor diverse

diabetespreventieprogramma's in de afgelopen jaren kan de oorzaak zijn dat mensen hun gedrag hebben aangepast, waardoor ze niet of later als patiënt met diabetes gediagnosticeerd zijn/worden. Dit kan mogelijk verklaren dat de incidentie en prevalentie van diabetes afnemen.

Het per jaar geschatte en ongecorrigeerde aantal mensen met diabetes mellitus dat bekend was bij de huisarts is voor mannen daarentegen juist toegenomen van 536.500 in 2011 naar 609.000 in 2020. Voor vrouwen is dit aantal minder sterk toegenomen: van 534.200 in 2011 naar 536.500 in 2020 [Volksgezondheid 2020].

### Prevalentie onder bepaalde bevolkingsgroepen

Diabetes komt onder bepaalde migrante bevolkingsgroepen meer voor dan bij autochtone Nederlanders, zoals bij mensen met een Turkse, Marokkaanse of Surinaamse achtergrond. In 2004 was in Amsterdam de prevalentie van diabetes bij Turkse Nederlanders 5,6%, Marokkaanse Nederlanders 8,0%, Surinaamse Nederlanders 10% en autochtone Nederlanders 3,1%. Met name onder oudere personen van Hindoestaans-Nederlandse afkomst is de prevalentie van diabetes hoog: 37% bij een leeftijd > 60 jaar [NHG DM2 2021] [46].

Diabetes komt in alle leeftijdsgroepen, en zowel bij mannen als bij vrouwen, relatief meer voor bij laagopgeleiden dan bij hoogopgeleiden [volksgezondheid 2020]. De prevalentie van zwangerschapsdiabetes is de afgelopen jaren toegenomen en wordt wereldwijd geschat op 2 tot 9% [Getahun 2008] [King 1998]. De exacte prevalentie van zwangerschapsdiabetes in Nederland is niet bekend, maar wordt geschat op 2 tot 5% [van Leeuwen 2011].

### Zorg bij nieuwe patiënten met DM2

In 2022 is een rapport van het Nivel verschenen dat beschrijft hoe de zorg van de huisarts en diëtist verloopt bij nieuwe patiënten met DM2. Daarbij is gekeken of mensen met DM2 binnen een jaar na de diagnose bloedglucoseverlagende medicatie krijgen voorgeschreven en in hoeverre daarin verschillen zijn tussen verschillende groepen mensen met DM2. Uit dit onderzoek, uitgevoerd met behulp van gegevens van Nivel Zorgregistraties Eerste Lijn, blijkt dat de helft van de mensen met DM2 het eerste jaar na de diagnose geen diabetesmedicatie voorgeschreven krijgt. Uit interviews met zorgverleners blijkt dat de zorgverleners waar mogelijk eerst starten met begeleiding om de leefstijl aan te passen. Dit is in lijn met richtlijnen zoals de NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2. Het percentage patiënten dat binnen een jaar start met medicatie is niet lager wanneer ze naast de huisarts ook door de diëtist worden behandeld. Wel blijkt dat patiënten bij de diëtist vaker een ernstig verhoogde BMI en/of een hoge bloedglucose hebben. Het is goed mogelijk dat juist patiënten met een hoog risico op complicaties vaker door een diëtist wordt begeleid, waardoor een nog eerdere start van medicatie kan worden voorkomen. De patiënten die wel starten met medicatie, doen dat gemiddeld zeven weken na de diagnose. Factoren zoals bloedglucosewaarde en BMI lijken van invloed op het starten van medicatie. Mensen met een ernstig hoge glucosewaarde krijgen eerder medicatie dan mensen met een matig verhoogde glucosewaarde. Ook krijgen mensen met een normale BMI eerder medicatie dan mensen met een verhoogde BMI. Verder blijkt dat mannen eerder starten met medicatie en dat vrouwen vaker naast de huisarts ook de diëtist consulteren. In het algemeen starten jongeren eerder met medicatie, maar bij de groep die ook door de diëtist wordt behandeld blijkt juist dat jongeren iets later starten met medicatie. Dat leeftijd en geslacht mogelijk van invloed zijn op de behandeling van patiënten met diabetes, wordt door de verschillende zorgverleners herkend. Onduidelijk is waarom mannen eerder medicatie krijgen en vrouwen vaker een diëtist consulteren. De onderzoekers bevelen verder onderzoek aan naar dit man-vrouw verschil [Nivel 2022].

### Zorguitgaven

In 2019 bedroegen de geraamde zorguitgaven voor diabetes mellitus 1.308 miljoen euro. Het betreft hierbij de zorg voor zowel diabetes type 1 en type 2 (inclusief diabetische complicaties). Dit maakte 1,4% uit van de totale uitgaven voor de gezondheidszorg in Nederland. Van de kosten voor diabetes mellitus werd 44% (574 miljoen euro) uitgegeven aan genees- en hulpmiddelen, 35% (463 miljoen euro) aan eerstelijnszorg, 15% (201 miljoen euro) aan ziekenhuiszorg en 6% aan overige zaken. In de 'Kosten van ziektenstudie' zijn de uitgaven die voortvloeien uit de behandeling van complicaties van diabetes mellitus ten dele meegenomen. De berekende 1,3 miljard euro is daarom de ondergrens voor de uitgaven aan diabetes mellitus. Er is geen goed zicht op de exacte uitgaven voortvloeiend uit de complicaties, doordat deze vaak onder andere diagnoses geregistreerd zijn [volksgezondheid 2020].

## 14. Kengetallen diabetes in de apotheek

De gegevens over het gebruik van bloedglucoseverlagende geneesmiddelen zijn afkomstig van het jaaroverzicht 'data en feiten' van de Stichting Farmaceutische Kengetallen (SFK).

### 2020

Uit gegevens van openbare apotheken in Nederland blijkt dat in 2020 aan 830.000 mensen diabetesmedicatie is verstrekt, een stijging van 0,7% ten opzichte van het jaar 2019. De bijbehorende geneesmiddelkosten namen toe met 15 miljoen euro, een stijging van ruim 6%. Van deze 830.000 mensen gebruikte 14% uitsluitend een insuline, 66% gebruikte alleen non-insuline bloedglucoseverlagende middelen en 20% gebruikte middelen uit beide groepen. In 2020 kregen 662.000 mensen een verstrekking van metformine, al dan niet in een vaste combinatie met een ander diabetesmiddel: dat is ruim 90% van alle non-insuline gebruikers. Dit komt overeen met gemiddeld 330 metforminegebruikers per openbare apotheek.
In 2020 waren er 308.000 gebruikers van sulfonylureumderivaten, 57.000 gebruikers van DPP-4-remmers, 42.000 gebruikers van GLP-1-agonisten en 24.000 gebruikers van SGLT-2-remmers. De groep GLP-1-agonisten kende in 2020 de grootste groei met een toename van 14.000 gebruikers ten opzichte van 2019 en als gevolg daarvan een toename van de geneesmiddelkosten met € 15 miljoen [SFK 2021].

### 2021

In 2021 ontvingen 850.000 mensen ten minste één verstrekking van diabetesmedicatie in een openbare apotheek, 2% meer dan in 2020. Openbare apotheken verstrekten in 2021 aan 740.000 mensen een non-insuline antidiabeticum, 190.000 mensen gebruiken zowel non-insuline antidiabetica als insuline(s). Metformine, al dan niet in een vaste combinatie met een ander diabetesmiddel, werd in 2021 door 670.000 mensen gebruikt (2% meer dan een jaar eerder). De meeste patiënten gebruiken metformine. De geneesmiddelkosten van metformine stegen in 2021 met 20% terwijl het aantal gebruikers slechts beperkt toenam. Deze kostenstijging werd vooral veroorzaakt door prijsverhogingen van een aantal producten met metformine. De herziening van de NHG-Standaard Diabetes Mellitus type 2 (november 2021) zorgde voor een oplopend aantal starters met de duurdere SGLT-2-remmers in de laatste maanden van 2021 ten opzichte van daarvoor. Het aantal gebruikers van SGLT-2-remmers verdubbelde in 2021 tot ruim 40.000 en bij de GLP-1-agonisten nam dit toe met bijna 40% tot 58.000. De geneesmiddelkosten bij de SGLT-2-remmers namen toe met 36% tot € 13 miljoen, bij de GLP-1-agonisten nam dit toe met 20% tot € 55 miljoen. De totale geneesmiddelkosten voor non-insuline antidiabetica namen toe tot € 113 miljoen, een stijging van bijna 20%. Per 1 januari 2022 waren er 1.996 openbare apotheken in Nederland gevestigd [SFK 2022].

**2022**

Openbare apotheken verstrekten in 2022 aan 910.000 mensen diabetesmedicatie. Hiervan gebruikte 13% uitsluitend insuline, 68% alleen een non-insuline antidiabeticum en 19% diabetesmedicatie uit beide groepen. Het aantal gebruikers van SGLT-2-remmers nam in 2022 toe van bijna 45.000 naar 120.000 (+165%) en bij de GLP-1-agonisten nam dit toe van ruim 58.000 naar 84.000 (+ 43%). Dit resulteerde in een toename van de geneesmiddelkosten. Deze toename is voor € 24 miljoen toe te schrijven aan de SGLT-2-remmers en voor € 22 miljoen aan de GLP-1 agonisten. In totaal waren de kosten voor diabetesmiddelen bijna € 300 miljoen in 2022: een stijging van ruim 19% ten opzichte van het jaar 2021. Per 1 januari 2023 waren er 1.975 openbare apotheken in Nederland gevestigd [SFK 2023].

## 15. Glucoseverlaging en streefwaarde HbA1c en TIR

HbA1c is de afkorting van geglyceerd hemoglobine. Het ontstaat doordat glucose zich in het bloed bindt aan hemoglobine in rode bloedcellen. Dit proces is onomkeerbaar. Stijgt de concentratie glucose in het bloed, dan wordt er meer HbA1c gevormd.

Omdat rode bloedcellen een levensduur van gemiddeld twee tot drie maanden hebben, geeft de hoeveelheid HbA1c een beeld van de gemiddelde bloedglucoseconcentratie over de afgelopen acht tot twaalf weken. Het geregeld meten van HbA1c geeft een indruk of de behandeling van diabetes optimaal verloopt.

In 2010 is de eenheid waarin HbA1c wordt uitgedrukt veranderd. De reden daarvoor is een wereldwijde harmonisatie. In plaats van het percentage (versuikerd Hb) is de eenheid mmol/mol. De omrekenfactor van % naar mmol/mol is als volgt: HbA1c-waarde in mmol/mol = (10,93 x HbA1c-waarde in %) – 23,5.
Of omgekeerd: HbA1c-waarde in % = (0,0915 x HbA1c-waarde in mmol/mol) + 2,15.
Ook zijn er diverse omrekentabellen beschikbaar (online of via apps).

Een andere maat voor de glucoseregulatie is de ‘time-in-range’ ofwel TIR, die bij continue glucosemeting bepaald kan worden. De TIR geeft aan hoeveel tijd de bloedglucosewaarden binnen bepaalde grenzen verkeren. De time-below-range (TBR) is de tijd dat het bloedglucosegehalte onder een bepaalde waarde komt, de time-above-range (TAR) is de tijd dat het bloedglucosegehalte boven een bepaalde waarde komt.

De TIR en het HbA1c hangen samen, maar geven allebei iets anders aan. Het HbA1c geeft een indicatie van het gemiddelde bloedglucosegehalte in de voorliggende 2 tot 3 maanden, maar zegt niets over de schommelingen. Als het HbA1c te hoog is, is de TIR zeker te laag en moet de behandeling verbeteren. Als het HbA1c goed is, biedt TIR mogelijkheden om inzicht te krijgen in bloedglucoseschommelingen en deze aan te pakken [Battelino 2019]. Voor beide parameters gelden verschillende streefwaarden.

- **Streefwaarden HbA1c en TIR**
  Een normale waarde van het HbA1c voor mensen zonder diabetes is 20 tot 42 mmol/mol. Voor mensen met diabetes type 2 is de individuele streefwaarde afhankelijk van de intensiteit van de diabetesbehandeling, de leeftijd en de diabetesduur en varieert van ≤ 53 tot ≤ 64 mmol/mol (zie module 1) [NHG DM2 2021]. Bij het bepalen van de individuele streefwaarde dienen tevens de aanwezige comorbiditeit en (de ernst van) de complicaties, alsmede de wens van de patiënt met het oog op de haalbaarheid meegenomen te worden.

Er is internationale consensus over de TIR, waarbij andere grenzen gelden voor ouderen en hoog risicopatiënten met DM2. Voor volwassenen met DM2 wordt gestreefd naar meer dan 70% TIR, waarbij 5% of minder TBR en 25% of minder TAR (zie module 1) [Battelino 2019].

- **Streefwaarden bij ouderen**
  In Nederland wordt voor ouderen (> 70 jaar) ten aanzien van het HbA1c een variabel streefdoel tussen de 53 en 64 mmol/mol geadviseerd: een belangrijke reden voor keuze van een hogere streefwaarde, is dat bij ouderen de consequenties van een hypoglykemie vaak ernstiger zijn vanwege een verminderd contra-regulatiesysteem (zie ook [47]). Het optreden van hypoglykemieën dient bij ouderen zoveel mogelijk te worden vermeden. Tevens dient bij het vaststellen van de individuele streefwaarde (bij ouderen) rekening gehouden te worden met polyfarmacie, comorbiditeit, verminderde cognitie, toedienings-/innameproblemen, bijwerkingen, en leeftijdgerelateerde farmacokinetische en farmacodynamische veranderingen.

  Bij kwetsbare ouderen en mensen met een korte levensverwachting (< 5 jaar) wordt zelfs geadviseerd de streefwaarde los te laten en alleen de symptomen van hyper- en hypoglykemie te behandelen: een HbA1c tot 69 mmol/mol wordt acceptabel geacht. Bij kwetsbare ouderen wordt tevens aanbevolen om een HbA1c ondergrens van 58 mmol/mol te hanteren [NHG DM2 2021] [KD BG 2020] [Verenso 2011] [Du 2014] [Thompson 2014]. Belangrijk is om te bedenken dat vasculaire schade niet alleen door een verstoord glucosemetabolisme (en het voortschrijden van de leeftijd) wordt beïnvloed, maar ook door de bloeddruk- en lipidenregulatie (zie ook [16] [34][35]]). Ten aanzien van time-in-range wordt bij ouderen gestreefd naar tenminste 50% TIR, waarbij minder dan 1% TBR en minder dan 50% TAR (zie module 1) [Battelino 2019].

- **Glucoseverlaging en (micro- en macro)vasculaire complicaties**
  Het intensief behandelen van hyperglykemie, direct na de diagnosestelling van diabetes, heeft een langdurig positief effect op zowel micro- als macrovasculaire complicaties. Dit blijkt uit het UKPDS-postinterventie onderzoek: indien direct na de diagnosestelling tot 10 jaar daarna wordt gestreefd naar een HbA1c ≤ 53 mmol/mol, blijft het verlaagde risico op micro- en macrovasculaire complicaties minstens 20 tot 25 jaar behouden [UKPDS 1998a] [Holman 2008a].

  Indien diabetes langer bestaat (meerdere jaren) lijkt het effect van intensieve glucoseverlaging op micro- en macrovasculaire complicaties en sterfte minder duidelijk te zijn.

  In de onderzoekspopulatie van de Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) was de gemiddelde diabetesduur 11,5 jaar en had 40% reeds een cardiovasculaire gebeurtenis gehad. Er werden 1.791 diabetespatiënten (gem. leeftijd 60,4 jaar) onderzocht waarbij de bloedglucoseregulatie niet optimaal was: het doel was intensieve glucoseregulatie te vergelijken met minder intensieve behandeling. In de intensieve groep was zes maanden na de start van de studie het HbA1c gemiddeld 52 mmol/mol en in de controlegroep 68 mmol/mol. Er bleek na 5,6 jaar geen significant verschil tussen de groepen wat betreft micro- en macrovasculaire complicaties en sterfte, met uitzondering van progressie van albuminurie [Duckworth 2009]. In een nadere analyse van deze studie wordt geconcludeerd dat de duur van de diabetes van invloed is op het effect van de glucoseverlaging: bij een diabetesduur korter dan 15 jaar kan intensieve glucoseverlaging het aantal cardiovasculaire gebeurtenissen verlagen, maar bij een duur langer dan 15 jaar kan juist het risico verhoogd worden [Duckworth 2011].

Bij de ADVANCE (Action in diabetes and vascular disease) studie werden 11.140 diabetes type 2 patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico (reeds doorgemaakte hart- en vaatziekte of minimaal 1 andere risicofactor) onderzocht. De gemiddelde leeftijd was 58 (±9) jaar, de diabetesduur 8 (±6) jaar en de gemiddelde behandelduur was 5 jaar. De populatie werd onderverdeeld in een intensieve en een controlegroep. De groep die intensief werd behandeld, bereikte een gemiddelde HbA1c van 48 mmol/mol, de controlegroep een HbA1c van 56 mmol/mol. Er werd geen verschil in macrovasculaire complicaties en sterfte gevonden tussen beide groepen, maar de intensieve groep had 24% minder microvasculaire complicaties, met name minder microalbuminurie [Patel 2008].

In het ACCORD-onderzoek (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) werd onderzocht of een zeer lage streefwaarde van HbA1c, namelijk minder dan 42 mmol/mol, het risico op macro- en microvasculaire complicaties nog meer kon verminderen [Ismael-Beigi 2010]. De gemiddelde diabetesduur was 10 jaar, de gemiddelde leeftijd 62,2 jaar en baseline HbA1c was 65 mmol/mol. In dit onderzoek werden 5.128 patiënten met DM2 intensief behandeld (streefwaarde HbA1c < 42 mmol/mol) en 5.123 patiënten vormden de standaardgroep (streefwaarde HbA1c 53-63 mmol/mol).

Gekeken werd in eerste instantie naar microvasculaire complicaties zoals nefropathie (uitkomstmaat dialyse of niertransplantatie, hoog serumcreatinine) en naar retinopathie. Macrovasculaire complicaties zoals cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit werden ook bijgehouden. Het onderzoek werd na 3,5 jaar voortijdig afgebroken toen duidelijk werd dat in de intensief behandelde groep de mortaliteit (alle oorzaken) 22% groter was dan in de standaardgroep. Ten tijde van het afbreken van de studie waren de HbA1c-waarden in de intensief behandelde groep gemiddeld 46 mmol/mol versus 56 mmol/mol in de standaardgroep. De oorzaak van de verhoogde mortaliteit is nog onduidelijk, maar hoge uitgangswaarden van glucosespiegels, aanwezigheid van neuropathie en het gebruik van acetylsalicylzuur lijken hierbij een rol te spelen. Mogelijk zijn dit risicofactoren (voor sterfte) bij intensieve glucoseverlaging. Daarentegen lijken de duur van diabetes, leeftijd en ernstige hypoglykemieën dit verschil in sterfte niet te kunnen verklaren [Calles-Escandon 2010]. Het onderzoek was te kort om significante verschillen aan te tonen in bepaalde samengestelde eindpunten met betrekking tot microvasculaire complicaties als nefropathie of retinopathie. ACCORD rapporteerde wel een verminderde kans op micro- en macroalbuminurie, vermindering van gezichtsscherpte en perifere neuropathie.

In een Cochrane review uit 2013 zijn alle RCT's (tot december 2012) onderzocht die gericht waren op intensieve (streefwaarde HbA1c 42-48 mmol/mol) versus conventionele (streefwaarde 53-64 mmol/mol) glykemische controle bij volwassenen met DM2. Er werden 28 trials geïncludeerd met 34.912 diabetespatiënten (waaronder de ADVANCE, ACCORD en VADT-trial). De conclusie van deze review is dat intensieve regulatie niet tot voordelen leidt wat betreft sterfte; dit geldt zowel voor overlijden aan hart- en vaatziekten, als voor overlijden aan alle oorzaken. Voordelen werden wel gezien met betrekking tot microvasculaire complicaties, maar alleen wanneer het risico op bias niet werd meegenomen. Tegelijkertijd leidde intensieve regulatie ook tot een hoger risico op ernstige bijwerkingen (zoals ernstige hypoglykemie) [Hemmingsen 2013].

- **Risico's hoge HbA1c-waarden**
  Tegenover de risico's van (zeer) lage HbA1c-waarden, lijken er ook grenzen te zijn aan hoogte van de HbA1c-waarden. In een retrospectieve cohortstudie werden van circa 48.000 Engelse patiënten met DM2 uit een groot huisartsenregister de medische gegevens verzameld over de periode 1986 - 2008 [Currie 2010]. Alle deelnemers waren 50 jaar of ouder. Deelnemers met een HbA1c van 58 mmol/mol hadden de kleinste kans op overlijden. Deelnemers met een lage HbA1c-waarde (46 mmol/mol) hadden gemiddeld 52% grotere kans op overlijden dan deelnemers met een HbA1c-waarde van 58 mmol/mol. Deelnemers met een hoge HbA1c-waarde van 91 mmol/mol hadden gemiddeld 79% meer kans om te overlijden dan deelnemers met een HbA1c-waarde van 58 mmol/mol. Uit twee observationele onderzoeken (uit Nederland en Amerika) blijkt eveneens dat er een verhoogd risico op sterfte is bij hoge HbA1c-waarden (> 75 mmol/mol) [Landman 2010b] [Huang 2011]. Voor dialysepatiënten (met DM2) zijn er associaties met een verhoogde mortaliteit bij een HbA1c > 64 mmol/mol (zie ook [5]).

**Conclusies**:
- Bij een nieuwe diabetespatiënt/korte diabetesduur is bewezen dat een strikte bloedglucoseregulatie (HbA1c ≤ 53 mmol/mol) gunstig is ten aanzien van micro- en macrovasculaire complicaties.
- Bij langer bestaande diabetes (> 10 jaar) lijken lage HbA1c-streefwaardes (42 - 48 mmol/mol) wel enig voordeel te geven op microvasculaire complicaties (met name ten aanzien van nefropathie), maar geen voordelen ten opzichte van sterfte en macrovasculaire complicaties (vergeleken met streefwaardes tussen de 53 - 64 mmol/mol)
- Een nadeel van lage HbA1c-waarden is het verhoogde risico op bijwerkingen, zoals ernstige hypoglykemieën. Dit is vooral bij ouderen ongewenst.
- Hoge HbA1c-waarden (> 64 mmol/mol) worden geassocieerd met een grotere kans op overlijden.
- In tegenstelling tot het HbA1c geeft de time-in-range (TIR) inzicht in de schommelingen van de glucosewaarden.

## 16. Lipidenverlaging bij diabetespatiënten

Diabetes wordt beschouwd als een ernstige cardiovasculaire risicofactor. Volwassenen en niet-kwetsbare ouderen (> 70 jaar) met diabetes, komen in aanmerking voor cholesterolverlaging indien hun LDL-waarden boven de gewenste streefwaarden uitkomen. Kwetsbare ouderen met bestaande hart- en vaatziekten komen alleen in aanmerking voor cholesterolverlagers als de levensverwachting voldoende lang is (> 5 jaar) en de LDL-waarde ≥ 2,6 mmol/l is (zie module 1 en [34]). Bij diabetespatiënten die voor behandeling met cholesterolverlagende medicatie in aanmerking komen, wordt geadviseerd eerst de gewenste procentuele daling van het LDL-cholesterol te bepalen. Indien deze daling < 40% is kan gestart worden met atorvastatine 10mg/dag, rosuvastatine 5mg/dag of simvastatine 40 mg/dag. Bij een gewenste LDL-daling van ≥ 40% adviseert de NHG-Standaard CVRM om te starten met atorvastatine 20 mg/dag of rosuvastatine 10 mg/dag. Pravastatine wordt alleen aangeraden indien gebruik van de eerdergenoemde statines niet in aanmerking komt, vanwege bijwerkingen of bij chronisch gebruik van CYP3A4-remmende of -inducerende middelen. Vanwege de relatief hoge kosten en de zwakkere lipidenverlaging wordt fluvastatine alleen aangeraden indien de andere statines niet worden verdragen. Het gebruik van rode gist rijst wordt afgeraden: dit bevat lovastatine. Geadviseerd wordt om iedere 3 maanden het LDL-cholesterol te controleren totdat de streefwaarde bereikt is. Indien de streefwaarde bereikt is en de statine goed wordt verdragen, is het niet nodig om jaarlijks het LDL-cholesterol te controleren, maar alleen op indicatie. Bij bijwerkingen wordt aanbevolen het gebruik te staken en de klachten na 4 weken te evalueren. Bij een verband van de klachten met het gebruik van de statine (direct verdwijnen

van de klachten na stoppen statine) wordt geadviseerd te herstarten in de hoogste dosering die de patiënt nog wel verdraagt (doseer eventueel om de dag) of over te stappen op een andere statine. Bij het niet bereiken van de streefwaarde, wordt aanbevolen om de dosering van de statine te verhogen tot maximaal of over te stappen op een sterker werkende statine. Eventueel kan worden overwogen om ezetimibe toe te voegen indien de LDL-streefwaarden niet behaald worden met statines. Bij een triglyceridengehalte > 10 mmol/l, ondanks adequate statinetherapie, kan toevoeging van fibraten geïndiceerd zijn ter preventie van pancreatitis. Bij het onvoldoende bereiken van de LDL-streefwaarde kan, na verwijzing naar de internist of cardioloog, eventueel een humaan monoklonaal antilichaam (PCSK9-antilichaam) injectie toegevoegd worden aan de behandeling [NHG CVRM 2019] [34]. Zie tevens module 2.

Bij personen ouder dan 70 jaar worden kwetsbare en niet-kwetsbare (=vitale) ouderen onderscheiden.
Bij kwetsbare ouderen met diabetes zónder bestaande hart- en vaatziekten of bij mensen een geschatte geringe resterende levensverwachting, adviseert de NHG-Standaard om lipidenverlagende medicatie (actief) te staken of niet te starten. Bij kwetsbare ouderen mét bestaande hart- en vaatziekten kan het stoppen van lipidenverlagende medicatie overwogen worden. In het bijzonder bij het optreden van een mogelijke bijwerking of bij een geschatte geringe resterende levensverwachting. Bij niet-kwetsbare ouderen met hart- en vaatziekten kan bij onoverkomelijke bijwerkingen van de lipidenverlagende medicatie overwogen worden om deze te staken [NHG CVRM 2019] [KD lip 2020] [34].

- **Effect statines op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit**
  In een meta-analyse van 14 RCT's onder in totaal 18.686 patiënten met diabetes, waarvan 1.466 met DM1 en 17.220 met DM2, is het effect van een cholesterolverlagende behandeling (met statines) gedurende 4,3 jaar onderzocht. Uitkomstmaten waren mortaliteit (alle oorzaken), vasculaire en niet-vasculaire sterfte en cardiovasculaire morbiditeit. De controlegroep werd gevormd door 71.370 mensen zonder diabetes. Er werden 3.247 cardiovasculaire gebeurtenissen in de diabetesgroep gezien. Voor elke mmol/l daling van het LDL was er een reductie met 9% van de mortaliteit (alle oorzaken) in de diabetesgroep (RR 0,91; 95% BI: 0,82-1,01, p = 0,02), bij de niet-diabetes groep was dit 13% (0,89; 95% BI: 0,82-0,92, p < 0,00001). De reductie van mortaliteit bij diabetespatiënten bleek voort te komen uit een reductie van de vasculaire sterfte (0,87; 95% BI: 0,76-1,00, p = 0,008), terwijl er geen significant verschil was voor de niet-vasculaire sterfte (0,97; 95% BI: 0,82-1,16, p = 0,7). Voor wat betreft de cardiovasculaire morbiditeit was er een reductie van 21% per mmol/l verlaging van het LDL (0,79; 95% BI: 0,72-0,86, p < 0,0001) in de diabetesgroep en een even groot effect in de niet-diabetesgroep (0,79; 95% BI: 0,76-0,82, p < 0,0001). De conclusie luidt dat het gebruik van statines een reductie geeft van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij mensen met en zonder diabetes [CTT 2008].

  In eenvervolg analyse van de ACCORD trial, de ACCORD-LIPID trial, is het effect van de combinatie van fenofibraat + simvastatine (de intensieve LIPID groep) vergeleken met het effect van simvastatine + placebo (de standaard LIPID groep). Primaire uitkomsten waren cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocard infarct en niet-fataal CVA [Margolis 2014]. In de ACCORD studie werden 10.251 DM2 patiënten (40-79 jaar) met een hoog risico op hart- en vaatziekten geïncludeerd. De deelnemers werden gerandomiseerd op HbA1c-doelen < 42 mmol/mol (= intensieve glucoseverlaging) of 53-63 mmol/mol (= standaard) en vervolgens een tweede keer gerandomiseerd naar ofwel intensieve bloeddrukverlaging ofwel intensieve lipidenverlaging. Uit de resultaten van de LIPID trial bleek dat er geen verschil was tussen de verschillende groepen op de primaire uitkomsten. Het toevoegen van een fibraat aan statinetherapie bleek in deze studie geen meerwaarde op

te leveren. Het sterftecijfer bleek echter hoger in de groep die intensieve glucoseverlaging (i.c.m. standaard lipidenverlaging) kreeg dan in de groep die standaard glucoseverlaging (i.c.m. standaard lipidenverlaging) kreeg (HR=1,33; 95% BI: 1,02-1,74) [Margolis 2014] (zie ook [15]).

Het effect van standaard en intensieve statinetherapie bij de secundaire preventie van cardiovasculaire en cerebrale gebeurtenissen bij diabetespatiënten, is in een meta-analyse onderzocht. Er werden 5 trials (n= 4.351) geïncludeerd, waarbij standaarddosering statine vergeleken werd met placebo. Tevens werden 4 trials geïncludeerd (n=4.805) waarbij standaarddosering statine vergeleken werd met intensieve dosering statine. De deelnemers hadden diabetes en reeds manifeste hart- en vaatziekten. Uit de resultaten bleek dat behandeling met standaarddosering statine een significante risicoreductie van 15% gaf, in vergelijking met placebo, op cardiovasculaire en cerebrale gebeurtenissen (RR=0,85, 95% BI: 0,79-0,91). Intensieve dosering statine gaf, ten opzichte van standaarddosering, een additionele risicoreductie van 9% (RR=0,91, 95% BI: 0,84-0,98). De onderzoekers concluderen dat diabetespatiënten met reeds manifeste hart- en vaatziekten moeten worden behandeld met intensieve statinetherapie [Vries 2014].

Het effect van statinegebruik op het ontwikkelen van een CVA bij oudere diabetespatiënten (> 75 jaar) is onderzocht in een Japanse cohortstudie. Er werden 4.014 diabetespatiënten geïncludeerd, die reeds een ischemische hartziekte of CVA hadden doorgemaakt, met een gemiddelde follow up van 5,5 jaar. Bij patiënten die geen statine gebruikten, nam het risico op het ontwikkelen van een CVA toe met de leeftijd. De incidentie van CVA was daarentegen lager in de groep van de statinegebruikers, met name bij ouderen (> 75 jaar, HR= 0,51). Dit gold zowel voor de bestaande als de nieuwe statinegebruikers, en er was geen significant verschil tussen de statines [Hayashi 2014].

- Relatie tussen statinegebruik en het risico op diabetes
  Het gebruik van statines wordt geassocieerd met een verhoogd risico op het ontstaan van diabetes. In een Canadese cohortstudie in Ontario werden alle mensen – ouder dan 66 jaar – die tussen 1997 en 2010 gestart waren met een statine, maar bij aanvang geen diabetes hadden, beoordeeld. De primaire uitkomst was het ontstaan van diabetes. Het referentiegeneesmiddel was pravastatine. Ten opzichte van pravastatine was het risico op het ontstaan van diabetes verhoogd voor zowel atorvastatine (adjusted hazard ratio 1,22; 95% BI: 1,15-1,29), rosuvastatine (adjusted HR 1,18; 95% BI: 1,10-1,26) als simvastatine (adjusted HR 1,10; 95% BI: 1,04-1,17). Deze bevindingen waren consistent ongeacht of de statine voor primaire of secundaire preventie van HVZ werden gebruikt. Met andere woorden: wanneer 1.000 patiënten een jaar lang pravastatine gebruiken, krijgen 23 mensen de diagnose diabetes. Voor simvastatine, atorvastatine en rosuvastatine gaat het om 26, resp. 31 en 34 nieuwe diagnoses per 1000 patiënten. Een punt van kritiek op deze studie is dat de populatie die pravastatine kreeg, mogelijk minder ver was in de ontwikkeling van hun aandoening (diabetes) dan de populatie die – vanwege hun hoge lipidengehalte – meteen ator- of rosuvastatine behandeling kreeg [Carter 2013].

  Een meta-analyse van 17 RCT's (n=113.394) onderzocht eveneens het aantal nieuwe gevallen van diabetes onder statinegebruikers. De geïncludeerde studies vergeleken statines met placebo of ze vergeleken verschillende doseringen van statines met elkaar. Simvastatine bleef bij deze meta-analyse buiten beschouwing. Onder de verschillende statines werd pravastatine (40 mg/dag) geassocieerd met het laagste risico op nieuwe gevallen van diabetes: namelijk een extra risico van 7% ten opzichte van placebo (OR= 1.07, 95% BI: 0.86 - 1.30). Voor rosuvastatine (20 mg/dag) lag dit risico hoger (OR= 1.25, 95% BI: I 0.82 - 1.90) ten

opzichte van placebo. Het gebruik van atorvastatine (80 mg/dag) werd geassocieerd met 15% meer kans op diabetes dan placebo (OR= 1.15, 95% BI: 0.90 - 1.50). Ook bij lagere doseringen bleken deze risicoverschillen in stand te blijven. De auteurs concludeerden dat verschillende doseringen en types statines een verschillend risico geven op het ontstaan van diabetes. Maar deze associaties moeten nog worden bevestigd in head-to-head studies [Navarese 2013].

Een andere meta-analyse (8 cohortstudies, n=136.966) van nieuwe gebruikers van statines bevestigt voorgaande uitkomsten: statines met een hoge potentie vergroten het risico op het krijgen van diabetes in vergelijking met statines met een lagere potentie [Dormuth 2014]. Dit verhoogde risico wordt door Furaya (et al) in perspectief geplaatst. Uit hun meta-analyse (5 RCT's, intensieve statine dosering versus matige statine dosering) blijkt dat indien 237 patiënten gedurende 2 jaar intensief met statines worden behandeld, er 1 extra diagnose diabetes gesteld wordt in vergelijking met de standaard/matig gedoseerde statinegroep. Zij concluderen dat het risico op diabetes ten gevolge van statinegebruik gering is [Furuya 2014]. De overall consensus lijkt te zijn dat het voordeel van statines op (cardio)vasculaire eindpunten groter is dan het nadeel/risico op het ontwikkelen van diabetes [Jukema 2012] [Swerdlow 2014].

- Invloed statinegebruik op het HbA1c
  De invloed van het gebruik van statines op de glykemische instelling bij mensen die reeds diabetes hebben, is onderzocht in een meta-analyse (9 RCT's, n=9.696, gemiddelde follow up = 3,6 jaar). Het gebruik van statines werd geassocieerd met bescheiden toename 0,12% (= 1,3 mmol/mol) van het HbA1c, in vergelijking met de diabetespatiënten die geen statine kregen (95% BI: 0,4-2,2, p=0,003). De resultaten van deze meta-analyse zijn echter beperkt door het kleine aantal studies, data van slechts 3 statines en slechte rapportage van verwisseling van bloedsuikerverlagende medicatie [Erqou 2014].

**Conclusies:**

- Diabetes wordt beschouwd als een ernstige cardiovasculaire risicofactor.
- Volwassenen en niet-kwetsbare ouderen (> 70 jaar) met diabetes komen in aanmerking voor cholesterolverlaging, indien hun LDL-waarden boven de gewenste streefwaarden uitkomen. Dit geldt ook voor kwetsbare ouderen met bestaande hart- en vaatziekten én een voldoende lange levensverwachting.
- De keuze voor de cholesterolverlager hangt af van de gewenste LDL-daling, comedicatie en comorbiditeit zoals de nierfunctie.
- Bij kwetsbare ouderen (met diabetes) zónder bestaande HVZ wordt aanbevolen het gebruik van lipidenverlagende medicatie te staken of niet te starten. Dit geldt ook bij een geringgeschatte resterende levensverwachting.
- Het risico op het krijgen van diabetes ten gevolge van statinegebruik is gering. Er zijn associaties dat statines met een hoge potentie (zoals atorvastatine en rosuvastatine) een groter risico hierop geven dat statines met een lage potentie (zoals pravastatine en simvastatine).
- De overall consensus is dat het voordeel van statines op (cardio)vasculaire eindpunten groter is dan het nadeel/risico op het ontwikkelen van diabetes.

## 17. Effecten farmaceutische zorg diabetes

Belangrijke aanwijzing voor de lezer: deze noot stamt uit de richtlijnversie van 2019 en is niet gereviseerd bij de herziening van 2023.

Goed gebruik van medicatie is een voorwaarde voor een optimaal effect van de farmacotherapeutische behandeling. Welke rol de apotheker hierbij kan vervullen is in diverse onderzoeken in binnen- en buitenland nader bestudeerd.

- **Interventies door apothekers in buitenlandse setting**
  In Amerika bleken apothekerinterventies bij diabetespatiënten, binnen een samenwerkingsverband met meerdere zorgverleners, een verlagend effect te hebben op de HbA1c-waarden. De interventies betroffen een mix van verschillende benaderingen: zoals mondelinge instructies rondom leefwijze, zelfmanagement en farmacotherapie, ingeplande consultatiegesprekken en dosisaanpassingen [Armor 2010].

  Uit een andere review (=27 studies) bleek eveneens dat interventies van apothekers bij DM2-patiënten een reductie geven van het HbA1c. Tevens bleken apothekerinterventies een verbetering te geven van lipidenprofielen, cardiovasculaire uitkomsten en BMI's [Hassali 2015].

In een Canadese meta-analyse is onderzocht wat de invloed van apothekersinterventies is op cardiovasculaire risicofactoren bij diabetespatiënten. Er werden 15 RCT's geïncludeerd (n=9.111), waarbij in 8 studies de interventies exclusief door apothekers werden uitgevoerd en in 7 studies in samenwerking met ander zorgverleners (artsen, verpleging, diëtisten of fysiotherapeuten). De interventies van de apothekers bestonden uit medicatiemanagement, educatie, feedback naar artsen, het meten van cardiovasculaire risicofactoren of patiëntherinneringssystemen. In vergelijking met de gebruikelijke zorg, werd de zorg van de apothekers geassocieerd met een significante reductie van de systolische bloeddruk (12 studies met 1.894 patiënten; -6.2 mmHg [95% BI: -7.8 tot -4.6]); diastolische bloeddruk (9 studies met 1.496 patiënten; -4.5 mmHg [95% BI: -6.2 tot -2.8]); totaal cholesterol (8 studies met 1.280 patiënten; -15.2 mg/dL [95% BI: -24.7 tot -5.7]); LDL cholesterol (9 studies met 8.084 patiënten; -11.7 mg/dL [95% BI: -15.8 tot -7.6]) en BMI (5 studies met 751 patiënten; -0.9 kg/m(2) [95% BI: -1.7 tot -0.1]). De onderzoekers concludeerden dat interventies van apothekers kunnen bijdragen aan het verbeteren van belangrijke cardiovasculaire risicofactoren [Santschi 2012].

In België is in een RCT de effectiviteit van interventies door openbaar apothekers bij diabeteszorg onderzocht. Deze 6 maanden durende RCT werd uitgevoerd bij 66 openbare Belgische apotheken. De patiënten (n=135) kregen ofwel de gebruikelijk zorg in de apotheek, ofwel een voorgedefinieerde apothekersinterventie (n=153). De interventie richtte zich voornamelijk op correcte medicatie-inname, therapietrouw en promotie van een gezonde leefstijl. De primaire uitkomst was de glykemische controle, gemeten met nuchtere glucose en HbA1c. De interventie van de apotheker resulteerde in een significante reductie van het HbA1c: de grootste invloed op het HbA1c werd gezien als veranderingen in bloedglucoseverlagende farmacotherapie (dosering en/of soort middel), die door de arts geïnitieerd waren, ondersteund werden met farmaceutische zorg. Er werd ook geconstateerd dat diabeteseducatieprogramma resulteerde in een verbeterde zelfmanagement en betere kennis van diabetes. Na 18 maanden (na het beëindigen van de RCT) bleek echter het HbA1c niet significant te verschillen van de controlegroep.

De onderzoekers concludeerden dat apotheekinterventies een positief effect hebben, maar dat het onduidelijk is of en hoe lang deze verbeteringen standhouden [Mehuys 2011].

In Seattle hebben openbare apothekers 120 DM2-patiënten (gem. > 60 jaar) die te laat waren voor hun herhaalmedicatie (van orale diabetesmiddelen) telefonisch benaderd. Het doel was enerzijds te achterhalen welke problemen er schuilgingen achter de therapieontrouw en anderzijds wat de aard en de frequentie van de interventies is bij het aanpakken van deze problemen. Het bleek dat 27,1% moeite had met het innemen van de medicatie. Het vergeten van een dosering en vergeten medicatie te herhalen, kwam voor bij 24,6% resp. 26,3% van de patiënten. Vervolgens gaven de apothekers ondersteuning door educatie (bij 35,6% van de gesprekken) of andere ondersteuning bij therapietrouw (bij 40,7%). Bij het eerste gesprek waren de apothekers gemiddeld 4 tot 6 minuten per patiënt bezig. Over een periode van 12 maanden kostten de interventies gemiddeld 12 tot 13 minuten, waarbij gemiddeld 3,4 ± 2,4 interventies per patiënt hadden plaatsgevonden. De conclusie was dat de telefonische benadering van DM2-patiënten die te laat waren voor hun herhaalmedicatie, effectief bleek in het identificeren van therapietrouwgerelateerde problemen en het ontwikkelen van ondersteunende strategieën [Odegard 2013]. Dezelfde onderzoekers hebben in een RCT (de MAP-studie) onderzocht wat de invloed van telefonische interventie door apothekers op de therapietrouw is. De interventiegroep bestond uit 265 DM2-patiënten die orale bloedsuikerverlagende medicatie gebruikten en meer dan 6 dagen te laat waren voor hun herhaalmedicatie. Zij werden telefonisch benaderd en ondersteund door apothekers. Bij aanvang van de studie was de therapietrouw (gemeten als medication-possession-ratio, MPR) van orale diabetesmiddelen voor zowel de interventie- als de controlegroep relatief hoog en vergelijkbaar (0,86 resp. 0,84). Na 12 maanden was de MPR voor de interventiegroep significant verbeterd in vergelijking met de controlegroep, en het verschil was groter bij patiënten die bij aanvang een MPR < 80% hadden. De kans dat een patiënt na 12 maanden een MPR boven de 80% heeft, is significant groter voor de interventiegroep dan voor de controlegroep (OR=4,77; 95% BI: 2,00-11,40) [Odegard 2012].

Een meta-analyse (10 studies) heeft de effecten onderzocht van therapietrouwinterventies op het gebruik van orale bloedglucoseverlagende middelen. De conclusie was dat het helpen van patiënten om met de bijwerkingen om te gaan of het formuleren van gewenste uitkomsten van de behandeling, een positief effect kunnen hebben op de therapietrouw [Zomahoun 2015].

**Extra training op het gebied van diabetes**

Helaas nemen de meeste onderzoekers niet de invloed van communicatievaardigheden van de apothekers (richting de patiënt) op de uitkomsten mee [Babinec 2010].

Onderzoeken die de Amerikaanse situatie beschrijven maken melding van extra trainingsprogramma's op het gebied van diabetes voor apothekers, als aanvullende voorbereiding op het leveren van meer specifieke diabeteszorg. Een groeiend aantal apothekers in Amerika voldoet aan de vereisten van een gecertificeerd diabetesopleider of gevorderde diabetesmanager [Armor 2010].

Apothekers in het Verenigd Koninkrijk (VK) zijn inmiddels hun historische rol als adviseur en distributeur van medicatie ontgroeid. Via de New Medicines Service hebben de apothekers de kans gekregen om een grotere klinische rol te spelen en daarvoor een vergoeding te krijgen. Aangezien patiënten vaker en gemakkelijker een apotheek bezoeken dan een huisarts(praktijk), zijn apothekers in de ideale gelegenheid om

diabetespatiënten te begeleiden. In het VK is het mogelijk voor apothekers om een 'primary care diabetes diploma' te behalen. Het diploma omvat onder meer de fundamentele kennis over de ziekte diabetes, zoals de kenmerken en symptomen van diabetes, de medicamenteuze behandeling, de klinische streefwaarden en behandelstappen. De problemen die de apotheker kan adresseren zijn onder meer het bevorderen van therapietrouw, het assisteren bij zelfmanagement van bloedglucosemetingen, het optimaliseren van de behandeling en het monitoren van streefwaarden [Gilani 2013].

In Australië wordt door gespecialiseerde apothekers de 'Diabetes Medication Assistance Service (DMAS)' geleverd. Deze speciale opleiding voor apothekers is gericht op het ontwikkelen van de kennis en de vaardigheden van de apotheker om het zelfmanagement van de patiënt te ondersteunen. De studie (n=387 patiënten) die de effectiviteit van deze apothekers service (n=109) evalueerde, concludeerde dat er significante gezondheidsvoordelen voor de patiënten waren, zoals een betere glykemische controle en een afgenomen risico van therapieontrouw. Meer dan 90% van de patiënten die DMAS kregen, rapporteerden verbeteringen in hun kennis omtrent zelfmanagement van diabetes. De conclusie was dat de DMAS de klinische uitkomsten van DM2-patiënten verbetert [Mitchell 2011].

- **Interventies door de apotheker in Nederlandse setting**
  Een speciale interventie genaamd 'Support voor Diabetes' is in 4 Nederlandse openbare apotheken onderzocht. De studiepopulatie bestond uit DM2-patiënten die therapieontrouw waren (n=36).
  De interventie bestond uit een gestructureerd patiëntinterview bij aanvang, een interventiewijzer en een interventieprotocol. De interventiewijzer omvatte de meest voorkomende oorzaken van therapieontrouw en gaf richting om de juiste interventie te kiezen. Het interventieprotocol bestond uit vijf modules om de interventie uit te voeren, zoals (in overleg met de arts) verandering van dosering of medicijn bij het 'niet werken van de behandeling' of bij een bijwerking. Andere modules waren gericht op het vergemakkelijken van de inname (door bijvoorbeeld tablet vermalen), het aanbieden van een hulpmiddel om inname te herinneren en het verbeteren van de motivatie van de patiënt om medicatie te gebruiken. Na drie en zes maanden evalueerde de apotheker de therapietrouw van de DM2-patiënt en verleende zo nodig telefonische ondersteuning aan de patiënt. De interventie werd positief gewaardeerd door de patiënten en zij gaven aan de adviezen van de apothekers goed op te kunnen volgen. De apotheekteams gaven aan de proactieve (anticiperende) interventie en de materialen te waarderen. Factoren die een brede implementatie van deze interventie in de weg staan, bleken een gebrek aan financiële vergoeding en een slechte/matige samenwerking tussen apothekers en huisartsen [Adhien 2013].

  In een kwalitatieve studie onder Nederlandse gezondheidszorgprofessionals over belemmeringen in de diabeteszorg kwam eveneens naar voren dat de samenwerking tussen de huisartsen/praktijkondersteuners en andere professionals (zoals apothekers, diëtisten en fysiotherapeuten) nog kon worden verbeterd.
  De conclusie was dat gezamenlijke registratiesystemen geïmplementeerd dienen te worden om deze communicatie en uitwisseling van informatie te optimaliseren [Raaijmakers 2013].

  In Nederland is onderzoek gedaan naar bevordering van therapietrouw bij bijna 1.000 therapieontrouwe DM2-patiënten. Apothekers konden hierbij een gemiddelde verbetering van de therapietrouw met 30 procentpunten bereiken: voor orale bloedglucoseverlagende middelen steeg de therapietrouw over een periode van 9 maanden van 21% naar 54%. De 38 deelnemende apotheken hadden hiervoor gemiddeld 52 uur aan het therapietrouwproject besteed, onder andere aan telefonisch contact met patiënten. De patiënten waardeerden de extra apotheekzorg [SFK 2007].

De therapietrouw- en kosteneffectiviteit van het Medicatie Monitoring en Optimalisatie (MeMO) programma is in diverse onderzoeken bestudeerd. Sinds 2006 draait in verschillende Nederlandse openbare apotheken het MeMO programma. Dit programma start met een gestructureerde patiëntbegeleiding bij de eerste en vervolguitgifte van chronische medicatie, zoals orale bloedglucoseverlagende medicatie en lipidenverlagers. Vervolgens wordt maandelijks de mate van therapietrouw gevolgd (via gestandaardiseerde algoritmes). Zodra gedetecteerd wordt dat de patiënt de behandeling – vermoedelijk – onderbroken heeft, worden interventies op maat ondernomen om juist gebruik te bevorderen en de farmacotherapie te optimaliseren. Deze interventies kunnen een persoonlijk begeleidingsgesprek of een persoonlijke brief over goed gebruik van het betreffende geneesmiddel zijn. Het merendeel van de patiënten die deelnamen aan de MeMO programma's waren tevreden over het apotheekteam, en hadden een kennistoename van de effectiviteit en toediening van hun medicatie en het belang van goed gebruik/therapietrouw. De onderzoekers concludeerden dat het MeMO programma een effectieve en gestructureerde methode is om de therapietrouw van chronische medicatie te bevorderen. Door te richten op therapieontrouw en op hoog risicopatiënten zijn de interventies kosteneffectief gebleken. Gestructureerde methoden en geschikte software zijn belangrijke gereedschappen die de effectiviteit van apothekerszorg vergroten en gezondheidsuitkomsten verbeteren [Boven van 2014] [Stuurman 2013] [Vegter 2014].

**Conclusies:**

- Buitenlandse interventies door apothekers hebben bij DM2-patiënten een gunstige invloed aangetoond op het HbA1c en cardiovasculaire risicofactoren. De interventies betroffen onder meer educatie, correcte medicatie-inname, promotie van een gezonde leefstijl, zelfmanagement en farmacotherapie, patiënten leren omgaan met bijwerkingen, ingeplande consultatiegesprekken, dosisaanpassingen, feedback naar artsen, of patiëntherinneringssystemen.
- In Amerika, Engeland en Australië zijn mogelijkheden voor de apotheker om zich te specialiseren in diabeteszorg.
- Uit interviews met DM2-patiënten in Nederland komt naar voren dat de huisarts niet alle informatiebehoefte vervult. Hier ligt voor de apotheker de gelegenheid om deze informatiebehoefte aan te vullen en geneesmiddelgerelateerde zaken te bespreken.
- In Nederland is aangetoond dat het gericht en gestructureerd opsporen van therapie'ontrouwe' diabetespatiënten, gevolgd door begeleiding-op-maat, een toename geeft van therapietrouw en kosteneffectief is.
- Een goede multidisciplinaire samenwerking is een belangrijke voorwaarde voor goede diabeteszorg.
- Communicatie en uitwisseling van informatie tussen de disciplines kan aanzienlijk worden verbeterd door een gezamenlijk registratiesysteem.

## 18. Diabetes en Leefstijl

Een gezonde leefstijl is belangrijk bij diabetes en vormt de basis van de behandeling. De NHG-Standaard Diabetes type 2 adviseert om bij elk consult, en ook voorafgaand aan de overgang naar een volgende stap, aandacht te besteden aan het belang van een gezonde(re) leefstijl. Tevens wordt geadviseerd om te bespreken of er belemmeringen zijn om de geïndiceerde interventies voor een gezonde(re) leefstijl toe te passen.
De NHG-Standaard adviseert ook om aandacht te hebben voor de mondgezondheid [NHG DM2 2021]. Het Diabetesfonds (DF) en de Diabetesvereniging (DVN) geven via hun gezamenlijke website Diabetes.nl aan dat tot een gezonde leefstijl bij diabetes hoort: genoeg bewegen, gezond eten, gezond gewicht, niet roken, niet of weinig alcohol drinken, goed kunnen omgaan met stress, goed slapen. Op deze site wordt ook aandacht besteed aan het belang van een goede mondgezondheid bij diabetes [Diabetesnl 2023].

- **Diabetes en gezond gewicht**

  Meer dan 80% van de mensen met diabetes type 2 (DM2) heeft overgewicht. Er is sprake van overgewicht bij een BMI vanaf 25 kg/m$^2$ of bij een tailleomvang vanaf 102 cm bij mannen of vanaf 88 cm bij vrouwen. In veel gevallen speelt insulineresistentie een belangrijke rol bij het ontstaan van overgewicht. Bij mensen met diabetes type 2 leidt overgewicht of obesitas onder andere tot een verdere toename van de insulineresistentie en een verslechterde glykemische regulatie, wat een verhoogd risico op micro- en macrovasculaire complicaties geeft. Naarmate het overgewicht toeneemt, wordt het risico vergroot op verschillende vormen van kanker, galziekten, artrose, jicht, infertiliteit, ademhalingsproblemen, menstruatiestoornissen, foetale defecten en slaapapneu. Overgewicht is de belangrijkste beïnvloedbare risicofactor voor het optreden van DM2; de hoogte van het risico is afhankelijk van de ernst van het overgewicht. Een man van 40-45 jaar met matig overgewicht heeft een 4 keer zo groot risico op diabetes, vergeleken met een man zonder overgewicht. Met ernstig overgewicht is het risico 14 keer zo groot [NDF 2020] [RIVM 2007] [63].

  Gewichtsreductie is niet alleen een strategie om de bloedglucoseregulatie te verbeteren bij mensen met DM2 en overgewicht, maar heeft als primair doel om tot een betere cardiometabole gezondheid te komen. De parameters voor metabole (on)gezondheid zijn bloedglucose, bloeddruk, tailleomvang, triglyceriden en HDL-cholesterol [62]. Hoe hoger het abdominale gewichtsverlies, hoe beter de uitkomsten: een gewichtsverlies van 5-10% geeft betere metabole waarden, maar een gewichtsverlies van 10-15% (of meer) kan een ziektemodificerend effect hebben en zelfs leiden tot diabetesremissie (= normale bloedglucosewaarden zonder farmacotherapie, gedurende 3 maanden of langer) [Davies 2022] [66].

  Hoewel gewichtsverlies voor mensen met diabetes en overgewicht een belangrijk doel van leefstijlbehandeling kan zijn, zorgt dit bij ouderen eerder voor verlies van vetvrije massa, waaronder spieren, wat juist ongewenst is (zie hieronder ‘diabetes en beweging’). De behandeling voor ouderen met diabetes dient derhalve gericht te zijn op voldoende eiwitinname en behoud van spiermassa, spierkracht en de balans. De doelstelling van de behandeling van diabetes bij ouderen is afhankelijk van levensverwachting, mate van kwetsbaarheid en de kwaliteit van leven [NDF 2020].

- **Diabetes en voeding**

  In de verschillende diabetes voedingsrichtlijnen komt uitdrukkelijk naar voren dat de kwaliteit van de geconsumeerde vetten en koolhydraten belangrijker is dat de kwantiteit. Er is een duidelijke associatie met een relatief lage kans op DM2 én een relatief gunstig risicoprofiel bij mensen met DM2, en een voedingspatroon:
  - dat rijk is aan vezelrijke en onbewerkte: volkorenproducten, (gehele) groenten en fruit, peulvruchten, zaden en noten;
  - met matige alcoholconsumptie (geen inname of maximaal 1 glas per dag) [45];
  - met weinig geraffineerde koolhydraten, rood of bewerkt vlees, en een lage inname van suiker en suikerbevattende dranken en producten.

  Aangezien er verschillende voedingspatronen geschikt zijn ter preventie van diabetes én bij diabetesmanagement, dient de voeding persoonlijk te worden aangepast, waarbij rekening wordt gehouden met de persoonlijke wensen, culturele voedselvoorkeuren en juiste hoeveelheid energie. De voedingsrichtlijnen adviseren hiervoor diverse voedingspatronen, zoals het koolhydraatbeperkt, vetbeperkt, mediterraan, DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) of vegetarisch voedingspatroon [NDF 2020] [DNSC 2023].

Volgens de NDF-richtlijn zijn bij mensen met diabetes het mediterrane voedingspatroon en een voedingspatroon volgens DASH het meest volwaardig. Bij deze voedingspatronen is het risico op tekorten in het voedingspatroon klein. De toepassing van de Schijf van Vijf is bij mensen met diabetes nog niet onderzocht. Bij een koolhydraatbeperkt, vetbeperkt, vegetarisch/veganistisch voedingspatroon is dit risico op tekorten iets groter en verdient het aandacht om zorg te dragen voor voldoende inname van vezels, essentiële vetzuren, vitamines en mineralen [NDF 2020].

**Koolhydraten**

In de volksmond wordt met suiker vaak sucrose bedoeld. Sucrose bestaat uit de monosachariden glucose en fructose. Enkelvoudige koolhydraten worden door de darm opgenomen waarna het lichaam ze kan gebruiken als energiebron. Producten die rijk zijn aan suiker bevatten vaak veel energie, maar meestal weinig of geen essentiële voedingsstoffen zoals micronutriënten. Er is een duidelijke relatie tussen inname van 'vrije suiker' en overgewicht en tandcariës.

De NDF-richtlijn adviseert om de inname van producten met 'vrije suikers 'te beperken, waarbij het gaat om door fabrikanten en consumenten toegevoegde suiker en de van nature aanwezige suiker in honing, siropen, vruchtensappen en vruchtenconcentraat. Dit geldt ook voor geraffineerde koolhydraatbronnen, zoals witbrood en broodproducten van witmeel, gebak en koekjes, vezelarme ontbijtgranen (zoals cornflakes en rijstcrisps), witte rijst en pasta [NDF 2020].

Bij het veranderen van het voedingspatroon adviseert de NDF-richtlijn om de bloedglucosespiegel nauwkeurig te monitoren, zodat de persoon met diabetes kan leren hoe de bloedglucosespiegel reageert op bepaalde voeding. Daarnaast is het raadzaam om rekening te houden met het lipidenprofiel, bloeddruk en het gewicht [NDF 2020]. Zie module 1A voor meer informatie over (continue) bloedglucosemeting en streefwaarden. Zie module 1E voor afbouwen van bloedglucoseverlagende medicatie bij -starten van - een koolhydraatbeperkt voedingspatroon.

De NDF-voedingsrichtlijn adviseert om de inname van producten die transvet (bereid met harde margarine of hard vet) en verzadigd vet bevatten, te beperken (met uitzondering van zuivelproducten) en te vervangen door producten met enkelvoudig of meervoudig onverzadigde vetzuren. Het gebruik van voedingsmiddelen die rijk zijn aan omega-3-vetzuren – zoals 1 portie vette vis per week – wordt aangeraden vanwege verlaging van het cardiovasculaire risico, maar er is geen bewijs voor het gebruik van voedingssupplementen met omega-3 of omega-6-vetzuren.

**Eiwitten**

Volgens de richtlijn is er geen energiepercentage eiwit aan te geven dat gunstig is voor alle mensen met diabetes. Voor mensen met diabetes geldt hetzelfde advies als voor de algemene bevolking: een minimale dagelijkse eiwitinname van 0,8g/kg lichaamsgewicht, of ten minste 10% van alle energie. Een hoog aandeel dierlijk eiwit is geassocieerd met een verhoogd risico op diabetes type 2. Een hoge inname plantaardig eiwit lijkt het risico juist te verlagen.
Daarom is het advies om te streven naar een 50/50 verhouding tussen dierlijk en plantaardig eiwit. Indien er sprake is van nefropathie met een eGFR < 30ml/min adviseert de richtlijn om een eiwitbeperking van 0,8g/kg ideaallichaamsgewicht aan te houden, in afstemming met het diabetesteam en de richtlijnen over chronische nierschade.

Vooral bij ouderen is het belangrijk om voldoende eiwit binnen te krijgen. Met het ouder worden neemt het vermogen om eiwit uit de voeding op te nemen af, waardoor de eiwitbehoefte hoger stijgt. Hoewel de algemene Nederlandse aanbevolen eiwitinname voor ouderen gelijk is aan die voor jongere volwassenen (0,8g/kg lichaamsgewicht), zijn er aanwijzingen dat ouderen gebaat zijn bij een hogere eiwitinname van 1,0 tot 1,2 g/kg lichaamsgewicht. Voor ouderen met diabetes kan de eiwitbehoefte nog hoger zijn [NDF 2020].

**Zout en alcohol**

Daarnaast wordt geadviseerd de inname van zout (natrium) te beperken tot 6 gram per dag, met name bij aanwezigheid van hypertensie. Alhoewel alcoholvrij bier enerzijds minder calorieën bevat dan 'gewoon' bier, bevat het anderzijds meer koolhydraten en dient daarmee rekening te worden gehouden. De richtlijn adviseert geen of maximaal 1 alcoholconsumptie per dag [NDF 2020] [45].

- **Diabetes, beweging en spiermassa**

  Regelmatige lichaamsbeweging heeft een gunstig effect op de bloedglucoseregulatie. Beweging verbetert de insulinegevoeligheid en het lipidenprofiel, maar draagt ook bij aan het voorkomen of behandelen van overgewicht. Voldoende spiermassa en het regelmatig gebruik ervan - juist ook beweging in de postprandiale periode - zijn van grote invloed op een goede glucoseregulatie. Bij het ouder worden verliezen we per definitie spiermassa en spierkracht. Ook langdurige immobiliteit (bijvoorbeeld ten gevolge van ziekenhuisopname of ziekte), verminderde mobiliteit of ondervoeding (te weinig eiwitinname) kunnen resulteren in een afname van de totale spiermassa. Sarcopenie is geïntroduceerd als term voor 'lage spiermassa' en komt veel voor bij ouderen. Sarcopenie blijft vaak onopgemerkt als de afnemende spiermassa wordt opgevuld door vet en bindweefsel, waardoor het lichaamsgewicht gelijk blijft of zelfs toeneemt.

  Het aanmoedigen van sporten en (regelmatig) bewegen bij mensen met diabetes is daarom belangrijk, juist ook bij ouderen. Bij ouderen die voldoende bewegen komt kwetsbaarheid op alle domeinen, niet alleen fysiek, maar ook cognitief, psychisch en sociaal, minder vaak voor dan bij ouderen die onvoldoende bewegen. Er dient aandacht te zijn voor behoud van de spierkracht en de balans. Zowel aerobe training, weerstandstraining als een combinatie daarvan laten gunstige effecten zien. De effecten op het gewicht lijken groter bij aerobe training dan bij weerstandstraining. Weerstandstraining heeft echter grotere effecten op spiermassa. Aangezien verlies van spiermassa geassocieerd wordt met meer terugval in glucoseregulatie, is het gunstig om ook weerstandstraining te beoefenen. Daarnaast is wandelen gezond, hoewel de effecten van intensiever bewegen groter zijn. De begeleiding voor mensen met diabetes type 2 is afhankelijk van het beweeg-zorgprofiel, zoals ook in de NDF-module bewegen staat omschreven [Bijlsma 2013] [Chadt 2020] [Davies 2022] [NDF 2020]. Zie verder [19].

- **Diabetes en slapen**

  Slaap is een periode waarin herstel plaatsvindt, zowel lichamelijk als geestelijk. Goed slapen is een essentieel leefstijlonderdeel van de behandeling bij DM2. Veelvuldig wakker worden om naar het toilet te gaan, kan een signaal zijn dat de bloedsuiker te hoog is. Het kan ook betekenen dat het hart minder goed werkt.
  De prevalentie van slapeloosheid, obstructieve slaapapneu (OSAS) en restless legs syndroom is verhoogd bij mensen met DM2. Slaapstoornissen veroorzaken verslechtering van kwaliteit, kwantiteit en de timing van de slaap. Deze verstoringen worden geassocieerd met een toegenomen risico op obesitas en verstoring in het dagelijks functioneren en het glucosemetabolisme. De mate/ernst ervan is geassocieerd met verslechterde bloedglucoseregulatie. De hoeveelheid slaap is geassocieerd (in een U-vormige manier)

met gezondheidsuitkomsten, zoals obesitas en HbA1c: zowel lange (> 8 uur) als korte (< 6 uur) slaapduur heeft een negatieve impact. Het verlengen van de slaapduur bij 'korte slapers' heeft een gunstige invloed op de insulinegevoeligheid en reduceert de energie-inname. Slaap inhalen in het weekend is echter niet voldoende om de impact van onvoldoende slaap om te keren. De EASD-richtlijn adviseert om te streven naar consistente ononderbroken slaap, zelfs in de weekenden [Davies 2022] [Diabetesnl 2023].

- **Diabetes en roken**
  Roken verhoogt de kans op het krijgen van diabetes en mensen met diabetes lopen meer risico om micro- en macrovasculaire complicaties te krijgen als ze roken. De verklaring hiervoor is dat enerzijds roken zorgt voor ontwikkeling van meer buikvet, waardoor insulineresistentie toeneemt, en anderzijds dat roken een beschadigend effect heeft op de bloedvaten. [diabetesnl2023] [20].

- **Diabetes en chronische stress**
  De afgifte van cortisol volgt een circadiaans ritme: de hoogste waarde wordt 's morgens kort na het ontwaken bereikt en halveert in de loop van de dag. Chronische stress zorgt voor langdurige verhoging van het hormoon cortisol. Cortisol heeft invloed op de lever, spieren, vetweefsel en de alvleesklier. In de lever bevordert cortisol de gluconeogenese en remt de glycogeensynthese. In de spieren remt cortisol de glucoseopname en bevordert de afbraak van eiwitten. In vetweefsel bevordert cortisol de lipolyse, wat resulteert in vrijgifte van glycerol en vrije vetzuren. In de alvleesklier vermindert cortisol de insulineafgifte en bevordert de glucagonafgifte. Cortisol verbetert de werking van glucagon en adrenaline. Samengevat resulteert langdurige stress in een toename van de insulineresistentie en de eigen glucoseaanmaak (gluconeogenese), waardoor de bloedglucose stijgt. Daarom is het belangrijk voor mensen met diabetes om manieren te vinden om langdurige stress te vermijden of te verminderen [Diabetesnl 2023] [Thau 2022] [Kuo 2015] [Exton 1979].

- **Diabetes en mondgezondheid**
  Een verminderde mondgezondheid komt vaker voor bij mensen met diabetes, maar een verminderde mondgezondheid leidt ook tot een verslechterde glucoseregulatie. Ontstekingen verslechteren de insulinegevoeligheid, wat resulteert in hogere bloedglucoses. Maar hoge bloedglucoses vergroten weer de kans op mondklachten. Vroegtijdig signaleren van problemen rondom mondgezondheid en tijdig behandelen kan veel gezondheidswinst opleveren [NHG DM2 2021] [NDF2020] [diabetesnl 2023]. Zie verder [64].

- **Diabetes en belemmerende medicatie**
  Bepaalde onderdelen van een gezondere leefstijl bij diabetes kunnen worden belemmerd door het gebruik van medicatie. Hieronder valt medicatie die gewichtstoename kan geven, mondgezondheid kan verslechteren of beweging kan belemmeren. Het overstappen op andere medicatie, dosisvermindering of staken, kan in sommige gevallen uitkomst bieden. Het GLIM-protocol is speciaal ontwikkeld om te gebruiken bij mensen die een leefstijlgerelateerde aandoening hebben (zoals DM2, hypertensie, obesitas) en medicatie gebruiken die invloed heeft op gewicht of beweging [GLIM 2022] [Obesitas 2023]. In de richtlijn 'Xerostomie en hyposaliemie' is een medicatieoverzicht opgenomen die gebruikt kan worden indien er sprake is van een slechte mondgezondheid. Zie hiervoor verder [64].

**Conclusies:**

- Overgewicht is de belangrijkste beïnvloedbare risicofactor voor het ontstaan van diabetes type 2.
- Meer dan 80% van de mensen met diabetes type 2 (DM2) heeft overgewicht (= BMI > 25 kg/m$^2$ of vergrote taille omvang).
- Gewichtsreductie is niet alleen een strategie om het HbA1c te verbeteren bij mensen met DM2 en overgewicht, maar heeft als primair doel om tot een betere cardiometabole gezondheid te komen.
- Het is belangrijk dat de gewichtsreductie niet leidt tot verlies van spiermassa, dat met name bij ouderen vaak voorkomt.
- Een gezonde(re) leefstijl kan veel gezondheidswinst opleveren voor mensen met diabetes. Hiertoe behoren: genoeg bewegen, gezond eten, gezond gewicht, niet roken, geen of weinig alcohol drinken, goed kunnen omgaan met stress, goed slapen en een goede mondgezondheid.
- Gebruik van bepaalde medicatie kan belemmerend werken bij het bereiken van een gezonde(re) leefstijl. De apotheker kan beoordelen of er mogelijkheden zijn tot afbouwen of omzetting op andere medicatie.

## 19. Sporten en bewegen bij diabetes

- **Rol spieren bij glucoseregulatie**

  De skeletspieren zijn de belangrijkste weefsels bij de postprandiale glucoseregulatie en spelen een cruciale rol bij het handhaven van de bloedglucose homeostase. De skeletspier is goed voor ca. 75% van de postprandiale glucoseverwijdering (in rust) en dit proces is insulineafhankelijk. Glucoseopname in de spier vindt plaats na translocatie van glucosetransporters (GLUT-4) - die intracellulair in vesicels liggen opgeslagen - naar de celmembraan. Insulineresistentie van de spieren tast dit proces aan, waardoor bloedglucosespiegels langer hoog blijven. Door te contraheren (door middel van beweging) zijn spieren in staat om onafhankelijk van insuline glucose op te nemen. Zowel aerobe als weerstandstraining verlagen de bloedglucosespiegels door verhoogde transportactiviteit en een verhoogd glucosemetabolisme in de spier. Fysieke inspanning vergroot de insulinegevoeligheid van de spieren en maakt ruimte voor nieuwe opslag van glucose door de glycogeenvoorraden aan te spreken. Zelfs zonder enig gewichtsverlies heeft beweging dus een gunstig effect op de glykemische instelling. De verbetering van de insulinegevoeligheid, ten gevolge van de lichamelijke inspanning, kan 24 tot 48 uur aanhouden (met name bij forse inspanning). Voldoende spiermassa en behoud ervan zijn van essentieel belang bij diabetes [Chadt 2020] [Davies 2022] [NDF 2020].

- **Effect beweging op bloedglucose**

  Gedrag ten aanzien van fysieke activiteit heeft een significante invloed op de cardiometabole gezondheid bij DM2. Regelmatig aerobe inspanning, waarbij de grote spiergroepen betrokken zijn en die ritmische van aard zijn, verbeteren de glykemische instelling bij volwassenen met DM2. Dit resulteert in minder hyperglykemische perioden per dag en een daling van circa 7 mmol/mol in het HbA1c. Deze effecten kunnen worden gemaximaliseerd indien tijdens postprandiale periode wordt bewogen en wordt deelgenomen aan activiteiten die minstens 45 minuten duren. Weerstand-/krachttraining verbetert tevens de bloedglucoseregulatie, flexibiliteit en balans, en zorgt voor (behoud/aanwas van) spiermassa. Zelfs kleine regelmatige veranderingen kunnen verschil maken op de lange termijn: een toename van slechts 500 stappen per dag wordt geassocieerd met een 2-9% afname van sterfte en cardiovasculaire morbiditeit. Gunstige effecten zijn duidelijk zichtbaar over het hele continuüm van menselijke beweging: van het onderbreken van langdurig zitten met lichte activiteit tot intervaltraining met hoge intensiteit [Davies 2022].

**Aerobe versus anaerobe verbranding**

Grofweg kan onderscheid worden gemaakt tussen fysieke activiteiten die gepaard gaan met aerobe of anaerobe verbranding. Activiteiten met sterke aerobe componenten zijn cardiofitness en wielrennen. In zekere mate behoren wandelen en huishoudelijke activiteiten ook tot die categorie. Krachttraining en hoge-intensiteit-intervaltraining (HIIT) zijn bij uitstek voorbeelden van activiteiten waarbij met name anaerobe verbranding plaatsvindt. Bij voetbal en hockey spelen zowel aerobe als anaerobe verbranding een rol. Over het algemeen zorgt aerobe verbranding voor een verlaging van de bloedglucose tijdens inspanning, terwijl anaerobe verbranding de bloedglucose juist verhoogt.

Tijdens aerobe sportactiviteiten kan de glucoseopname in de spieren, onafhankelijk van insuline, 50 keer hoger zijn dan de opname in rust. Doordat vervolgens de afgifte van insuline daalt en die van glucagon stijgt, neemt de glucoseproductie in de lever toe om aan de toegenomen glucosebehoefte van de spieren te voldoen. Bij mensen zonder diabetes blijft hierdoor de bloedglucoseconcentratie binnen de normaalwaarden. Bij mensen met diabetes mellitus die insuline of SU-derivaten gebruiken, blijft echter de insulineconcentratie in het bloed verhoogd. Er zijn zelfs aanwijzingen dat de insulinespiegel enigszins stijgt als gevolg van de toegenomen bloeddoorstroming in het subcutane weefsel waar het insulinedepot zich bevindt. Deze relatief verhoogde insulineconcentratie remt de glycogenolyse, gluconeogenese in de lever en de lipolyse in vetcellen, en stimuleert tegelijkertijd de glucoseopname in de spieren. Hierdoor blijft de bloedglucose dalen en kunnen hypoglykemieën optreden.

Anaerobe activiteiten, zoals krachttraining en HIIT, zorgen voor een sterke verhoging van de serumconcentratie van stresshormonen, met name adrenaline. Wedstrijdspanning heeft hetzelfde effect op de stresshormoonspiegels. Adrenaline zorgt voor stijging van de bloedglucose door het vrijmaken van leverglycogeen. Bij mensen zonder diabetes stijgt daardoor de insulinesecretie door de pancreas, waardoor de bloedglucoseconcentratie normaliseert. Bij mensen met diabetes mellitus die insulinedeficiëntie hebben (zoals bij type 1, maar ook bij sommige mensen met type 2) of waarbij de pancreas niet in staat is om voldoende snel (reactief) de insulinesecretie te laten stijgen, ontstaat daardoor het risico op een hyperglykemie [Drenthen 2021].

Na afloop van het sporten, hetzij aeroob of anaeroob, bestaat er een verhoogd risico op hypoglykemieën bij mensen die insuline of SU-derivaten gebruiken. Na inspanning moet de glycogeenvoorraad worden aangevuld, waardoor de insulinegevoeligheid en daarmee het glucoseverbruik tot 24 (en soms 48) uur na de sportactiviteit is verhoogd. Dit effect is 7 tot 11 uur na de inspanning het meest uitgesproken. Het merendeel van de sporters traint in de namiddag of avond, waardoor de meeste hypoglykemieën in de nacht optreden. Bij een verhoogde bloedglucoseconcentratie na het verrichten van krachttraining zijn mensen geneigd om ter compensatie een extra insulinebolus toe te dienen. Deze verhoogde bloedglucoseconcentratie houdt echter slechts enkele uren aan met nadien een verhoogd risico op (nachtelijke) hypoglykemieën, waardoor juist terughoudendheid met extra insuline geboden is. Het beloop van de bloedglucose na HIIT is in de literatuur niet eenduidig beschreven [Drenthen 2021].

Door aerobe en anaerobe verbranding tijdens een trainingssessie te combineren, kunnen hypoglykemieën nadien effectief worden voorkómen. Bij mensen met diabetes mellitus type 1 die na een gemiddelde aerobe inspanning gedurende 10 seconden maximaal sprinten, werd een daling in de glucoseconcentratie (gedurende de 2 uur nadien) voorkomen vanwege de verhoogde stresshormoonspiegels als gevolg van het (anaeroob) sprinten.

Aerobe inspanning in de ochtend vóór het ontbijt geeft een stabieler glucosepatroon en minder hypoglykemieën nadien, in vergelijking met sporten in de namiddag of avond. Dit wordt mogelijk verklaard door de relatief lage insulineconcentratie en relatief hoge concentraties van cortisol en groeihormoon in de ochtend. Omdat de glucose overdag beter kan worden gemonitord dan 's nachts, kunnen hypoglykemieën ook eerder worden opgespoord [Drenthen 2021].

- **Beweegadviezen richtlijnen**

  De diverse richtlijnen adviseren mensen met diabetes om:

  1. ten minste 5 dagen per week een half uur (=150 minuten/week) matig tot intensief te bewegen, met maximaal 2 opeenvolgende dagen van inactiviteit;
  2. hierbij een aerobe beweeginterventie in te zetten, zoals (stevig) wandelen/hardlopen, roeien, fietsen, crosstrainen en zwemmen;
  3. aanvullend minstens tweemaal per week spier- en botversterkende activiteiten te verrichten en voor ouderen gecombineerd met balansoefeningen;
  4. ieder half uur het zitten onderbreken en veel en langdurig zitten te vermijden;
  5. beweging te adviseren die aansluit bij de mogelijkheden, motivatie en dagelijkse routine van de mens met diabetes.

Over het algemeen geldt dat ook een kleine toename van lichamelijke activiteit al gunstig is. Langer, vaker en intensiever bewegen geeft extra gezondheidsvoordeel [NDF 2018] [NDF 2020] [NHG DM2 2021] [Davies 2022].

- **Risico's en belemmeringen bij bewegen**

  Mensen met proliferatieve retinopathie wordt ontraden om sporten met drukverhogende momenten te beoefenen. Daarnaast kunnen mensen met DM2 beperkingen worden opgelegd ten aanzien van lichaamsbeweging, vanwege bijkomende cardiovasculaire ziekten of diabetische voetproblemen. Mensen die SU-derivaten of insuline gebruiken, dienen rekening te houden met de invloed die lichamelijke inspanning op de bloedglucosespiegel heeft, en hoe zij hier met hun medicijnen en/of voeding rekening mee kunnen houden. De insuline- en glucoseconcentratie in het bloed bij aanvang van de inspanning, het tijdstip en de samenstelling van de vorige maaltijd, het type activiteit, de conditie van de betreffende persoon en het tijdstip, en de duur en intensiteit van de inspanning, zijn alle van invloed op de bloedglucoseconcentratie. Indien bij (anaerobe) inspanning de glucoseafgifte uit de lever wordt gestimuleerd, maar niet in de spieren kan worden opgenomen door te weinig circulerend insuline en/of insulineresistentie, kunnen bij deze patiënten de bloedglucosewaarden verder oplopen en tevens ketonen worden geproduceerd. Dit kan resulteren in ketoacidose. Derhalve wordt over het algemeen forse inspanning ontraden aan diabetespatiënten die hoge bloedglucosewaarden (> 15 mmol/l) hebben. Dit omslagpunt kan echter per individu verschillen [Verhoeven 2013] [Drenthen 2021] [NDF 2018] [NDF 2020].

  Overgewicht, perifere neuropathie, perifere vaatziekten, coronaire aandoeningen, verminderde spierkracht, sommige medicatie, depressie en (angst voor) vallen zijn belemmeringen voor het halen van de norm voor voldoende beweging. Als voornaamste barrière om te gaan sporten, noemen mensen met diabetes de angst voor hypoglykemieën, het verlies van controle over de diabetesregulatie op de langere termijn en het gebrek aan kennis over regulatie van de bloedglucosespiegel rond de inspanning [Drenthen 2021] [NDF 2018] [Sloten 2011] [GLIM 2022].

De lichamelijke inspanning dient derhalve te worden afgestemd op de individuele omstandigheden van de patiënt met DM2, eventueel in combinatie met een sportgeneeskundig onderzoek. Er moet rekening worden gehouden met leeftijd, geoefendheid in bewegen, duur van de diabetes, glykemische instelling, comorbiditeit (en eventueel comedicatie zoals bètablokkers) en de aanwezigheid van complicaties zoals neuropathie [NDF 2018].

- **Beleid bij insulinegebruik**
  De meeste literatuur omtrent dit onderwerp heeft betrekking op mensen met DM1. Afhankelijk van de resterende functie van de bètacellen (endogene insulinesecretie), gelden de volgende adviezen tot op zekere hoogte ook voor mensen met DM2 die met insuline worden behandeld.

  Om veilig te kunnen bewegen/sporten is het essentieel om zelfcontrole te kunnen toepassen, zodat de effecten van inspanning, voedsel en medicatie kunnen worden beoordeeld. Mensen met insulinebehandelde diabetes wordt aangeraden de bloedglucoseconcentratie aan het begin van de inspanning te meten.
  Bij een glucosewaarde onder de 5 mmol/l wordt sporten afgeraden vanwege een verhoogd risico op hypoglykemieën, zeker in geval van aerobe inspanning. Een glucosewaarde tussen de 7 en 10 mmol/l is het meest optimaal. Bij aanvang van HIIT of krachttraining is een glucosewaarde tussen de 5 en 7 mmol/l het meest wenselijk en wordt ontraden te beginnen bij een bloedglucosewaarde boven de 14 mmol/l, vanwege het risico op een ketoacidose. Dit risico is echter beperkt zolang er voldoende insuline aanwezig is. Ook tijdens fysieke inspanning zijn glucosecontroles noodzakelijk en dient bij voorkeur elke 30 minuten de glucose te worden gecontroleerd. Afhankelijk van het type inspanning en glucosebeloop, kan het interval worden uitgebreid naar 60 minuten [Drenthen 2021] [NDF2020].

  Patiënten die insuline gebruiken, moeten hun insulinedosering aanpassen aan de hand van zelfcontrole. De aanpassing is afhankelijk van de soort insuline en het toedienschema en is per persoon verschillend:
  - Als regel kan gelden dat de dosering van snelwerkende/maaltijd insuline met 25-75% kan worden verminderd (afhankelijk van het type en de duur van de sport), indien met sporten wordt aangevangen binnen 3 uur na de laatste maaltijd (zie Drenthen 2021].
  - Binnen een uur sporten na de maaltijd geeft hogere kans op hypoglykemie tijdens sport vanwege de piekwerking van de snelwerkende insuline.
  - Indien het sporten meer dan 4 uur na de laatste insulinetoediening plaatsvindt, kan meestal de normale dosis snelwerkende insuline worden gehandhaafd.
  - Bij een vroege of langdurige inspanning is het mogelijk de langwerkende insulinedosis de avond tevoren te verminderen.
  - Spuit de insuline niet in de buurt van spiergroepen die tijdens de sportbeoefening veel worden gebruikt. Door de toename van de bloedcirculatie in de huid zal ook de resorptie van insuline toenemen [Drenthen 2021] [NDF 2018] [NDF 2020] [Heeg 2008].

  Indien nodig kan voor, tijdens en na het sporten extra worden gegeten. Naast eten is het belangrijk dat er genoeg wordt gedronken voor het sporten. Inname van extra koolhydraten wordt geadviseerd om hypoglykemieën te voorkomen, vooral bij duursporten. Bij een bloedglucoseconcentratie < 7 mmol/l is het advies om 15-30 gram koolhydraten in te nemen.

Een gemiddelde duursporter met DM1 heeft iedere 30 minuten 10-30 gram koolhydraten nodig gedurende het eerste uur en tot 75 gram per uur als de inspanning langer duurt. Dit voorkomt niet alleen hypoglykemieën, maar bevordert ook de sportprestatie. Ook tijdens inspanning is het belangrijk om altijd 'snelle koolhydraten', zoals druivensuiker of een sportdrank, mee te nemen om een hypoglykemie direct op te kunnen vangen.
Het wordt aangeraden om na het sporten een maaltijd met langzame koolhydraten te nuttigen, zodat het glucosegehalte geleidelijk stijgt en stabieler blijft. Bovendien is na sporten terughoudendheid met alcohol gewenst, omdat dit het risico op late hypoglykemieën verhoogt [NDF 2018] [NDF 2020] [Heeg 2008] [Drenthen 2021].

Na de inspanning kan in de herstelfase alsnog een hypoglykemie optreden als gevolg van de toegenomen insulinegevoeligheid en door glucoseverbruik van spieren voor de opbouw van spierglycogeen. Dit kan tot 24 uur na de inspanning optreden. Nachtelijke hypoglykemieën na een langdurige inspanning zijn een bekend fenomeen. Eventueel moeten insulinedosering dus ook na de inspanning worden aangepast.
Bij een inspanning in de namiddag of de avond kan de dosering van de snelwerkende insuline worden gehalveerd bij de eerste maaltijd na het sporten. Ook kan worden overwogen om de dosering van de langwerkende insuline in de avond te verlagen met 20%. Bij gebruik van sulfonylureumderivaten met een lange halfwaardetijd kan mogelijk zelfs 24 tot 48 uur na de inspanning een hypoglykemie optreden. Alcoholgebruik na het sporten versterkt de kans op een hypoglykemie [NDF 2020] [Drenthen 2021].

**Conclusies:**

- De skeletspieren zijn de belangrijkste weefsels bij de postprandiale glucoseregulatie en spelen een cruciale rol bij het handhaven van de bloedglucose homeostase.
- Regelmatige inspanning heeft een gunstig effect op de glykemische instelling, ook als er geen gewichtsafname is.
- Ook een kleine toename van lichamelijke activiteit is al gunstig. Langer, vaker en intensiever bewegen geeft extra gezondheidsvoordeel.
- Aandacht voor voldoende spiermassa en behoud hiervan zijn een onmisbaar onderdeel van de diabetesbehandeling.
- Over het algemeen zorgt aerobe verbranding voor een verlaging van de bloedglucose tijdens inspanning, terwijl anaerobe verbranding de bloedglucose juist (aanvankelijk) verhoogt.
- Overgewicht, verminderde spiersterkte, neuropathie en bepaalde (co)medicatie kunnen belemmeringen zijn om voldoende – dagelijkse – beweging te behalen.
- De lichamelijke inspanning dient afgestemd te worden op de individuele omstandigheden van de patiënt met DM2, waarbij rekening gehouden wordt met de leeftijd, geoefendheid in bewegen, duur van de diabetes, glykemische instelling, comorbiditeit (onder andere hart- en vaatziekten) en de aanwezigheid van complicaties zoals neuropathie.
- Diabetespatiënten die sulfonylureumderivaten, repaglinide en/of insulinepreparaten gebruiken, hebben tijdens en na inspanning een verhoogde kans op een hypoglykemie.
- De beweegadviezen voor mensen met diabetes betreffen zowel duur- als krachttraining, alsook het regelmatig onderbreken van zitten.

## 20. Roken

Roken is de belangrijkste risicofactor voor het optreden van hart- en vaatziekten, ook bij mensen met diabetes [NHG DM2 2021]. Rokers hebben gemiddeld een 15% hoger risico op diabetes dan niet-rokers. Het risico op diabetes neemt toe, naarmate iemand langer en meer sigaretten rookt. Ex-rokers hebben gemiddeld een 9% hoger risico op diabetes dan niet-rokers. Vijf tot tien jaar na het stoppen met roken is er geen verhoogd risico meer [RIVM 2007].

Roken is ook een risicofactor voor het optreden van lange-termijn-complicaties. Het risico op cardiale sterfte bij DM2-patiënten wordt door roken verhoogd. Roken vergroot het risico op retinopathie. De progressie van nefropathie bij DM2-patiënten die roken gaat sneller dan bij DM2-patiënten die niet roken [RIVM 2007]. Methoden – en ondersteunende medicatie – om te stoppen met roken staan beschreven in de multidisciplinaire richtlijn 'Behandeling van tabaksverslaving' en in de NHG-Standaard 'Stoppen met Roken' [NHG roken 2011]. Interventies van apothekers verhogen de kans op een geslaagde stoppoging [KNMP 2014b]. Conform de ketenafspraken stelt de apotheker informatie beschikbaar over stoppen met roken, begeleidt de apotheker de gebruiker van zelfzorgmiddelen volgens de KNMP-zelfzorgstandaard 'Stoppen met roken' en bij het ter hand stellen van geneesmiddelen bij nicotineverslaving volgens de KNMP-richtlijn Consultvoering. Zie ook [18].

## 21. Bloedglucose grenswaarden

Ter evaluatie van bloedglucosewaarden kunnen de volgende grenswaarden aangehouden worden [NHG DM2 2021].

Er zijn twee methoden om het glucosegehalte te bepalen: in capillair volbloed en in veneus plasma. Draagbare glucosemeters die worden gebruikt in de huisartspraktijk en waarbij bloed wordt verkregen door middel van een vingerprik, meten capillair volbloed. Echter, tegenwoordig zijn – bijna – alle bloedsuikermeters plasma-gekalibreerd: de uitkomstwaarde wordt weergegeven als ware het een meting in veneus plasma.

| | | Veneus plasma (mmol/l) |
|---|---|---|
| Normaal* | glucose nuchter | < 6,1 |
| | glucose niet nuchter | < 7,8 |
| Gestoorde nuchtere glucose | glucose nuchter | ≥ 6,1 en < 7,0 EN |
| | glucose niet nuchter | < 7,8 |
| Gestoorde glucosetolerantie | glucose nuchter | < 6,1 EN |
| | glucose niet nuchter | ≥ 7,8 en < 11,1 |
| Diabetes mellitus | glucose nuchter | ≥ 7,0 |
| | glucose niet nuchter | ≥ 11,1 |

Diagnostisering van diabetes dient niet plaats te vinden op basis van de meting met een draagbare glucosemeter, aangezien deze te weinig precies zijn (afwijking tot 15%). Een laboratoriummeting heeft een maximale afwijking van 2%. Voor een nadere toelichting op bloedglucosemeters, zie [53].

## 22. NDF e-Diabetes dataset

Voor ketenzorg op het gebied van diabetes is elektronische communicatie tussen de betrokken zorgverleners een belangrijk hulpmiddel [NDF 2016]. De NDF heeft daartoe een set van uit te wisselen gegevens opgesteld. Deze e-Diabetes dataset sluit aan op de huidige praktijk en de meest recente diabetesrichtlijnen. Het benoemt welke diabeteszorggegevens door zorgprofessionals onderling, en tussen professionals en diabetespatiënten uitgewisseld en elektronisch geraadpleegd moeten kunnen worden. De set identificeert vooralsnog alleen die data die uitgewisseld moeten worden ten behoeve van de directe zorgverlening [NDF 2017b].

### Het betreft de volgende gegevens voor de apotheker:

**Patiëntgegevens**: Voorna(a)m(en), achterna(a)m(en), BSN-nummer, geboortedatum, geslacht, relevante etniciteit voor diabeteszorg (negroïde, hindoestaans), adres, postcode, woonplaats, primaire telefoonnummer.
**Diagnose diabetes:** Maand en jaar waarin diagnose diabetes gesteld is, diagnose gesteld door, type diabetes.
Medische basisgegevens: Medisch eindverantwoordelijke voor diabetesbehandeling, individueel behandelplan, lengte, gewicht.
**Bloeddruk:** Systolische bloeddruk en diastolische bloeddruk in zittende houding gemeten, uitvoering bloeddrukmeting, 24 uurs bloeddrukmetingen.
**Hypo/hyperglykemieën:** Verschijnselen hypo- en/of hyperglykemie.
**Familieanamnese:** Samenvatting familieanamnese.
**Risicofactoren HVZ:** Aanwezigheid andere risicofactoren HVZ, hypercholesterolemie, roken, alcoholeenheden per week.
**Streefwaarden:** Streefgewicht, volbloed glucose nuchter, volbloed glucose postprandiaal, HbA1c, systolische bloeddruk en diastolische bloeddruk in zittende houding gemeten, totaalcholesterol, HDL-cholesterol, triglyceriden (TG), LDL-cholesterol, totaal/HDL-cholesterol ratio.
**Contactmoment:** Type contact (kwartaal-, jaarcontrole etc.), binnen contact uitgevoerd onderzoek, datum contact, vervolgafspraak gemaakt, datum vervolgafspraak, type zorgverlener.
**Verwijzingen/consultaties:** Verwijzing consultatie in het kader van de diabeteszorg, indien verwijzing, indien consultatie: consultatie van, verwezen naar, reden verwijzing/consultatie.
**Voetonderzoek**: Doorbloeding, sensibiliteit, abnormale bevindingen aan voeten, SIMM's classificatie, algemeen advies naar aanleiding van voetonderzoek.
**Oogonderzoek:** Diabetische retinopathie, diagnose door oogarts, behandeling door oogarts.
**Laboratoriumonderzoek (bloed en urine):** Bloedglucosewaarden nuchter en niet-nuchter, HbA1c, totaalcholesterol, HDL-cholesterol, triglyceriden, LDL-cholesterol, totaal/HDL-cholesterol ratio, creatinine, creatinineklaring (bijvoorbeeld MDRD), albumine/creatinine ratio, proteïnurie, plasma kalium, plasma ALAT, Hb, TSH.
**Medicatie:** Gebruik van orale bloedglucoseverlagende medicatie, gebruik van insuline, bètablokkers, SU-derivaten, overige medicatie, pen, pompsoort, naaldlengte, patiënt kan zelfstandig insuline injecteren, toelichting achtergronden bij het uitblijven gezond gedrag, resultaat inspectie van spuitplaatsen voor insuline, zelfregulatie insuline, zelf gerapporteerde therapietrouw, contra-indicaties en allergieën.

**Verstrekte medicatie uit EMD (Elektronisch Medisch Dossier):** Tijdstip verstrekking, verstrekte hoeveelheid, verstrekkende apotheek, medicatie-omschrijving, voorschrijver, reden van voorschrijven, toedieningsperiode, startdatum, stopdatum, reden stoppen, toedieningsschema, toedieningsweg, doseerhoeveelheid (bijvoorbeeld eenheden insuline).

**Cardiovasculaire pathologie:** Cardiovasculair relevante (of risicobepalende) pathologie (hartinfarct, angina pectoris, hartfalen, CVA, TIA, perifeer vaatlijden, claudicatio intermittens), hypertensie, dyslipidemie, hyperhomocysteïnemie. Bloedglucosemeter: Bezit bloedglucosemeter, bloedglucosebepaling vindt plaats volgens de hiervoor geldende richtlijn, controle bloedglucosemeter (datum gecontroleerd, gecontroleerd door).

De NDF-zorgstandaard geeft de afspraken weer die zorgverleners in de ketenzorg met elkaar en met de patiënt moeten maken: 'In de ketenzorg werken zorgverleners nauw met elkaar samen. De taken zijn duidelijk verdeeld en de gegevens van patiënten worden uitgewisseld. Hierdoor weet ieder op elk moment welke behandeling is ingezet en welke controles zijn verricht. Voor de patiënt geeft dit het voordeel dat alle controles worden uitgevoerd, en dat de zorgverleners die betrokken zijn bij zijn behandeling volledig op de hoogte zijn van de uitkomsten van de onderzoeken en het behandelingsresultaat [NDF 2017b].

## 23. Biguaniden (metformine)

Tot de biguaniden behoren metformine en phenformine. Phenformine is sinds 1977 uit de handel vanwege een sterk verhoogd risico op lactaatacidose. De exacte werkingsmechanismes van metformine blijken complex te zijn en blijven een onderwerp van discussie. Er is echter een algemene overeenstemming dat inname van metformine leidt tot activatie van AMPK in de lever, wat vervolgens leidt tot verschillende effecten zoals remming van de hepatische glucoseproductie (= gluconeogenese) en lipidensynthese. Dit resulteert in bloedglucoseverlaging en een daling van de triglyceriden, een lichte daling van het LDL en een zeer lichte toename van het HDL-cholesterol. Tevens geeft metformine in de skeletspieren - via AMPK-activatie en daardoor verhoogde translocatie van GLUT4 - een toename van de glucoseopname en intracellulaire glycogeensynthese, en aldus een verbetering van de insulinegevoeligheid. Bij een eenmaal daagse orale dosering wordt geadviseerd om deze voor het slapengaan in te nemen vanwege het gunstige effect op de nachtelijke gluconeogenese [KB 2023] [FK 2023] [Wu 1990] [Baily 1992] [DeFronzo1995] [Baily 1996] [Cusi 1996] [Gong 2012] [Natali 2006] [An 2016]. Het effect van VKA's (= Vitamine K Antagonisten) kan worden verminderd bij gelijktijdig gebruik van metformine [KB 2023].

Sinds 2018 is 'langwerkende' metformine verkrijgbaar in een tabletvorm met gereguleerde afgifte. Volgens het NHG zijn er geen duidelijke verschillen tussen metforminetabletten met gereguleerde afgifte en 'directe/ normale' afgifte ,wat betreft HbA1c-regulatie en gastro-intestinale bijwerkingen. De kwaliteit van het bewijs is echter laag, doordat er nog zeer weinig onderzoek is verricht naar langwerkende metformine, de follow-up duur kort is en de onderzoeken grotendeels gefinancierd zijn door de fabrikanten. Nadelig lijkt een stijging van het triglyceridengehalte te zijn tijdens het gebruik van langwerkende metformine, maar de klinische relevantie ervan is nog niet duidelijk. Het NHG beveelt derhalve het gebruik van langwerkende metformine (vooralsnog) niet aan [NHG DM2 2021]. Het omhulsel van de tablet met gereguleerde afgifte kan in de feces worden teruggevonden, dit is normaal [FK 2023].

- **Contra-indicaties**
  Metformine wordt onveranderd via de urine uitgescheiden. Het gebruik van metformine is derhalve gecontra-indiceerd bij ernstig nierfalen (creatinineklaring < 10 ml/min/1,73m2). Bij een creatinineklaring tussen de 10 en 30 ml/min/1,73m2 is de dosis van metformine gemaximeerd tot 500mg/dag.

Overige contra-indicaties zijn acute metabole acidose (zoals lactaatacidose, diabetische ketoacidose), precoma diabeticum, een acute aandoening met risico op verslechtering van de nierfunctie (zoals dehydratie, ernstige infectie of shock), bij hypoxische omstandigheden (zoals gedecompenseerd hartfalen, recent myocardinfarct of respiratoir falen), sepsis, bij ernstige levercirrose (child-Pugh C), bij acute alcoholvergiftiging of alcoholisme, bij overgevoeligheid en bij MIDD (maternal-inherited diabetes and deafness) [KB 2023] [FK 2023].

- **Glykemische effectiviteit**

  **Metformine versus placebo**

  In een meta-analyse (35 trials met betrekking tot glykemisch effect en 7 trials met betrekking tot vergelijking van doseringen) is het bloedsuikerverlagende effect van behandeling met metformine en de invloed van verschillende doseringen onderzocht. Uit de resultaten bleek dat monotherapie metformine versus placebo het HbA1c verlaagde met gemiddeld 11-12 mmol/mol (= -1,12%; 95% BI: - 0,92 tot -1,32) [Hirst 2012].

  **Metformine toegevoegd aan orale diabetesmedicatie**

  Metformine (versus placebo) toegevoegd aan orale bloedsuikerverlagende therapie (SUD's, meglitiniden, pioglitazon, DPP-4 remmers), gaf een daling van het HbA1c van gemiddeld 10 mmol/mol (= - 0,95%; 95% BI: - 0.77 tot -1.13) [Hirst 2012].

  **Metformine toegevoegd aan insulinebehandeling**

  Metformine toegevoegd aan insulinebehandeling versus monotherapie insuline gaf een HbA1c-daling van 7 mmol/mol (= - 0,60%; 95% BI: - 0,30 tot -0,91) [Hirst 2012].

- **Veiligheid/bijwerkingen**

  Gastro-intestinale bijwerkingen (zoals misselijkheid, braken, buikpijn, verlies van eetlust en diarree) zijn dosisgerelateerd, vaak voorbijgaand, en komen bij 20-35% van de patiënten voor. Geleidelijk aan ophogen van de dosering kan dit probleem veelal voorkomen. Slechts 5% van de gebruikers verdraagt niet de laagste dosering (= 500mg) metformine. Bij 1-10% van de gebruikers treden smaakstoornissen (metaalsmaak) op. Bijwerkingen die zeer zelden (<0,01%) voorkomen zijn huidreacties (zoals erytheem, jeuk en urticaria), afwijkende leverfunctiewaarden of hepatitis (reversibel na staken van het gebruik) [Bytzer 2001] [De Jong 2016] [FK 2023] [KB 2023].

  **Hypoglykemieën**

  Doordat metformine geen (directe) invloed heeft op de insulinesecretie, veroorzaakt het als monotherapie geen hypoglykemie [UKPDS 1995] [Kahn 2006] [Hemmingsen 2014].

  **Gewicht**

  Gebruik van metformine leidt tot een gemiddelde gewichtsafname van 3 kilogram [UKPDS 1995] [Kahn 2006] [Hemmingsen 2014].

  **Cardiovasculaire effecten en veiligheid**

  In de United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS, mediane follow up 10,7 jaar) hadden obese patiënten zonder HVZ, die na diagnose diabetes met metformine in plaats sulfonylureumderivaten of insulinetherapie waren gestart, een lager risico op macro- en microvasculaire complicaties en

mortaliteit (alle oorzaken) [UKPDS 1998c]. Het gereduceerde risico op macrovasculaire complicaties bleef behouden in de metforminegroep, gedurende de post-interventieperiode van de UKPDS-studie.
In een systematisch Cochrane review uit 2005 (29 trials) is monotherapie metformine vergeleken met andere orale bloedsuikerverlagende middelen (sulfonylureumderivaten, thiazolidinedionen, meglitiniden, glucosidaseremmers), insuline, dieetmaatregelen of placebo. In alle gevallen resulteerde metforminegebruik in de afname van mortaliteit (alle oorzaken), en een afname van het aantal myocardinfarcten in diabetespatiënten met overgewicht of obesitas [Saenz 2005]. In 2009 kwamen de resultaten beschikbaar van een trial (n=390), waarbij toevoeging van metformine versus placebo aan insulinegebruik werd onderzocht. Na 4 jaar was het gewicht in de metforminegroep gemiddeld 85 kg versus 90 kg in de placebogroep. Er was tevens een afname van de secundaire macrovasculaire eindpunten (zoals myocardinfarct, hartfalen, CVA, amputatie en plotselinge dood) in de metforminegroep ten opzichte van placebo (HR=0,60, 95% BI: 0,4-0,9) [Kooy 2009a]. In een latere meta-analyse (23 trials, n=2.117) uit 2012 werd geen significant verschil gevonden van (cardiovasculaire) mortaliteit tussen metformine gecombineerd met insuline en monotherapie insuline. Uit sequentie analyse bleek echter dat er meer trials nodig zijn (dan in deze review aanwezig) om betrouwbare conclusies te trekken. Op surrogaateindpunten waren er significante positieve effecten van het combineren van metformine met insuline: minder insulinegebruik, minder gewichtstoename en een betere glucoseregulatie [Hemmingsen 2012]. In 2016 verscheen vervolgens een retrospectieve cohortstudie, waarbij 12.020 insulinegebruikers met DM2 werden geanalyseerd, waarvan 6.484 monotherapie met insuline kregen. Uit de resultaten bleek dat mensen die gelijktijdig metformine en insuline kregen een verminderd risico op sterfte hadden (aHR=0,60, 95%BI:0,52-0,68) of MACE (aHR= 0,75, 95%BI: 0,62-0,91), in vergelijking met mensen die monotherapie insuline kregen [Holden 2016]. In een RCT uit 2013 (SPREAD-DIMCAD) werden 304 DM2-patiënten met een coronaire vaatziekte gedurende 3 jaar behandeld met ofwel 1,5 gram metformine/dag of 30mg glipizide/dag. De primaire eindpunten waren cardiovasculaire sterfte, sterfte (alle oorzaken), niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale CVA of arteriële revascularisatie. Na een mediane follow-up van 5 jaar waren er significant minder cardiovasculaire gebeurtenissen in de metforminegroep dan in de glipizidegroep (HR=0,54; 95%BI: 0,30-0,90; p=0,026). De onderzoekers concludeerden dat metformine ook positieve effecten heeft op harde eindpunten bij DM2-patiënten met reeds bestaande cardiovasculaire ziekte [Hong 2013].

Conclusie indien na de diagnose DM2 gestart wordt met metformine, heeft dit een gunstig effect op macrovasculaire complicaties en mortaliteit. Dit effect is minder duidelijk voor de combinatie van metformine met insuline, maar levert wel minder insulinegebruik, minder gewichtstoename en een betere glykemische instelling op.

**Lactaatacidose**

Lactaatacidose is een zeldzame, maar ernstige metabole complicatie die kan optreden door accumulatie van metformine. Lactaatacidose wordt gekenmerkt door acidotische dyspneu, buikpijn, spierkrampen, asthenie en hypothermie, gevolgd door coma. Metformine remt de omzetting van lactaat (melkzuur) in glucose in de lever, en vermeerdert de lactaatproductie in de darm en de skeletspier.
Omdat het ook de lactaatoxidatie stimuleert, leidt metformine normaliter niet tot een stijging van de plasmalactaatspiegel. Metformine-geïnduceerde lactaatacidose komt zelden voor bij patiënten zonder comorbiditeit (zoals nier- of leverinsufficiëntie of acute infectie). Gemelde gevallen zijn met name opgetreden bij acute afname van de nierfunctie, cardiopulmonale ziekte of sepsis. Zie verder [38] voor concrete doseeradviezen bij verminderde nierfunctie) [Nathan 2009] [FK 2023] [KB 2023]. Bij verdenking op lactaatacidose dient de toediening van metformine te worden gestaakt en de patiënt direct te worden opgenomen in het ziekenhuis.

**Kanker**

Er lijkt een associatie te zijn tussen het gebruik van metformine en een verlaging van het risico op (sterfte door) kanker (zie verder[12.]

**Vitamine-B12-deficiëntie**

Het gebruik van metformine is geassocieerd met een verhoogd risico op vitamine-B12-tekort en lijkt afhankelijk te zijn van de dosis en de duur van het metforminegebruik [Jager 2010] [Kos 2012] [FK 2023] [KB 2023]. Metformine belemmert de opname van het vitamine-B12-intrinsic-factor-complex in het ileum. Deze opname is calciumafhankelijk. Waarschijnlijk concurreert metformine op het celmembraan met calcium, waardoor de calciumafhankelijke intrinsic-factor-opname gestoord wordt [Jager 2010] [Ting 2006]. Er zijn aanwijzingen dat bij metforminegebruik de inname van calcium(supplementen) een positieve invloed heeft op de absorptie van vitamine B12 in het ileum [Bauman 2000] [Pflipsen 2009]. Een stoornis in de opname van vitamine B12 is pas na 2-5 jaar merkbaar, aangezien de lever het vitamine actief terug resorbeert en opslaat in een reservevoorraad. Anemie en demyeliniserende neurologische ziekten kunnen het gevolg zijn van vitamine-B12-tekort. In veel gevallen verloopt een vitamine-B12-deficiëntie asymptomatisch, maar kenmerkende symptomen zijn paresthesieën, verminderde vibratiezin en ataxie. De neurologische verschijnselen zijn vaak lastig te onderscheiden van de symptomen bijperifere diabetische neuropathie.

Het NHG ontraadt in haar diabetesstandaard het screenen van alle metforminegebruikers op vitamine-B12-deficiëntie. De redenen hiervoor zijn (onder andere):

- Een lage serumspiegel van vitamine B12 hoeft niet altijd te betekenen dat er ook een tekort in de weefsels is. Een serumbepaling van methylmalonzuur (MMA) is wel sensitief en specifiek voor de mate van vitamine-B12-deficiëntie in de weefsels, maar deze bepaling is duur en wordt niet overal uitgevoerd. Bovendien kunnen de MMA-spiegels binnen één persoon aanzienlijk variëren en kan een verhoogde spiegel (>350 nmol/l) ook het gevolg zijn van een verminderde nierfunctie.
- Er is onduidelijkheid over de grenswaarde (waar beneden suppletie nodig is), hoe lang suppletie van vitamine B12 moet worden voortgezet en over de gewenste frequentie van controles na beëindiging van de suppletie.
- Er is geen bewijs dat screenen op vitamine-B12-tekort bij metforminegebruikers leidt tot gezondheidswinst, noch dat het kosteneffectief is [NHG DM2 2021].

In 2014 heeft het NHG in een standpunt over vitamine-B12-diagnostiek duidelijkheid gegeven over grenswaarden voor verlaagde vitamine-B12-spiegels: bij een serumconcentratie < 148 pmol/l kan 95-97% van de patiënten worden gedetecteerd die klachten hebben ten gevolge van vitamine-B12-tekort. Bij vitamine-B12-spiegels van 149-250 pmol/l is een vitamine-B12-tekort onwaarschijnlijk, maar niet uitgesloten: bij klachten kan een MMA-bepaling gedaan worden.
Het NHG raadt aan om bij vitamine-B12-spiegels < 148 pmol/l én klinische verschijnselen van vitamine-B12-tekort (= anemie en/of neurologische verschijnselen als paresthesieën en ataxie), te behandelen met dagelijks 1000 microgram vitamine B12 oraal. Injecties worden alleen geadviseerd wanneer snelle normalisering van de spiegels gewenst is vanwege de ernst van de klachten. Zonder aanwezige klachten kan volstaan worden met een afwachtend beleid [Wiersma 2014].

Geconcludeerd kan worden dat het alleen zinvol lijkt om vitamine-B12-spiegels te bepalen bij

metforminegebruikers die klinische verschijnselen van een – mogelijk – vitamine-B12-tekort hebben.

**Schildklier: TSH**

Het gebruik van metformine is geassocieerd met een verlaging van de thyreoid stimulerend hormoon (TSH)-spiegels. Dit blijkt uit een studie waarbij over een periode van 25 jaar de data van 5.689 patiënten met (behandelde) hypothyreoïdie en 59.937 euthyreoide patiënten werden geëvalueerd. Het betrof patiënten met diabetes type 2 die ofwel metformine monotherapie ofwel monotherapie met een sulfonylureumderivaat kregen. Metformine gaf in vergelijking met een sulfonylureumderivaat 55% meer risico op een lage TSH-spiegel (<0,4 mIU/l) bij mensen die werden behandeld voor hypothyreoïdie (gecorr HR= 1,55, 95% BI 1,09-2,20). Het risico op een lage TSH-spiegel was het hoogst binnen 3 tot 6 maanden na start van de behandeling met metformine (gecorr HR 2,30; 95% BI 1,00-5,29). Deze associatie was er niet bij euthyreoide patiënten (gecorr HR= 0,97, 95% BI 0,69-1,36). De onderzoekers gaven aan dat de klinische consequenties van hun bevindingen nog nader onderzoek behoeven [Fournier 2014].

In een andere studie werden de veranderingen in TSH-spiegels geëvalueerd van euthyreoide diabetespatiënten (n=393), uitgesplitst in drie groepen: groep 1 (n=119) werd nooit behandeld met metformine of levothyroxine, groep 2 (n=203) werd nooit behandeld met levothyroxine en startte met metformine aan het begin van de studie, groep 3 (n=71) gebruikte reeds levothyroxine en startte eveneens met metformine aan het begin van de studie. In de groep (3) levothyroxinegebruikers bleken de TSH-waarden significant te dalen, onafhankelijk van de uitgangswaarde, na metforminegebruik. In groep 2 bleek alleen bij de patiënten met hoog normale TSH-spiegels de waarden significant te dalen na metforminegebruik (van 3,24 ±0,51 naar 2,27±1,28 mU/l, p=0,004). In groep 1 werden geen significante veranderingen in TSH-waarden geobserveerd [Capelli 2012]. Het mechanisme achter de TSH-daling ten gevolge van metformine is nog niet duidelijk [Haugen 2009].

Geconcludeerd kan worden dat er een associatie is tussen het gebruik van metformine en een daling van de TSH-waarden bij diabetespatiënten met (behandelde) hypothyreoïdie en/of hoog normale TSH-waarden.

**Conclusies**

- Indien vanaf de diagnose (diabetes type 2) metformine wordt gebruikt, is een verlaging van mortaliteit en van macrovasculaire en diabetesgerelateerde eindpunten aangetoond. Om die reden is metformine de eerste keuze onder de orale bloedsuikerverlagende middelen.
- Bij mensen met DM2 geeft het combineren van metformine met insuline minder gewichtstoename, minder insulinegebruik, betere bloedglucosewaarden en (associaties met) minder sterfte en minder cardiovasculaire accidenten (MACE) dan monotherapie met insuline.
- Om het zeldzame risico op lactaatacidose te voorkomen, dient bij metforminegebruikers de nierfunctie te worden gemonitord, en kan de dosering van metformine bij een verslechtering worden aangepast of (bij dreigende dehydratie) gestaakt (zie voor doseeradviezen [38]).
- Bepaling van vitamine-B12-spiegels tijdens metforminegebruik lijkt alleen zinvol bij klinische symptomen (anemie, paresthesieën, ataxie) van een vitamine-B12-deficiëntie.
- Er zijn associaties dat het gebruik van metformine door patiënten die worden behandeld voor hypothyreoïdie kan resulteren in verlaagde TSH-waarden.
- De kosten van een behandeling met metformine zijn gunstig/gering.

## 24. Sulfonylureumderivaten

Chloorpropamide, glibenclamide, gliclazide, glimepiride, glipizide en tolbutamide behoren tot de sulfonylureumderivaten (SUD's). Chloorpropamide en glipizide zijn niet in Nederland in de handel. De SUD's blokkeren, door binding aan de sulfonylureumreceptor, de ATP-afhankelijke kaliumkanalen. Deze kanalen bevinden zich op de bètacellen (pancreas), maar ook in myocardweefsel en glad spierweefsel in de bloedvaten. Bij de bètacellen van de pancreas leidt blokkade van de kaliumkanalen tot stimulatie van de insulinesecretie. SUD's zijn alleen zinvol bij diabetespatiënten die nog enige functionerende bètacellen hebben: de effectiviteit zal derhalve dalen bij een afname van functionerende bètacellen.

De SUD's verschillen onderling in absorptie, metabolisme en effectieve dosering. Vergelijking van werkzaamheid van SUD's op basis van plasma halfwaardetijden (=farmacokinetiek) is misleidend, omdat de duur van het biologische effect (=farmacodynamie) verschillend kan zijn ten gevolge van actieve metabolieten en/of verschillen in bindingsaffiniteit met SU-receptoren [KB 2023] [FK 2023] [Jonnson 1994] [Rydberg 1994].

Verschillende formuleringen

Gliclazide is in twee verschillende formuleringen beschikbaar, met verschillende farmacokinetische eigenschappen. De hydrofiele matrix van de MR 30 mg en 60 mg tabletten zorgt voor een langdurig afgiftepatroon, waardoor eenmaal daags kan worden gedoseerd, in tegenstelling tot de 80 mg tabletten. Daarnaast geeft de tablet van 80 mg slechts een deel van de werkzame stof af. De tablet van 80 mg bevat dan ook, om hetzelfde effect te bereiken, meer werkzame stof dan de tabletten van 30 en 60 mg. Eén tablet gliclazide mga 30mg MR komt grofweg overeen met één tablet gliclazide mga 80 mg (ten aanzien van de glykemische werkzaamheid en het veiligheidsprofiel, zoals hypoglykemieën). De 30 en 60 mg tabletten worden eenmaal daags gedoseerd, de tabletten van 80 mg verspreid over de dag. Switch bij voorkeur niet tussen de preparaten nadat de patiënt is ingesteld op een van de twee preparaten, en vermijd het combineren van de verschillende formuleringen [NHG DM2 2021] [Drouin 2004] [FK 2023] [KB 2023]. Alertheid is geboden indien – noodgedwongen – van de ene op de andere formulering bij leveringsproblemen overgeschakeld te worden overgeschakeld.

Voorkeursmiddel

De NHG-Standaard heeft gliclazide als voorkeursmiddel aangewezen. Deze voorkeur boven andere sulfonylureumderivaten is gebaseerd op het gebruiksgemak (mogelijkheid tot eenmaal daagse dosering, laag risico op hypoglykemie, dosisaanpassing bij een verslechterende nierfunctie niet nodig). Bovendien is de kans op sterfte (zowel aan cardiovasculaire als aan alle oorzaken) bij gebruik van gliclazide mogelijk lager dan bij gebruik van andere sulfonylureumderivaten. Bij patiënten die reeds glimepiride of tolbutamide gebruiken en een goede glykemische regulering hebben, adviseert de NHG-Standaard om het betreffende sulfonylureumderivaat te continueren [NHG DM2 2021].

Contra-indicaties

SUD's zijn gecontra-indiceerd bij overgevoeligheid voor sulfonylureumderivaten. Voorzichtigheid is geboden bij levercirrose vanwege een hoger risico op hypoglykemieën (zie ook www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl en 2.4.5) [KB 2023].

- Glykemische effectiviteit

  SUD's versus placebo

  Er zijn waarschijnlijk geen klinisch relevante verschillen in verandering van het HbA1c tussen gliclazide

en glibenclamide of glimepiride (kwaliteit van bewijs redelijk). De vergelijking met tolbutamide is niet onderzocht [NHG DM2 2021].In een meta-analyse van RCT's werd gevonden dat monotherapie met SUD's (9 trials) het HbA1c met gemiddeld 17 mmol/mol (1,51%) meer verlaagden dan placebo (9 RCT's, 95% BI: 1,25-1,78%) [Hirst 2013].

SUD's toegevoegd aan orale diabetesmedicatie

SUD's toegevoegd aan orale diabetesbehandeling (meta-analyse: 1 RCT glimepiride + metformine en 3 RCT's glibenclamide + troglitazon) verlagen het HbA1c met gemiddeld 18 mmol/mol (1,62%, 95% BI: 1,0-2,24%) [Hirst 2013].

SUD's toegevoegd aan insuline

Uit een meta-analyse (17 RCT's) blijkt dat SUD's toegevoegd aan insuline het HbA1c verlagen met gemiddeld 6 mmol/mol (0,46%, 95% BI: 0,24-0,69) en daarbij de insulinedosering verlagen [Hirst 2013].

- Veiligheid/bijwerkingen

  Bijwerkingen die bij alle SUD's kunnen voorkomen, zijn misselijkheid, huidreacties (zoals fotosensitiviteit) en abnormale leverfunctietesten.

  Hypoglykemieën

  Het gebruik van SUD's kan een hypoglykemie tot gevolg hebben [47]. Dit risico van SU-derivaten hangt samen met hun continue stimulatie van de insulineafgifte (aan de bloedbaan) door de bètacellen, die onafhankelijk is van de hoogte van de bloedglucosespiegel.

  Ernstige hypoglykemieën bij gebruik van SUD's komen zeer weinig voor in de eerstelijnspopulatie, variërend van 0,8 tot 1,3%. Hypoglykemieën blijken vooral voor te komen bij oudere patiënten, verminderde nier- of leverfunctie, gelijktijdige alcoholconsumptie [45], ongewone lichamelijke belasting en verminderde of onregelmatige voedselinname. De cumulatie van SU-derivaten met actieve metabolieten bij een verminderde nierfunctie kan leiden tot gevaarlijke, langdurige hypoglykemieën. Ook het gelijktijdig gebruik van insuline vergroot het risico op hypoglykemieën, met name bij een meermaal daags insulineregime [NHG DM2 2021]. De NHG-Standaard adviseert om bij hypoglykemieën tijdens de behandeling met tolbutamide of gliclazide de dosis te verlagen, glimepiride te vervangen door gliclazide en het SUD te staken bij recidiverende hypoglykemieën.

  Bij start van een eenmaal daags (middel)langwerkende insuline kan in eerste instantie het SUD gecontinueerd worden, maar in geval van hypoglykemie dient de dosering van het sulfonylureumderivaat te worden verlaagd of gestopt.

  De definities/afkapwaarden voor ernstige en niet-ernstige hypoglykemieën verschillen per onderzoek, waardoor de cijfers over het optreden van hypoglykemieën zeer uiteenlopen en lastig te vergelijken zijn. In een 4 jaar durende retrospectieve studie onder 14.000 diabetespatiënten van 65 jaar of ouder is het aantal ernstige hypoglykemieën tijdens gebruik van verschillende SUD's onderzocht. De incidentie van ernstige hypoglykemieën was het hoogst bij gebruik van glibenclamide (19,9 episodes per 1000 persoonsjaren) en het laagst bij tolbutamide (3,5 episodes per 1000 persoonsjaren). Voorspellers voor een hypoglykemie waren recent ontslag uit een ziekenhuis (RR= 4,5 episodes per 100 persoonsjaren; 95% BI:

3,5-5,7), hoge leeftijd (RR= 1,8; 95% BI: 1,4-2,3) en gebruik van meer dan 5 geneesmiddelen (RR=1,3; 95% BI: 1,1-1,5) [Shorr 1997b].

In een RCT (n=248) onder diabetespatiënten die gedurende 5 jaar werden behandeld met een sulfonylureumderivaat, bleek het risico op hypoglykemieën voor gliclazide en glipizide 2,3% resp. 4,6%. Het risico voor glibenclamide was 8,3% [Harrower 1994]. De UKPDS-studie (n=2.520, follow up 3 jaar) daarentegen, rapporteert een hypoglykemie incidentie van 1,3% voor behandeling met glibenclamide versus 1,4% met insuline [UKPDS 1995]. Uit een systematische review komt naar voren dat het gebruik van glibenclamide – vergeleken met andere SUD's – geassocieerd wordt met een 83% groter risico op het ervaren van ten minste 1 hypoglycemische episode [Gangji 2007]. Een latere meta-analyse (25 onderzoeken) concludeert dat het gebruik van gliclazide geassocieerd wordt met een lager risico op hypoglykemieën dan glipizide en glimepiride. Het risico op een milde hypoglykemie bij gebruik gliclazide versus glimepiride was 1,4% (95% BI: 0,8-2,4%) resp. 15,5% (95% BI: 12,3-19,2%). Het risico op een ernstige hypoglykemie was bij gliclazide, glimepiride en glipizide resp. 0,1% (95% BI: 0-0,7%), 0,9% (95% BI: 0,6-1,3%) en 2,1% (95% BI: 0,9-5,1%). In deze meta-analyse werd het kortwerkende tolbutamide niet meegenomen. Opvallend was dat verschillen tussen gliclazide en glibenclamide in deze analyse niet konden worden bevestigd. De onderzoekers geven aan dat ruim 90% van de gebruikers van SUD's geen hypoglykemieën heeft [Schopman 2014].

In een meta-analyse (19 RCT's, die methodologisch van slechte kwaliteit waren), werd gliclazide vergeleken met andere bloedglucoseverlagende middelen. Uit deze analyse bleek slechts 1 ernstige hypoglykemie opgetreden te zijn onder 2.387 gliclazidegebruikers. In dit ene geval werd gliclazide tegelijkertijd met NPH-insuline gebruikt. Er was ook slechts 1 geval van ernstige hypoglykemie – tijdens glibenclamide gebruik – in de vergelijkingsgroep (met metformine, acarbose, repaglinide, nateglinide, pioglitazon, vildagliptine, glibenclamide (1RCT) en glimepiride (1RCT)). Indien alleen studies werden beoordeeld met maximaal 240mg gliclazide per dag, waren er geen meldingen van hypoglykemieën, ernstig noch mild. De onderzoekers concluderen dat het risico op hypoglykemieën erg laag is tijdens gliclazidegebruik [Landman 2014]. Systematische reviews en meta-analyses (van RCT's) over sulfonylureumderivaten en hypoglykemieën, waarbij tolbutamide in de analyses is meegenomen, ontbreken vooralsnog.

De relatie tussen de nierfunctie en het risico op hypoglykemieën bij gebruik van SUD's (ten opzichte van metformine) is in 2016 onderzocht in een retrospectieve cohortstudie (n= 120.803, gem. follow-up 3,7 jaar).

Uit deze studie bleek een verhoogd risico op hypoglykemieën bij patiënten met een hoge dagelijkse dosis SUD's (HR=3,12; 95% BI: 2,68-3,62) en bij ernstige nierfunctiestoornissen (eGFR< 30 ml/min) (HR= 4,96; 95% BI: 3,67- 6,55). Het risico op een hypoglykemie was lager bij patiënten met een eGFR van 30-59 ml/min (HR=2,69; 95%BI: 2,25-3,20) of eGFR > 60ml/min (HR= 2.04; 95% BI: 1,73-2,41). Het gebruik van glibenclamide was geassocieerd met het hoogste risico op een hypoglykemie (HR= 7,84; 95% BI 4,89-11,44). Er was een groot verschil in hypoglykemierisico tussen gebruikers van glimepiride en glibenclamide (2-voudig versus 7,5-voudig verhoogd risico). Een mogelijke verklaring hiervoor kan zijn dat glimepiride een lagere bindingsaffiniteit heeft voor de bètacellen van de alvleesklier dan glibenclamide, en/of dat de actieve metaboliet van glimepiride een kleiner hypoglycemisch effect heeft dan de stof zelf. Opvallend was dat gliclazide een vergelijkbaar risico op hypoglykemie gaf als glimepiride, glipizide en tolbutamide [Dalem 2016].

Conclusie: het risico op een hypoglykemie tijdens gebruik van sulfonylureumderivaten is gering (zie ook [47]). Meestal zijn de hypoglykemieën mild en slechts zelden ernstig van aard. Vanwege de relatief hoge kans op hypoglykemieën tijdens gebruik van glibenclamide (in vergelijking met andere SUD's) wordt dit middel afgeraden.

### Gewicht

Het gebruik van SUD's wordt geassocieerd met een toename van het lichaamsgewicht. In de UKPDS-studie kregen nieuw gediagnosticeerde diabetespatiënten (DM2) over een periode van 3 jaar een gewichtstoename van gemiddeld +4,8 kg tijdens glibenclamidegebruik versus een toename + 1,7kg in de groep die alleen dieetmaatregelen kreeg [UKPDS 1995]. Bij patiënten die ondanks leefstijl (dieet en lichaamsbeweging) hun diabetes niet onder controle kregen, gaf gebruik van glimepiride na 14 weken een gewichtstoename van +2,3kg [Autista 2003]. Een analyse van 4 trials die een jaar duurden, waarbij dieetmaatregelen onvoldoende effect hadden, gaf aan dat behandeling met glipizide een gemiddelde gewichtstoename van +2,6kg gaf versus een afname van -2,0 kg tijdens metforminegebruik [Simonson 1997].

In de GUIDE-trial (Glucosamine Unum In Die [Once A Day] Efficacy trial) kregen 845 diabetespatiënten ofwel gliclazide ofwel glimepiride. Na 27 weken was de gewichtstoename in de gliclazidegroep gemiddeld + 0,5kg versus + 0,7kg in de glimepiride groep [Schernthaner 2004]. Uit een analyse van 4 RCT's die een jaar duurden (n>3.700 diabetespatiënten) kwam naar voren dat behandeling met gliclazide een gemiddelde gewichtstoename van +1,9kg gaf, versus +2,8kg bij pioglitazongebruik en -2,5kg bij metforminegebruik [Belcher 2005]. In een grote populatiestudie onder diabetespatiënten is bestudeerd hoe het gewicht veranderde in de eerste 5 jaar na start van de behandeling. Na 5 jaar hadden de patiënten die alleen dieetmaatregelen kregen een gewichtsafname van gemiddeld -5,4kg. De patiënten die SUD's kregen hadden een gemiddelde afname van -2,9kg (dus + 2,5 vergeleken met dieet) en degenen die metformine + SUD's kregen hadden een gemiddelde afname van -2,0kg (dus + 3,4 kg ten opzichte van dieet) [De Fine Olivarius 2006]. Geconcludeerd kan worden dat behandeling met SUD's een gewichtstoename kan geven (van gemiddeld 2 tot 3 kg).

### Microvasculaire complicaties

Sulfonylureumderivaten verminderen mogelijk het optreden van microvasculaire complicaties [NHG DM2 2021]. In de UKPDS-studie werd met betrekking tot een gecombineerd microvasculair eindpunt (retinopathie en nefropathie) een risicoreductie gevonden van 0,66 (95%-BI 0,47-0,93) in het voordeel van glibenclamide, vergeleken met de controlegroep (dieet) [UKPDS 1998c] [Konig 2013]. Zie ook [5][6].

### Cardiovasculaire veiligheid

Er zijn associaties dat het gebruik van sulfonylureumderivaten (SUD's) gepaard gaat met slechtere cardiovasculaire uitkomsten. Al in 1976 werd een verhoogde cardiovasculaire mortaliteit opgemerkt bij tolbutamidegebruikers [anom 1976]. Volgens de NHG-Standaard Diabetes kan gliclazide mogelijk leiden tot een lagere sterfte (zowel aan alle oorzaken als aan cardiovasculaire oorzaken) in vergelijking tot glibenclamide, glimepiride en tolbutamide, maar de kwaliteit van het bewijs is laag. Ook is het nog onzeker of er verschillen zijn in optreden van acuut coronair syndroom tussen de verschillende sulfonylureumderivaten (gliclazide, glibenclamide, glimepiride of tolbutamide) omdat de kwaliteit van het

bewijs zeer laag is [NHG DM2 2021].

Een Cochrane review uit 2013 kon de associatie met verhoogde mortaliteit niet zonder meer bevestigen: in deze review van 72 RCT's (n=22.589) is het effect van monotherapie SUD's op mortaliteit onderzocht. De duur van de verschillende interventies varieerde van 24 weken tot 10,7 jaren. Uit de resultaten bleek dat de eerste generatie SUD's (zoals tolbutamide) een verhoogde cardiovasculaire mortaliteit geven ten opzichte van placebo (2RCT's; RR=2,63, 95% BI: 1,32-5,22). Ten opzichte van insuline was er geen verschil. Voor de tweede generatie SUD's (gliclazide, glipizide, glibenclamide en glimepiride) kon geen verschil in mortaliteit (alle oorzaken en cardiovasculair) worden aangetoond ten opzichte van metformine, thiazolidinedionen, insuline en meglitiniden. De data ten opzichte van placebo waren te gering om te onderzoeken. De conclusie van de reviewers was dat er bij alle onderzoeken een hoog risico op bias was, en dat er behoefte is aan grootschalige langdurige RCT's met een laag risico op bias [Hemmingsen 2013b].

Een mogelijke verklaring voor een verschil in cardiovasculair risico (tussen de SUD's) wordt in diverse publicaties gezocht in het verschil in selectiviteit voor de SU-receptoren op de pancreas- en de myocardspiercellen. Pancreas selectieve middelen zouden mogelijk een lager cardiovasculair risico geven. Uit een systematische review (27 RCT's) blijkt dat gliclazide en glipizide selectief binden aan SU-receptoren op de pancreas. Glibenclamide en glimepiride worden hierbij geclassificeerd als niet(-pancreas) selectief, en tolbutamide en repaglinide als partieel (pancreas) selectief [Abdelmoneim 2012].

In een kleine cohortstudie kon echter geen verschil in mortaliteit worden gevonden tussen gebruikers van pancreas selectieve en niet-pancreas selectieve SUD's [Evans 2008]. In twee andere retrospectieve studies gaven zowel glipizide (pancreas selectief) als glimepiride en glibenclamide (niet-pancreas selectief) een significante verhoogde cardiovasculaire mortaliteit ten opzichte van metforminebehandeling [Pantalone 2012] [Roumie 2012]. In een RCT uit 2013 (SPREAD-DIMCAD) werden 304 DM2-patiënten met een coronaire vaatziekte gedurende 3 jaar behandeld met ofwel 1,5 gram metformine/dag of 30mg glipizide/dag. De primaire eindpunten waren cardiovasculaire sterfte, sterfte (alle oorzaken), niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale CVA of arteriële revascularisatie. Na een mediane follow-up van 5 jaar waren er significant minder cardiovasculaire gebeurtenissen in de metforminegroep dan in de (pancreas selectieve) glipizidegroep (HR=0,54; 95%BI: 0,30-0,90; p=0,026) [Hong 2013].

Uit een grote observationele studie (n= 107.806) waarbij het cardiovasculaire risico van monotherapie met SUD's en repaglinide werd vergeleken met metformine, kwam naar voren dat gliclazide (pancreas selectief) en repaglinide (partieel pancreas selectief) geen verhoogd risico geven op myocardinfarct, CVA en mortaliteit.
Dit in tegenstelling tot tolbutamide (partieel selectief), glipizide (pancreas selectief), glibenclamide en glimepiride (beide niet pancreas selectief), die wel een verhoogd cardiovasculair risico geven ten opzichte van metforminegebruik. De onderzoekers merken hierbij op dat het risico van 'confounding by indication' bestaat, omdat patiënten met hartfalen en nierfalen eerder een SUD of repaglinide kregen dan metformine, en dat het aantal comorbiditeiten over het algemeen lager was bij de patiënten die werden behandeld met metformine, gliclazide en repaglinide. Hiervoor zou in de analyse gecorrigeerd zijn. Belangrijke confounders, zoals BMI, rookstatus en plasmalipiden, zijn in deze studie echter niet meegenomen [Schramm 2011].

Een systematische review van 18 RCT's (n=167.327) heeft eveneens de mortaliteitsrisico's van de verschillende SUD's geanalyseerd. Gebruik van gliclazide en glimepiride werd in deze review geassocieerd met een lager risico op mortaliteit ten opzichte van het gebruik van glibenclamide. Voor gliclazide was het relatief mortaliteitsrisico (alle oorzaken) 0,65 (95% BI: 0,53-0,97) en voor cardiovasculaire mortaliteit 0,60 (95% BI: 0,45-0,84). Voor glimepiride waren de vergelijkbare relatieve risico's 0,83 (95% BI: 0,68-1,00) resp. 0,79 (95% BI: 0,57-1,11). Voor glipizide en tolbutamide werd er geen verschil in mortaliteit ten opzichte van glibenclamide aangetoond [Simpson 2015]. Het cardiovasculair risico van combinaties van metformine met verschillende insulinesecretagogen is in een retrospectieve studie onder 56.827 diabetespatiënten onderzocht. De mediane duur van de voorafgaande monotherapie was 2,2 jaar. De gemiddelde follow-up duur van de combinatietherapie was 4,1 jaar. De meest gebruikte combinatie – glimepiride + metformine – werd gebruikt als referentie. Het mortaliteitsrisico bleek vergelijkbaar voor de combinatie gliclazide + metformine (RR=1,01, 95% BI: 0,88-1,15], repaglinide + metformine (RR= 0,81, 95% BI: 0,62-1,05), glibenclamide + metformine (RR=0,98, 95% BI: 0,87-1,10) en tolbutamide + metformine (RR=1,04, 95% BI: 0,85-1,28). Opvallend was evenwel dat het gebruik van de combinatie glipizide + metformine geassocieerd werd met een verhoogde mortaliteit (alle oorzaken) (RR=1,16, 95% BI: 1,02-1,32, p=0,02), cardiovasculaire sterfte (RR=1,21, 95% BI: 1,01-1,46, p=0,04) en verhoogd gecombineerd eindpunt (Myocardinfarct, CVA, cardiovasculaire sterfte) (RR= 1,20, 95% BI: 1,06-1,36, p=0,005). De onderzoekers stellen dat de verschillen in cardiovasculaire risico niet verklaard kunnen worden door de hypothese van pancreas selectiviteit, aangezien glipizide pancreas selectief is. Ze adviseren terughoudend te zijn met conclusies rondom de risico's van glipizidegebruik, omdat data omtrent rookstatus, familiegeschiedenis omtrent HVZ, HbA1c en BMI ontbraken (voor alle deelnemers), en omdat veel glipizidegebruikers in het begin van de follow-up geïncludeerd zijn en misschien minder optimale therapie hebben ontvangen. Geconcludeerd wordt dat er geen associatie is dat er voor gebruikers van de combinatie metformine + gliclazide of repaglinide een significant gunstiger cardiovasculair risico is dan voor gebruikers van metformine + andere SUD's (tolbutamide, glibenclamide, glimepiride). De enige manier om het cardiovasculaire risico van de verschillende SUD's vast te stellen is door het uitvoeren van langdurende prospectieve gerandomiseerde trials [Mogensen 2015].

**Conclusie cardiovasculaire veiligheid**

Er zijn associaties van een verhoogd cardiovasculair risico bij monotherapie van sulfonylureumderivaten ten opzichte van metforminegebruik. Het mogelijke werkingsmechanisme is onbekend.

Verschil in pancreasselectiviteit tussen de sulfonylureumderivaten lijkt geen goede verklaring te zijn voor verschillen in cardiovasculair risico. De meeste (observationele) studies vergelijken de cardiovasculaire risico's van SUD's met metforminebehandeling, waardoor het onduidelijk is in hoeverre het toegenomen risico te wijten is aan de 'toxiciteit' van de SUD's of aan de protectieve effecten van metformine.

Veel diabetespatiënten hebben na een aantal jaren monotherapie van een bloedsuikerverlagend middel een tweede middel nodig om de streefwaarde te behalen. De meest gebruikte combinatie is metformine met een sulfonylureumderivaat. Er zijn geen aanwijzingen dat de combinatie van metformine + gliclazide een significant beter cardiovasculair risicoprofiel heeft, dan combinaties van metformine met andere sulfonylureumderivaten (tolbutamide, glibenclamide of glimepiride). Het grootste nadeel ten aanzien van conclusies rondom de cardiovasculaire veiligheid, is het ontbreken van uitgebreide, langer durende RCT's (met SUD's) op harde macrovasculaire eindpunten. De enige studie op dit gebied is de CAROLINA-

studie (n=6033, verhoogd cardiovasculair risico), die de cardiovasculaire uitkomsten van linagliptine (5mg/dag) (zie [26]) heeft vergeleken met glimepiride (4 mg/dag), toegevoegd aan bestaande medicamenteuze behandeling. De mediane follow-up was 6,3 jaar. Het gebruik van linagliptine resulteerde in 11,8% cardiovasculaire uitkomsten (cardiovasculair sterfte, niet-fataal myocardinfarct of niet-fatale CVA) versus 12% bij gebruik van glimepiride. Het gebruik van linagliptine werd als non-inferieur betiteld in verband met glimepiride bij deze onderzoekspopulatie [Rosenstock 2019]. Duidelijke conclusies rondom de cardiovasculaire risico's van de verschillende SUD's kunnen derhalve nog niet worden getrokken.

Verminderde nierfunctie

Het risico op hypoglykemieën is bij een verminderde nierfunctie verhoogd vanwege de verminderde klaring van insuline en een gestoorde renale gluconeogenese. Tegelijkertijd kan een verminderde nierfunctie ook leiden tot een verminderde klaring van sulfonylureumderivaten of hun metabolieten. Over het algemeen wordt aangeraden de startdosering van SUD's met de helft te verlagen bij een creatinineklaring < 50ml/min. Voor tolbutamide en gliclazide is geen dosisaanpassing noodzakelijk bij een creatinineklaring > 10 ml/min [Health base 2022] [KB 2023].

Kanker

Er zijn associaties dat het gebruik van sulfonylureumderivaten een verhoogd risico op kanker geeft, maar er zijn langer durende grootschalige RCT's nodig om vast te stellen of er sprake is van een oorzakelijk verband (zie ook [12]).

### Conclusies

- De verschillende sulfonylureum derivaten (SUD's) verschillen niet significant van elkaar wat betreft bloedsuikerverlagende effectiviteit (gem. 17 mmol/mol HbA1c-daling ten opzichte van placebo).
- Gebruik van SUD's kan gepaard gaan met gewichtstoename en hypoglykemieën. Glibenclamide wordt afgeraden vanwege het sterk verhoogde risico op hypoglykemieën ten opzichte van de andere SUD's [47].
- SUD's verminderen mogelijk het optreden van microvasculaire complicaties.
- Vanwege het ontbreken van goede onderzoeken kunnen duidelijke conclusies rondom macrovasculaire risico's bij gebruik van SUD's niet worden getrokken. Dit geldt ook voor mogelijke onderlinge verschillen: er zijn weliswaar associaties dat er bij monotherapie van SUD's onderlinge verschillen zijn in cardiovasculair risico (morbiditeit en mortaliteit), maar in combinatietherapie met metformine zijn deze verschillen (nog) niet naar voren gekomen. In Nederland zullen de meeste diabetespatiënten die een behandeling met een SUD krijgen, tevens metformine gebruiken.
- De huidige NHG-voorkeur voor gliclazide boven andere SUD's is gebaseerd op gebruiksgemak (mogelijkheid tot eenmaal daagse dosering, laag risico op hypoglykemie, dosisaanpassing bij verslechterde nierfunctie niet nodig). Daarnaast speelt het mogelijk lagere risico op sterfte (zowel cardiovasculair als alle oorzaken) in vergelijking met de andere SUD's een rol voor deze voorkeur.
- Alertheid is geboden indien wordt geswitcht tussen de verschillende gliclazide formuleringen (30/60mg versus 80mg tablet) omdat vanwege de verschillende farmacokinetiek deze tabletten niet mogen worden omgezet op basis van het totaal aantal milligram gliclazide (zie 2.4.1 en 2.4.2).
- Bij hypoglykemieën tijdens de behandeling met tolbutamide of gliclazide is het raadzaam de dosis te verlagen en bij gebruik van glimepiride deze te vervangen door gliclazide. Staak het sulfonylureumderivaat bij recidiverende hypoglykemieën.
- De kosten van een behandeling met SUD's zijn gunstig/gering en er zijn er geen relevante verschillen tussen de verschillende SUD's.

## 25. Thiazolidinedionen

Pioglitazon en rosiglitazon behoren tot de thiazolidinedionen (=TZD's). Rosiglitazon is sinds 2010 (in Nederland) uit de handel genomen vanwege een toename van niet-fatale hartinfarcten en osteoporotische fracturen. Thiazolidinedionen zijn agonisten van PPARs (peroxisomal proliferator activated receptors) die onder andere in vetweefsel, bètacellen van de pancreas, vasculair endotheel, centraal zenuwstelsel (=PPAR-gamma) en in lever, hart, spierweefsel en vaatwanden (=PPAR-alpha) voorkomen. Rosiglitazon is een selectieve PPAR-gamma-agonist, terwijl pioglitazon ook enig PPAR-alpha effect sorteert. [Yki-Järvinen 2004, Vidal-Puig 1997]. Activatie van PPAR-gamma in de celkern leidt tot expressie van eiwitten, die een rol hebben in het glucose- en lipidenmetabolisme. De gevoeligheid voor insuline in de lever en het vet- en spierweefsel neemt toe, alwaar opname en gebruik van glucose vergroot en de glucoseproductie wordt verlaagd. Activatie leidt tevens tot een verhoogde opname van vrije vetzuren in het vetweefsel en tot een versterkte lipogenese [Iwamoto 1996, Nolan 2004, Yki-Järvinen 2004, KB 2023].

Metabolisering van pioglitazon in de lever vindt voornamelijk plaats via CYP2C8. Tijdens gelijktijdig gebruik met CYP2C8 remmers (bv. gemfibrozil) of induceerders (bv. rifampicine) dient de bloedglucosespiegel regelmatig gecontroleerd en de dosering van pioglitazon zonodig verlaagd respectievelijk te worden verhoogd [FK 2023].

### Contra-indicaties

Pioglitazon is gecontra-indiceerd bij (anamnese van) hartfalen (NYHA-klasse I-IV) of blaaskanker, onverklaarde hematurie, gestoorde leverfunctie (ALAT> 2,5 x ULN), en bij overgevoeligheid. Voorzichtigheid is geboden bij polycysteus-ovariumsyndroom [KB 2023] [FK 2023].

- **Glykemische effectiviteit**

  De glykemische werking treedt geleidelijk in en is maximaal na 6-12 weken. Metabolisering van pioglitazon in de lever (voornamelijk via CYP2C8) leidt tot metabolieten: drie van de zes bekende metabolieten zijn actief, waarvan een ('M-III') even actief is als pioglitazon, een ('M-IV') 3x zo actief, en een ('M-II') minimaal effectief is. De halfwaardetijd van pioglitazon is 5 tot 6 uur, van de metabolieten 16 tot 23 uur [FK 2023] [KB 2023].

  #### TZD versus placebo

  Monotherapie met pioglitazon geeft gemiddeld een HbA1c-verlaging van 11 mmol/mol (= -0,99%; 95% BI: -1,18 tot -0,81). Pioglitazon en rosiglitazon hebben een vergelijkbaar glykemisch verlagend effect [Norris 2007].

  #### TZD toegevoegd aan orale diabetesmedicatie

  Toegevoegd aan orale bloedsuikerverlagende therapie geven TZD's een gemiddelde HbA1c-daling van 9 mmol/mol (=0,8%; 95% BI: -1,10 tot -0,5%) [Pinelli 2008].

  #### TZD toegevoegd aan insuline

  Pioglitazon toegevoegd aan insulinebehandeling geeft een HbA1c-daling van 6 tot 13 mmol/mol [Clar 2009, Tan 2010].

- Veiligheid/bijwerkingen

  Bijwerkingen die veel voorkomen zijn onder andere bovenste luchtweginfecties en visusstoornissen. Het risico op pneumonie lijkt enigszins verhoogd in vergelijking tot placebo of andere bloedglucoseverlagende middelen [NHG DM2 2021] [KB 2023] [FK 2023].

  Hypoglykemie

  Monotherapie met thiazolidinedionen geeft geen verhoogd risico op hypoglykemieën, omdat ze primair werken via vergroting van de insulinegevoeligheid. In combinatie met sulfonylureumderivaten en insuline is er wel een verhoogd risico op hypoglykemieën [Aronoff 2000] [Kahn 2006] [Richter 2006].

  Gewicht

  Pioglitazon geeft een toename van gewicht van gemiddeld 1 tot 3 kg, die afhankelijk is van zowel de dosis als van de gebruiksduur [Aronoff 2000] [Norris 2007] [Pinelli 2008]. De gewichtstoename wordt gedeeltelijk veroorzaakt door vochtretentie [Basu 2006, zie hierboven 'hartfalen']. Een andere (mogelijke) oorzaak is een toegenomen eetlust en een toename van vetweefsel [Lu 2011] [Ryan 2011] [Myers 2011] [Bogacka 2004] [King 2003] [Shadid 2003] [KB 2023].

  Hartfalen

  Thiazolidinedionen kunnen door vochtretentiehartfalen uitlokken of verergeren [Masoudi 2005] [Dargie 2007] [Home 2009b] [Delea 2003] [Singh 2007] [Lago 2007]. Dit geldt zowel voor monotherapie als voor combinatietherapie met thiazolidinedionen [Winkelmayer 2008] [Juurlink 2009]. Uit de RECORD-trial, waarbij toevoeging van rosiglitazon aan metformine of een SUD vergeleken werd met de combinatie metformine + SUD, bleek toevoeging van rosiglitazon het risico op hartfalen te vergroten (RR=2,1; 95% BI: 1,35-3,27) [Home 2009b]. In een andere studie werden oudere diabetespatiënten (n= 227.571, ≥ 65 jaar), die gestart waren met rosiglitazon of pioglitazon, drie jaar gevolgd. Het gebruik van rosiglitazon werd, ten opzichte van pioglitazon, geassocieerd met een significant toegenomen risico op CVA (HR=1,27), hartfalen (HR=1,25) en mortaliteit (alle oorzaken) (HR=1,14) [Graham 2010]. Uit verschillende reviews en meta-analyses lijkt er een verhoogd risico op hartfalen bij gebruik van pioglitazon in vergelijking met placebo [Lago 2007] [Lincoff 2007] [Rohatgi 2008]. Het relatieve risico op hartfalen is 1,32 voor pioglitazon in vergelijking met placebo (95% BI: 1,04-1,68) [Lago 2007].

  Het mechanisme van vochtretentie lijkt het resultaat van stimulatie van de PPAR-gamma-receptoren in de nieren te zijn, waardoor natriumreabsorptie optreedt [Yki-Järvinen 2004] [Vidal-Puig 1997] [Guan 2005]. Perifeer oedeem komt voor bij 4 tot 6% van de gebruikers van thiazolidinedionen (versus 1 tot 2% bij placebo) en in een hoger percentage bij patiënten met een geschiedenis van hartfalen [Yki-Järvinen 2004]. In zowel gerandomiseerde als observationele studies is het gebruik van TZD's geassocieerd met een verslechtering van hartfalen en pulmonair oedeem [Dormandy 2005] [Wang 2003] [Thomas 2001]. Vochtretentie komt meer voor bij gelijktijdig gebruik van insuline (bij meer dan 10% van de gebruikers) De vochtretentie die geïnduceerd wordt door TZD's lijkt relatief ongevoelig te zijn voor lisdiuretica, maar geeft snelle verbetering na staken van de TZD's [Wang 2003] [Karalliedde 2006]. Gelijktijdig gebruik van NSAID's kan de kans op oedeem vergroten [FK 2023].

  Het gebruik van pioglitazon is daarom gecontra-indiceerd bij diabetespatiënten met manifest hartfalen of

met een verhoogd risico op hartfalen. De behandeling met pioglitazon moet worden gestaakt bij de eerste tekenen van hartfalen.

(Overige) cardiovasculaire veiligheid

Een meta-analyse (19 RCT's) heeft het cardiovasculaire risico onderzocht van pioglitazon versus placebo, rosiglitazon, metformine en SUD's (=controlegroep). De primaire eindpunten (sterfte, niet-fataal MI, niet-fataal CVA) traden minder op in de pioglitazongroep dan in de controlegroep (HR=0,82; 95% BI: 0,72-0,94). De meerderheid van de geanalyseerde studies was echter niet opgezet om cardiovasculaire eindpunten te onderzoeken [Lincoff 2007]. Uit andere meta-analyses komt naar voren dat rosiglitazon, in vergelijking met pioglitazon, een hoger risico geeft op hartfalen, myocardinfarct en sterfte [Loke 2011] [Chen 2012].
De langer durende harde eindpuntstudies die zijn uitgevoerd met thiazolidinedionen, zijn de PROactive-trial met pioglitazon en de RECORD-trial met rosiglitazon.

In de PROactive-trial ((PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) onder 5.238 obese patiënten met DM2 met bestaande hart- en vaatziekten, is pioglitazon of placebo toegevoegd aan de bestaande behandeling met één of meer van de volgende middelen: metformine (57%), SU-derivaten (57%), insuline (30%), bètablokkers (55%), RAAS-remmers (70%), diuretica (30%), calciumantagonisten (36%), acetylsalicylzuur (74%), trombocytenaggregatieremmers (84%), nitraten (40%), statines (43%) of fibraten (11%). Gemiddelde follow up was 34,5 maanden. Op het primaire gecombineerde eindpunt van mortaliteit (alle oorzaken), niet-fataal hartinfarct, CVA, acuut coronair syndroom, noodzaak voor arteriële interventie en amputatie boven de enkel, was er geen significant verschil tussen beide groepen. Op het samengestelde secundaire eindpunt van mortaliteit, niet-fataal hartinfarct en CVA was er een licht voordeel voor toevoeging van pioglitazon te zien (absolute risicoreductie van 0,02) ten opzichte van placebo. In de PROactive-trial verdwijnen echter de gunstige effecten van pioglitazon op macrovasculaire eindpunten als alleen wordt gekeken naar de subgroep die optimale statinetherapie krijgt. Omdat veel DM2-patiënten in aanmerking komen voor behandeling met een statine, wordt derhalve de meerwaarde van pioglitazon op harde cardiovasculaire eindpunten gerelativeerd, mede ook in het licht van de bekende bijwerkingen (oedeem, hartfalen, blaaskanker en osteoporotische fracturen). De PROactive-trial is voortijdig afgebroken vanwege bovengenoemd voordeel van pioglitazon op de secundaire eindpunten. Hierdoor kon niet worden geëvalueerd of langduriger gebruik van pioglitazon een toename van hartfalen – en daardoor een negatief effect op de eindpunten – zou hebben gehad [Charbonnel 2004] [Dormandy 2005].

De RECORD-studie (Rosiglitazon Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycemia) was primair opgezet om cardiovasculaire gebeurtenissen en mortaliteit te onderzoeken bij gebruik van rosiglitazon. Diabetespatiënten (n=4.447) uit Europa en Australië, die niet goed gereguleerd waren (HbA1c > 53 mmol/mol) met monotherapie metformine of sulfonylureumderivaten, kregen ofwel rosiglitazon, metformine (indien gestart met SUD) of een SUD (indien gestart met metformine) erbij. In de interimanalyse na 3,75 jaar bleken de rosiglitazon (+ MF of SUD) gebruikers een verhoogd risico op hartfalen te hebben in vergelijking met de gebruikers van metformine + SUD (HR=2,24; 95% BI: 1,27-3,97 [Home 2007]. Bij de eindanalyse (gemiddelde follow up 5,5 jaar) bleek het risico op hartfalen (fataal en niet-fataal) nog steeds verhoogd bij de rosiglitazongroepen in vergelijking met de controlegroepen (HR=2,10; 95% BI: 1,35-3,27). Door het hoge uitvalspercentage (18%) in vergelijking met het gering aantal cardiovasculaire gebeurtenissen, konden er geen betrouwbare conclusies worden getrokken ten aanzien van de primaire uitkomsten, zoals risico op myocardinfarct (fataal of niet-fataal) (HR rosiglitazongroepen =1,14; 95% BI: 0,80-1,63). Bovendien bleek

het aantal statinegebruikers groter in de rosiglitazongroepen, wat een vertekening van de uitkomsten kan geven [Home 2009] [Mahaffey 2013].

Geconcludeerd kan worden dat er op harde eindpunten geen eenduidig bewijs is voor de effectiviteit van thiazolidinedionen (rosiglitazon en pioglitazon). Pioglitazon lijkt het risico op sterfte aan alle oorzaken, sterfte aan cardiovasculaire oorzaken, acuut coronair syndroom of beroerte niet te verhogen in vergelijking tot placebo, maar een verhoogd risico kan niet op alle eindpunten worden uitgesloten. Daarnaast is het onzeker hoe pioglitazon zich verhoudt tot andere bloedglucoseverlagende middelen op deze eindpunten [NHG DM2 2021].

Blaaskanker

De CHMP, het wetenschappelijke comité van het Europese geneesmiddelenagentschap (EMA), heeft in juli 2011 geconcludeerd dat het gebruik van pioglitazon dient te worden beperkt vanwege het verhoogde risico op blaaskanker (EMA 2011). De NHG concludeert dat pioglitazon het risico op blaaskanker enigszins lijkt te verhogen in vergelijking met placebo of andere bloedglucoseverlagende middelen, maar dat de kwaliteit van het bewijs laag is [NHG DM2 2021]. Het lijkt verstandig om geen pioglitazon te gebruiken bij patiënten met actieve blaaskanker (of een historie daarvan). Zie ook [12].

Fracturen

Er zijn aanwijzingen dat thiazolidinedionen de botdichtheid verlagen en het fractuurrisico vergroten, met name bij vrouwen [Grey 2007] [Grey 2008] [Loke 2009] [Schwartz 2006] [Yaturu 2007] [Meier 2008] [Habib 2010] [Bilik 2010b]. In klinische trials waren er meer botbreuken bij de vrouwelijke gebruikers van pioglitazon dan bij de controlegroepen (1,9 versus 1,1 fracturen per 100 patiëntjaren) [US FDA 2012b]. Hoewel het absolute risico op fracturen gering is, lijkt het raadzaam om pioglitazon niet te gebruiken bij vrouwen met een lage botdichtheid of andere risicofactoren voor fracturen. Voor mannen kan hierover geen advies worden gegeven, aangezien er in observationele studies conflicterende resultaten worden gemeld.

**Conclusies**

- Pioglitazon geeft een verlaging van het HbA1c van gemiddeld 9 tot 11 mmol/mol en bij monotherapie geen risico op hypoglykemieën.
- Pioglitazon kan vochtretentie veroorzaken waardoor uitlokking van hartfalen kan optreden, met name bij combinatie met insuline of NSAID's.
- Hoewel het glykemisch effect vergelijkbaar is met dat van metformine monotherapie, kleven er veel nadelige aspecten aan de behandeling met pioglitazon, zoals een toename van gewicht en (mogelijk) een verhoogd risico op fracturen, hartfalen, blaaskanker en pneumonie.
- Nadelig is dat er geen eenduidig bewijs is op cardiovasculaire eindpunten.
- De kosten van een behandeling met pioglitazon zijn gunstig/gering.

## 26. DPP-4-remmers

In Nederland zijn de dipeptidylpeptidase-4-remmers (DPP-4-remmers) linagliptine, saxagliptine, sitagliptine en vildagliptine geregistreerd. Alogliptine is momenteel niet in Nederland in de handel. DPP-4-remmers remmen het enzym DPP-4 dat de darmhormonen (incretinen) afbreekt. Hierdoor stijgen de plasmaconcentraties van de actieve vorm van GLP-1 (glucagon-like-peptide-1) en GIP (glucose-afhankelijke insulinotrope polypeptide. GLP-1 wordt afgegeven door de L-cellen in het distale ileum en het colon, terwijl GIP wordt uitgescheiden

uit de K-cellen in het duodenum en het jejunum. Deze darmhormonen stimuleren de afgifte van insuline bij hoge bloedglucoseconcentraties en remmen de glucagonafgifte door de alfacellen van de pancreas. Ze regelen hiermee 50-70% van de insulinesecretie na voedselinname (= glucosebelasting). Mogelijk verhogen de incretinen ook de gevoeligheid van weefsels voor insuline. Daarnaast remmen incretinen de darmpassage en de eetlust. Bij diabetes mellitus type 2 is de GLP-1-afgifte tijdens het beloop gaandeweg sterk verminderd, maar de werking ervan is vrijwel intact gebleven. GLP-1 wordt binnen een paar minuten afgebroken door het DPP-4-enzym. DPP-4-remmers vergroten de werkingsduur van GLP-1 en daarmee het eigen vermogen van het lichaam om via incretinen de bloedglucosespiegel te reguleren [Kooy 2010a] [Karagiannis 2022].

Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor DPP-4-remmers, (voorgeschiedenis) pancreatitis. Saxagliptine is gecontra-indiceerd bij hartfalen. Van linagliptine, saxagliptine en vildagliptine zijn geen nadelige effecten bekend bij een verminderde leverfunctie, maar geadviseerd wordt om sitagliptine te vermijden bij ernstige levercirrose (Child-Pugh klasse C). Voorzichtigheid is geboden bij combinatie met ACE-remmer en (voorgeschiedenis) angio-oedeem. (Zie ook 2.4.5 en www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl) [KB 2023] [FK 2023] [NHG DM2 2021].

- Glykemische effectiviteit

  DPP-4 versus placebo

  Een Cochrane review uit 2008 heeft de glykemische effecten van sitagliptine (11 RCT's, n=6.743) en vildagliptine (14 RCT's, n=6.121) onderzocht. In vergelijking met placebo liet behandeling met sitagliptine het HbA1c dalen met gemiddeld 8 mmol/mol (=0,7%; 95% BI: -0,8 tot -0,6) en vildagliptine met gemiddeld 7 mmol/mol (=0,6%; 95% BI: -0,7 tot -0,5) [Richter 2008]. In een review waarin naar de effectiviteit van alogliptine is gekeken, bleek monotherapie in doseringen van 12,5-25mg/dag het HbA1c te verlagen met gemiddeld 6 mmol/mol (0,56-0,59%) ten opzichte van placebo [Jarvis 2013].

  In een grote meta-analyse (62 studies: 7 Japanse en 55 niet-Japanse) zijn de effecten van saxagliptine, sitagliptine, linagliptine en vildagliptine versus placebo geanalyseerd. De DPP-4-remmers bleken in vergelijking met placebo een gemiddelde HbA1c-daling te geven van 8 mmol/mol (0,76%, 95% BI: - 0,83 tot -0,68%), maar de daling bleek sterker in de Japanse studies (17 mmol/mol oftewel 1,67%, 95% BI: -1,89 tot -1,44) dan in niet-Japanse studies (7mmol/mol oftewel 0,65%; 95% BI: -0,71 tot -0,60) [Park 2012]. Dit wordt bevestigd in een latere meta-analyse (55 RCT's): DPP-4-remmers bleken het HbA1c meer te verlagen in studies met meer dan 50% Aziatische deelnemers, dan in studies met minder dan 50% Aziatische deelnemers. Het verschil in HbA1c-daling tussen de groepen was 4 mmol/mol (0,36%, 95% BI: -0,36 tot -0,17%). Het onderliggende mechanisme voor dit verschil is nog onbekend en vereist verder onderzoek [Kim 2013].

  In een meta regressieanalyse (78 RCT's, n=20.053) is geprobeerd te achterhalen welke patiënten het meeste voordeel kunnen hebben bij het gebruik van DPP-4-remmers (vildagliptine, sitagliptine, saxagliptine, linagliptine, alogliptine). Uit de analyses blijkt dat de grootste reductie van het HbA1c wordt behaald in diabetespatiënten met een hoge HbA1c-waarde aan het begin van de behandeling (baseline HbA1c). Gemiddeld werd er een HbA1c-daling gezien van 8 mmol/mol (= -0,74%; 95% BI: -0,80 tot – 0,67%, p<0,0001) [Esposito 2014].

DPP-4 versus andere bloedsuikerverlagende medicatie

Monotherapie met DPP-4-remmers geeft minder verlaging van het HbA1c dan monotherapie met metformine. Een meta-analyse (8 RCT's) laat een verschil zien van 3 mmol/mol (0,28%; 95% BI: 0,17-0,40) ten gunste van metformine [Wu 2014].Sulfonylureumderivaten (SUD's) lijken iets effectiever in het verlagen van het HbA1c dan DPP-4-remmers, blijkt uit een meta-analyse van 12 RCT's (n=10.982). Er was een significant verschil van circa 1 mmol/mol ten gunste van de SUD's (0,105%; 95% BI: 0,103-0,107%) [Zhang 2014]. Het HbA1c-reducerende effect van DPP-4-remmers is vergelijkbaar met pioglitazon en minder sterk dan het effect van GLP-1-agonisten. GLP-1-agonisten geven gemiddeld 5 mmol/mol (=0,49%; 95% BI: 0,31-0,67%) meer daling van het HbA1c dan DPP-4-remmers [Karagiannis 2012].

DPP-4 toegevoegd aan orale diabetesmedicatie

De combinatie van een DPP-4-remmer met metformine geeft een extra verlaging van het HbA1c met gemiddeld 5 mmol/mol (0,49%, 95% BI: -0,57tot -0,40) ten opzichte van monotherapie metformine [Wu 2014]. Toevoeging van alogliptine aan andere bloedsuikerverlagende middelen geeft een extra verlaging van het HbA1c met 4 tot 9 mmol/mol (0,4% tot 0,8%) [Jarvis 2013].

DPP-4 toegevoegd aan insuline

Het toevoegen van de DPP-4-remmer aan (basale) insulinetherapie leidt tot een extra HbA1c-daling van 5 tot 8 mmol/mol (0,5-0,7%), met een neutraal effect op het gewicht [Rizos 2013] [Goldenberg 2014].

- Veiligheid/bijwerkingen

  Maag-darmklachten (buikpijn) en hoofdpijn kunnen voorkomen bij gebruik van DPP-4-remmers. Bij vermoeden van pancreatitis, met als kenmerkend symptoom aanhoudende, ernstige buikpijn, wordt geadviseerd de behandeling te staken en contact op te nemen met de arts [FK 2023] [KB 2023]. Er waren associaties dat het gebruik van DPP-4-remmers het risico op infecties (zoals nasofaryngitis, bovenste luchtweg- en urineweginfecties) zou verhogen (RR 1,29; 95% BI: 1,09-1,52) [Richter 2008, Jarvis 2013].

  Maar dit werd niet aangetoond in een latere meta-analyse (74 RCT's, follow up 12-104 weken): de onderzoekers concludeerden dat DPP-4-remmers de kans op infecties (luchtweg-, urineweg-, gastro-intestinaal) niet lijken te verhogen ten opzichte van placebo of andere bloedglucoseverlagende middelen [Yang 2016] [NHG DM2 2021]. In augustus 2015 kwam de FDA met een veiligheidswaarschuwing over ernstige aanhoudende gewrichtspijnen die kunnen optreden na (een dag of jarenlang) gebruik van een DPP-4-remmer [FDA 2015b]. Omdat DPP-4 wijdverspreid in het lichaam voorkomt, en niet alleen darmhormonen, maar ook andere peptiden, cytokinen en chemokinen een substraat kunnen zijn voor DPP-4, zijn lange-termijn-gegevens over de veiligheid van deze groep middelen van belang. Geadviseerd wordt om te overwegen de behandeling te staken in geval van ernstige gewrichtspijn [FK 2023].

  Hypoglykemie

  Ernstige hypoglykemieën bij monotherapie DPP-4-remmer zijn niet gemeld: het risico op hypoglykemieën is vergelijkbaar met placebo [Richter 2008]. In combinatie met middelen waarbij doorgaans hypoglykemieën voorkomen (sulfonylureumderivaten, repaglinide, insulines), kunnen hypo's voorkomen. Een meta-analyse laat zien dat het toevoegen van een DPP-4-remmer aan een SU-derivaat een 50% hoger risico geeft op een hypoglykemie [Salvo 2016] [FK 2023] [KB 2023].

### Gewicht

DPP-4-remmers geven, in vergelijking met placebo, een geringe gewichtstoename van 0,5 tot 1 kg, klinisch niet relevant. In vergelijking met metformine en met GLP-1-agonisten hebben DPP-4-remmers een ongunstiger effect op het lichaamsgewicht, maar in vergelijking met sulfonylureumderivaten en pioglitazon een gunstiger effect op het lichaamsgewicht [Richter 2008, Wu 2014] [Zhang 2014] [Karagiannis 2012] [NHG DM2 2021].

### Cardiovasculaire veiligheid en effectiviteit

Resultaten van de eerste grote cardiovasculaire uitkomststudies in diabetes type 2 – de SAVOR-TIMI 53, de EXAMINE en de TECOS-trial – laten zien dat er noch voor saxagliptine, noch voor alogliptine of sitagliptine, een toename of afname is in grote cardiovasculaire gebeurtenissen – ten opzichte van placebo – in hoog risicopatiënten.

In de EXAMINE-trial (n=5.380, mediane follow up 18 maanden) werden diabetespatiënten die recent een acuut coronair syndroom hadden gehad, gerandomiseerd naar alogliptine of placebo (als aanvulling op bestaande medicamenteuze behandeling). Primaire eindpunten waren cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal CVA. Er bleek geen verhoogd risico op grote cardiovasculaire gebeurtenissen te zijn voor alogliptine versus placebo [White 2013].

In de SAVOR-TIMI-53 trial (n=16.492, gem. follow up 2,1 jaar) werden diabetespatiënten met een voorgeschiedenis van of verhoogd risico op cardiovasculaire gebeurtenissen gerandomiseerd naar saxagliptine of placebo. De primaire eindpunten waren cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct of ischemisch CVA. Secundair eindpunt was ziekenhuisopname ten gevolge van hartfalen. Saxagliptine bleek een neutrale invloed (noch verhoging, noch verlaging) te hebben op de primaire uitkomsten, maar bleek wel het risico op ziekenhuisopname ten gevolge van hartfalen te vergroten (HR=1,27; 95% BI: 1,07-1,51, p=0,007) [Scirica 2013] [Scirica 2014].

In de TECOS-trial (n= 14.671, gem. follow-up 3 jaar) werd aan de bestaande behandeling van diabetespatiënten, die reeds een cardiovasculaire aandoening hadden, ofwel sitagliptine ofwel placebo toegevoegd. De primaire eindpunten waren cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal CVA of ziekenhuisopname ten gevolge van instabiele angina pectoris. Het primaire eindpunt kwam voor bij 839 patiënten in de sitagliptinegroep (11,4%) en in 851 patiënten in de placebogroep (11,6%). Sitagliptine was niet inferieur aan placebo voor de (samengestelde) primaire eindpunten (HR=0,98, 95% BI: 0,88-1,09, p<0,001). Het aantal ziekenhuisopnames ten gevolge van hartfalen verschilde niet tussen de twee groepen (3,1%; HR=1, 95% BI: 0,83-1,20) [Green 2015].
In de CARMELINA-trial (n = 6979, mediane follow up 2,2 jaar) werd aan de bestaande behandeling van diabetespatiënten met een hoog cardiovasculair en renaal risico, ofwel linagliptine ofwel placebo toegevoegd. De primaire eindpunten waren cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct of niet fataal CVA. Secundaire eindpunten waren sterfte ten gevolge van nierfalen, of een blijvende afname van eGFR van ≥ 40% vanaf baseline. Het primaire eindpunt kwam voor bij 434 patiënten in de linagliptinegroep (12,4% en bij 420 patiënten in de placebogroep (12,1%) (HR= 1,02, 95%BI: 0,89-1,17, p<0,001). De secundaire uitkomst kwam voor bij 9,4% van de patiënten in de linagliptinegroep resp. bij 8,8% in de placebogroep (HR=1,04; 95%BI: 0,89-1,22, p=0,62). Linagliptine was niet inferieur aan placebo voor de (samengestelde) eindpunten

onder volwassenen met DM2 en een hoog cardiovasculair en renaal risico [Rosenstock 2019b].

In de CAROLINA-trial (n=6033, gem leeftijd=64 jaar, 42% macrovasculaire ziekte, mediane follow up= 6,3 jaar, 59% had monotherapie metformine) werd aan de bestaande behandeling van diabetespatiënten, met relatief korte diabetesduur (gem. 6,3 jaar) en een verhoogd cardiovasculair risico, ofwel 5 mg linagliptine ofwel 1 tot 4 mg glimepiride per dag toegevoegd. De primaire eindpunten waren cardiovasculaire sterft, niet-fataal myocardinfarct of niet-fataal CVA. Het primaire eindpunt kwam voor bij 356 patiënten in de linagliptinegroep (=11,8%) en bij 362 in de glimepiridegroep (=12%) (HR=0,98; 95%BI: 0,84-1,14, p< 0,001). Ten minste 1 episode van hypoglykemie trad op bij 10,6% van de patiënten in de linagliptinegroep, resp. bij 37,7% in de glimepiridegroep. Het gebruik van linagliptine was niet inferieur vergeleken met glimepiride onder volwassenen met DM2, en een relatief korte diabetesduur en een verhoogd cardiovasculair risico [Rosenstock 2019].

Volgens de analyses van het NHG lijken DPP-4-remmers niet te leiden tot een toename aan sterfte aan alle oorzaken in vergelijking tot placebo, maar de kwaliteit van het bewijs is laag. DPP-4-remmers lijken daarnaast niet te leiden tot een toename in sterfte aan cardiovasculaire oorzaken, acuut coronair syndroom, beroerte en hartfalen in vergelijking tot placebo, maar ook is in dit geval de kwaliteit van het bewijs laag. Bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico is de kwaliteit van bewijs redelijk ten aanzien van acuut myocardinfarct en CVA [NHG DM2 2021].

Risico op pancreatitis en pancreascarcinoom.
Er lijkt een relatie te bestaan tussen pancreatitis en de aandoening DM2, blijkt uit een meta-analyse van 7 observationele studies (n=1.5298024): DM2 wordt geassocieerd met een verhoogd risico op acute pancreatitis (RR= 1,84; 95% BI: 1,45-2,33) [Yang 2013]. Pancreatitis is een multifactoriële aandoening, waarbij onder meer galstenen, alcohol, diabetes en medicatie een rol kunnen spelen. De relatieve bijdrage van de verschillende risicofactoren bij het ontwikkelen van pancreatitis, verschillen per individu.
De NHG-Standaard concludeert dat DPP-4-remmers gepaard lijken te gaan met een verhoogde kans op acute pancreatitis in vergelijking tot placebo (kwaliteit van bewijs laag) [NHG DM2 2021].

Risico op angio-oedeem
Er zijn meldingen van de levensbedreigende bijwerking angio-oedeem na het toevoegen van sitagliptine aan enalapril. Bradykinine en substance P spelen een belangrijke rol bij het ontstaan van angio-oedeem door ACE-remmers. Het toevoegen van een DPP-4-remmer aan ACE-remming blokkeert de twee belangrijkste routes om bradykinine en substance P te metaboliseren, waardoor het risico op angio-oedeem toeneemt. De auteurs die deze casuïstische melding beschrijven, adviseren om bij patiënten met angio-oedeem in de voorgeschiedenis, niet gelijktijdig DPP-4 en ACE-remmers voor te schrijven [Bethlehem 2017].

### Conclusies

- Monotherapie met DPP-4-remmers geeft een verlaging van het HbA1c van gemiddeld 6 tot 8 mmol/mol (ten opzichte van placebo).
- Het risico op hypoglykemieën (bij monotherapie) is gering en het gebruik kan een geringe toename van het gewicht geven (0,5- 1 kg).

- DPP-4-remmers lijken niet te leiden tot een toename aan sterfte (alle oorzaken en cardiovasculaire oorzaken), acuut myocardinfarct, CVA, hartfalen, diarree en infecties in vergelijking tot placebo of andere bloedglucoseverlagende middelen.
- Wel zijn er aanwijzingen dat de kans op ziekenhuisopname (in verband met hartfalen) bij gebruik van saxagliptine is verhoogd.
- (Het risico op) pancreatitis lijkt te zijn verhoogd bij gebruik van DPP-4-remmers, maar komt zelden voor. Patiënten dienen te worden geïnformeerd over de (gastro-intestinale) klachten die passen bij pancreatitis, zoals ernstige buikpijn, en dienen in die gevallen contact op te nemen met de voorschrijver.
- Ook bij patiënten met een historie van pancreatitis lijkt het verstandig om geen behandeling met DPP-4-remmers te starten.
- Indien gebruikers van DPP-4-remmers ernstige aanhoudende gewrichtsklachten krijgen, dienen ze contact op te nemen met de voorschrijver.
- Bij patiënten met angio-oedeem in de voorgeschiedenis, is het aan te raden om het gelijktijdig gebruik van DPP-4-remmers en ACE-remmers te vermijden.
- Het combineren van DPP-4-remmers en GLP-1-agonisten is niet zinvol.
- De kosten van een behandeling met DPP-4-remmers liggen (anno 2023) aanzienlijk hoger dan een behandeling met metformine en/of SUD's.

## 27. GLP-1-receptor-agonisten

Glucagon-like peptide-1-receptoragonisten (GLP-1-agonisten, ook wel incretinemimetica genoemd) – zoals albiglutide, exenatide, dulaglutide, lixisenatide, liraglutide, semaglutide en taspoglutide – bootsen de werking van darmhormonen (incretinen) na. Albiglutide, exenatide en taspoglutide zijn niet in Nederland in de handel. De GLP-1-agonisten binden zich aan de GLP-1-receptoren van de pancreas: bij verhoogde bloedglucosespiegels verhogen ze het intracellulair cyclisch AMP (cAMP) in β-cellen in de pancreas, wat tot de afgifte van insuline leidt. Ook remmen ze de glucagonafgifte door de alfacellen van de pancreas, wat leidt tot verminderde hepatische glucoseafgifte.

Omgekeerd verminderen GLP-1-agonisten tijdens hypoglykemie de insulinesecretie, terwijl de glucagonsecretie niet wordt belemmerd. GLP-1-agonisten zijn niet gevoelig voor afbraak door het enzym dipeptytidyl peptidase 4 (DPP-4), zoals humaan GLP-1 wel is. Ze vertragen daarnaast de maagontlediging en bevorderen het verzadigingsgevoel, wat leidt tot gewichtsreductie.

GLP-1-agonisten kunnen door het vertragen van de maaglediging, in combinatie met orale geneesmiddelen met een snelle gastro-intestinale absorptie, smalle therapeutische breedte of met gereguleerde afgifte, de blootstelling aan deze geneesmiddelen veranderen. Dit geldt met name bij aanvang van de behandeling met GLP-1-agonisten. Het is onduidelijk of het effect van deze interactie klinisch relevant is [FK 2023] [KB 2023].

### 2G: GIP- én GLP-1-agonist

Een ander concept is het agoneren van zowel de GLP-1- áls de GIP-receptor, ook wel 2G genoemd. Tirzepatide is hiervan de eerste in deze klasse. Bij DM2 heeft het toedienen van alleen GIP weinig tot geen effect op de insulinesecretie, wat leidde tot de aanname dat diabetes een GIP-resistente conditie is. Er is echter een verband tussen glucose en GIP-geïnduceerde insulinesecretie: normalisering van glucosespiegels kan GIP-resistentie (gedeeltelijk) herstellen. Daarnaast verhoogt GIP de glucagonspiegels tijdens hypoglykemieën, en verbetert het de (insulinegevoelige) opname van vetzuren in vetweefsel. In tegenstelling tot GLP-1 heeft GIP geen invloed op

de maaglediging, en lijkt er geen remming op te treden van voedselinname. De twee incretines (GLP-1 en GIP) werken hierdoor zowel synergistisch als complementair middels verschillende metabole effecten. Tirzepatide heeft een hoge selectiviteit voor de lichaamseigen receptoren, waarbij de activiteit op de GIP-receptor vergelijkbaar en de activiteit op de GLP-1-receptor lager is dan de lichaamseigen hormonen.
Deze 2G-benadering blijkt in onderzoeken te leiden tot aanzienlijke gewichtsreductie en verbetering van het HbA1c [Karagiannis 2022] [Linden2023].

Orale toediening GLP-1
De meeste GLP-1-agonisten worden via subcutane injectie toegediend. Semaglutide is echter beschikbaar in twee toedieningsvormen, namelijk eenmaal daags semaglutide in tabletvorm en eenmaal per week semaglutide per subcutane injectie. De respons op orale behandeling kan lager zijn dan verwacht, omdat de absorptie van semaglutide zeer variabel is en minimaal kan zijn (2–4% van de patiënten worden niet blootgesteld). Daarnaast moet de toedieningsinstructie (oraal) strikt worden opgevolgd, omdat de biologische beschikbaarheid laag is. Het effect van wisselen tussen oraal en subcutaan (s.c.) kan niet makkelijk worden voorspeld vanwege de hoge farmacokinetische variabiliteit van de orale toedieningsvorm. Blootstelling na oraal 14 mg 1×/dag is vergelijkbaar met s.c. 0,5 mg 1×/week. Een orale dosis equivalent aan s.c. 1 mg 1×/week is nog niet vastgesteld. Oraal semaglutide verhoogt de blootstelling aan levothyroxine met ca. 33% na toediening van een enkelvoudige dosis levothyroxine. Bij gelijktijdige behandeling wordt derhalve geadviseerd om schildklierparameters te monitoren [FK 2023].

Contra-indicaties
Contra-indicaties zijn overgevoeligheid, diabetes type 1, ernstige gastro-intestinale aandoeningen (waaronder ernstige gastroparese). Volgens de NHG-Standaard ook gecontra-indiceerd bij pancreascarcinoom, medullair schildkliercarcinoom, en ernstige hartfalen. Voorzichtigheid is geboden bij pancreatitis in de anamnese en de behandeling bij een vermoeden van pancreatitis dient te worden gestaakt. Indien de diagnose pancreatitis wordt gesteld, de behandeling niet opnieuw beginnen.

Het gebruik wordt niet aanbevolen bij eindstadium nierziekte (creatinineklaring < 10 ml/min), vanwege gebrek aan gegevens. De gastro-intestinale bijwerkingen kunnen dehydratie veroorzaken, met name indien er reeds sprake is van een verminderde nierfunctie. Adviseer patiënten tijdens de behandeling voorzorgsmaatregelen te nemen om dehydratie te voorkomen. Gebruik bij levercirrose wordt niet aanbevolen vanwege gebrek aan gegevens hierover (zie ook 2.4.5 en www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl). GLP-1-agonisten zijn geen vervanger voor insuline, dus niet toepassen bij diabetische ketoacidose [FK 2023] [KB 2023] [NHG DM2 2021].
Voor tirzepatide zijn in het farmacotherapeutisch kompas anno 2023 vooralsnog geen contra-indicaties bekend [FK 2023].

- Glykemische effectiviteit

  GLP-1 versus placebo

  Een Cochrane-review uit 2011 (17 RCT's, n=6.899) concludeerde dat GLP-1-agonisten (exenatide, liraglutide, albiglutide, taspoglutide, lixisenatide) ten opzichte van placebo een gemiddelde HbA1c-daling geven van 11 mmol/mol (1%) [Shyangdan 2011]. In een netwerk meta-analyse (22 RCT's, n=11.049) is de glykemische effectiviteit van exenatide en liraglutide versus placebo vergeleken. Liraglutide (1,2mg en 1,8mg/dag) liet het HbA1c ten opzichte van placebo dalen met gemiddeld 11 mmol/mol (-1,01%; 95% BI: -1,18 tot -0,85%)

respectievelijk 13 mmol/ mol (-1,18%; 95% BI: -1,32 tot -1,04). Exenatide (1x per week) liet ten opzichte van placebo het HbA1c dalen met 13 mmol/mol ( -1,15%; 95% BI: -1,31 tot -1,00). Er was geen significant verschil in HbA1c-daling tussen liraglutide en exenatide (wekelijks) [Scott 2013].

Een meta-analyse die het effect van dagelijks exenatide (5 of 10 mcg, 2x daags) vergeleek ten opzichte van placebo, bij patiënten die ondanks maximale orale therapie (metformine, SUD's, pioglitazon) niet goed waren ingesteld, rapporteerde een HbA1c-verlaging van 11 mmol/mol (-0,97%, 95% BI: 1,16 tot -0, 97) ten gunste van exenatide [Norris 2009]. In een latere meta-analyse (34 RCT's, n= 14.464) is het verschil in effectiviteit tussen de verschillende GLP-1-agonisten onderzocht. Vergeleken met placebo gaf de kortwerkende lixisenatide een HbA1c-daling van 6,5 mmol/mol en de langwerkende dulaglutide een HbA1c-daling van 13 mmol/mol. Er waren geen significante verschillen in HbA1c-daling binnen de kortwerkende (lixisenatide, 2x daags exenatide) of binnen de langwerkende (albiglutide, dulaglutide, wekelijks exenatide, liraglutide en taspoglutide) groep. Semaglutide was nog niet meegenomen in deze meta-analyse [Htike 2017].

In een RCT uit 2017 (n=623, 26 weken) werd het glucoseverlagende effect van oraal en subcutaan semaglutide vergeleken met placebo, bij mensen met DM2 die met voeding, beweging of monotherapie metformine onvoldoende glucoseregulatie bereikten. De dosering van orale semaglutide varieerde van 2,5 tot 40mg/dag en werd opgehoogd op geleide van effect. De dosering van de subcutane semaglutide injectie was 1 mg/week. Het Hba1c daalde – dosisafhankelijk - in de orale semaglutidegroep met gemiddeld 7,6-10,8 mmol/mol, in subcutane semaglutidegroep met 10,8 mmol/mol, en in de placebogroep met 3,3 mmol/mol [Davies 2017]. Een systematische review en meta-analyse uit 2018 over het gebruik van semaglutide bij DM2 concludeerde dat subcutaan 0,5mg semaglutide/week een gemiddelde daling van het HbA1c geeft van 11 mol/mol (95%BI: 6,1-16,1), ten opzichte van placebo. Voor de dosering van 1 mg semaglutide /week gold gemiddeld een HbA1c-daling van 15,1 (95%BI: 11,5- 18,6) mmol/mol ten opzichte van placebo [Andreadis 2018].

G2 (GLP-1 en GIP) versus placebo

In de SURPASS-1-trial resulteerde het gebruik van tirzepatide bij diabetes type 2 (na 40 weken) in een gemiddelde daling van het HbA1c van 21 mmol/mol voor – wekelijks - 5 en 10 mg tirzepatide versus placebo en 23 mmol/mol voor 15mg tirzepatide/week [Rosenstock 2021].

GLP-1 versus GLP-1

In trials waarbij tweemaal daags exenatide wordt vergeleken met langer werkende GLP-1-agonisten (zoals éénmaal daags liraglutide, éénmaal per week exenatide of dulaglutide), is er een grotere reductie van het HbA1c (-0,3% tot -0,7%) bij behandeling met de langer werkende middelen [Drucker 2008, Buse 2009, Blevins 2011, Wysham 2014]. Onder de langer werkende GLP-1-agonisten lijkt het glucoseverlagende effect van liraglutide (dagelijks) iets gunstiger dan dat van exenatide (wekelijks) en albiglutide (wekelijks), en vergelijkbaar met dat van dulaglutide (wekelijks) [Buse 2013, Pratley 2014, Dungan 2014]. Het bloedsuikerverlagende effect van eenmaal daags lixisenatide (1x daags 20mcg) lijkt vergelijkbaar met dat van tweemaal daags exenatide (2x daags 10 mcg), maar geeft iets minder klachten van misselijkheid (24,5% versus 35%) [Rosenstock 2013]. De meta-analyse van Htike bevestigt dat het bloedsuikerverlagend effect binnen de korwerkende GLP-1-groep (lixisenatide, 2dd exenatide) vergelijkbaar is, evenals binnen de langwerkende GLP-1-groep (albiglutide, dulaglutide, wekelijks exenatide, liraglutide en taspoglutide) [Htike

2017]. Een meta-analyse uit 2018 concludeerde dat semaglutide (subcutaan 0,5 of 1 mg/week) in glykemisch effect superieur is ten opzichte van exenatide, liraglutide en dulaglutide [Andreadis 2018].

G2 (GLP-1 en GIP) versus GLP-1

In de SURPASS-2 trial werd wekelijks 5, 10 of 15 mg tirzepatide vergeleken met 1 mg semaglutide per week, toegevoegd aan minimaal 1500 mg metformine (per dag). Dit resulteerde na 40 weken in een verschil in HbA1c-daling tussen 5 mg, 10 mg en 15 mg tirzepatide en de 1 mg semaglutide van 1,6 resp. 4,3 en 4,9 mmol/mol. De onderzoekers concludeerden dat alle doseringen tirzepatide nonferieur en superieur waren ten opzichte van semaglutide [Frias 2021].

GLP-1 versus en in combinatie met andere bloedsuikerverlagende middelen

Er is waarschijnlijk geen klinisch relevant verschil in HbA1c-daling tussen GLP-1-receptoragonisten en sulfonylureumderivaten (kwaliteit van bewijs redelijk). Het is niet onderzocht hoe GLP-1-receptoragonisten zich verhouden tot NPH-insuline, in aanvulling op de behandeling met metformine (al dan niet in combinatie met een sulfonylureumderivaat). GLP-1-receptoragonisten en eenmaal daags een langwerkende insuline-analoog zijn waarschijnlijk even effectief in het verlagen van het HbA1c (kwaliteit van bewijs redelijk) [NHG DM2 2021].

Uit een Cochrane review uit 2011 blijkt dat liraglutide (dagelijks) en exenatide (wekelijks) meer HbA1c-daling geven in vergelijking met thiazolidinedionen en DPP-4-remmers. De onderzoekspopulaties waren diabetespatiënten die reeds metformine en/of sulfonylureumderivaten gebruikten, maar suboptimaal waren ingesteld [Shyangdan 2011]. Een meta-analyse uit 2018 concludeerde dat subcutaan semaglutide (0,5 of 1 mg/week) superieur is in glucoseverlaging ten opzichte van andere glucoseverlagende medicatie (inclusief sitagliptine en insuline glargine) [Andreadis 2018].

G2 (GLP-1 en GIP) versus en in combinatie met andere bloedglucoseverlagende middelen

In de SURPASS-3-trial werd 5, 10 of 15 mg/week tirzepatide vergeleken met dagelijks insuline degludec, toegevoegd aan metformine monotherapie of in combinatie met een SGLT-2-remmer. Behandeling met tirzepatide gaf meer HbA1c-daling: dit resulteerde na 52 weken in een verschil in HbA1c-daling tussen tirzepatide (alle doseringen) en de insuline degludec van 6,5- 11,4 mmol/mol [Ludvik 2021].

In de SURPASS-4-trial werd 5, 10 of 15 mg/week tirzepatide vergeleken met dagelijks insuline glargine, toegevoegd aan een behandeling met metformine, sulfonylureumderivaat en/of SGLT-2-remmers. Behandeling met tirzepatide gaf meer HbA1c-daling: dit resulteerde na 52 weken in een verschil in HbA1c-daling tussen 10 mg en 15 mg tirzepatide versus de insuline glargine van 10,9 resp. 12,5 mmol/mol [Del Prato 2021].

GLP-1 toegevoegd aan insuline

De combinatie van een GLP-1-agonist met basale insuline verbetert de glykemische controle en heeft gunstige effecten op het lichaamsgewicht. GLP-1-receptoragonisten en bolusinsuline, beide toegevoegd aan eenmaal daags langwerkend insuline, zijn waarschijnlijk even effectief in het verlagen van het HbA1c. GLP-1-receptoragonisten gaan waarschijnlijk gepaard met een lagere kans op een symptomatische hypoglykemie dan basaal bolusinsuline. Toevoegen van een incretine middel aan basale insulinetherapie kan derhalve een alternatief zijn, in plaats van het intensiveren van de insulinebehandeling bij diabetespatiënten die

hun glykemische streefwaarden niet behalen [NHG DM2 2021] [Berlie 2012] [Balena 2013] [Eng 2014] [Goldenberg 2014].

G2 (GLP-1 en GIP) toegevoegd aan insuline
In de SURPASS-5-trial werd 5, 10 of 15 mg/week tirzepatide vergeleken met placebo, toegevoegd aan een behandeling met insuline glargine met of zonder 1500 mg metformine per dag. Behandeling met tirzepatide resulteerde na 40 weken in een verschil in HbA1c-daling tussen 10 mg en 15 mg tirzepatide versus placebo van 16,7 resp. 16,1 mmol/mol [Dahl 2022].

- Veiligheid/bijwerkingen
  Veel voorkomende bijwerkingen van GLP-1-agonisten zijn misselijkheid (25-60%), braken (5-15%) en diarree (10-20%). Deze dosisafhankelijke bijwerkingen treden met name op in de eerste weken tot maanden van de behandeling, en nemen daarna veelal af. Daarnaast worden verstopping, vermoeidheid en duizeligheid veelvuldig gemeld als bijwerking. Ook zeldzame maar ernstige bijwerkingen kunnen optreden, zoals het ontstaan van hartritmestoornissen, galstenen en ontstekingen van de galblaas, nierfalen, acute ontsteking van de alvleesklier, of een ernstige allergische reactie. Bij liraglutide wordt expliciet vermeld dat de hartfrequentie regelmatig moet worden gecontroleerd: indien de hartfrequentie in rust blijvend verhoogd is, dient de behandeling te worden gestaakt [KB 2023] [Lareb 2023] [FK 2023] [Shyangdan 2011] [Rajeev 2016] [Sun 2012].

  Bij Tirzepatide zijn gastro-intestinale bijwerkingen, zoals misselijkheid, braken en diarree, eveneens vaak voorkomend, maar meestal licht of matig van ernst. Deze bijwerkingen komen vaker voor tijdens dosisverhoging en nemen in de loop van de tijd af [FK 2023] [Karagiannis 2022].

  Hypoglykemieën
  Hypoglykemieën bij GLP-1-gebruik komen niet of nauwelijks voor bij monotherapie, maar kunnen met name optreden in combinatie met behandelingen waarbij doorgaans hypoglykemieën voorkomen (sulfonylureumderivaten, repaglinide, insulines) [Rosenstock 2014] [Weissman 2014] [FDA 2014b] [FK 2023] [KB 2023].

  De incidentie van hypoglykemieën bij gebruik van tirzepatide is vergelijkbaar met placebo; hypoglykemieën komen vaak (> 10%) voor bij gelijktijdig gebruik van sulfonylureumderivaten of insuline [Karagiannis 2022] [FK 2023].

  Gewicht
  Het gebruik van GLP-1-agonisten leidt, bij gebruik van doseringen vanwege diabetes, tot een gewichtsverlies van gemiddeld 2 kg tot 5,5 kg versus placebo [Vilsboll 2012] [Davies 2017] [Andreadis 2018] [NHG DM2 2021]. Het gewichtsverlies kan (ten dele) het gevolg zijn van de gastro-intestinale bijwerkingen van de GLP-1-agonisten. De mate van gewichtsverlies is veelal dosisgerelateerd: bij mensen met obesitas worden GLP-1-agonisten in hogere dosering toegepast dan bij diabetes, teneinde gewichtsverlies te bewerkstellingen [FK 2023] [KB 2023].

Het gebruik van tirzepatide zorgt bij DM2 voor een gewichtsverlies van circa 6,3 tot 8,8 kg ten opzichte van placebo, circa 1,9 tot 5,5 kg ten opzichte van semaglutide (1 mg/week) en circa 9 tot 15,2 kg ten opzichte van insulinebehandeling (glargine of degludec). Toegevoegd aan insulinebehandeling (glargine) zorgt tirzepatide voor een gewichtsafname van 7 tot 10,4 kg ten opzichte van placebo [Del Prato 2021] [Frias 2021] [Ludvik 2021] [Rostenstock 2021] [Dahl 2022] [Linden 2023].

**Cardiovasculaire veiligheid en effectiviteit**

De systematische review en netwerk meta-analyse van Palmer is de basis voor de wijzigingen in de NHG-Standaard Diabetes van november 2021. Palmer onderscheidt hierbij personen met DM2 en een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten. Volgens deze netwerkanalyse leidt:

- bij personen met DM2 én eerder bewezen hart- en vaatziekten, een toevoeging van een GLP-1-receptoragonist aan de standaardzorg (gedurende 5 jaar) tot een afname in totale sterfte (13 minder per 1000 personen), sterfte door hart- en vaatziekten (9 minder per 1000 personen), niet-fatale hartinfarcten (8 minder per 1000 personen), en niet-fatale beroertes (16 minder per 1000 personen), met een gering effect op het risico op eindstadium nierfalen (4 minder per 1000 personen). Ook leidt het tot weinig tot geen effect op het risico op ziekenhuisopnames voor hartfalen (4 minder per 1000 personen), pancreatitis (1 meer per 1000 personen) en pancreaskanker (1 meer per 1000 personen);
- bij personen met DM2 én chronische nierschade (gedefinieerd als eGFR 45-75 ml/min/1,73 m2 met ACR > 30 mg/mmol of eGFR 15-45 ml/min/1,73 m2 ) ,een toevoeging van een GLP-1-receptoragonist aan de standaardzorg tot een afname in totale sterfte (17 minder per 1000 personen), sterfte door hart- en vaatziekten (12 minder per 1000 personen), niet-fatale hartinfarcten (9 minder per 1000 personen), niet-fatale beroertes (17 minder per 1000 personen), en eindstadium nierfalen (19 minder per 1000 personen). Ook leidt het tot weinig tot geen effect op het risico op ziekenhuisopnames voor hartfalen (6 minder per 1000 personen), pancreatitis (1 meer per 1000 personen) en pancreaskanker (1 meer per 1000 personen);
- bij personen met DM2 en een combinatie van eerder bewezen hart- en vaatziekten en chronische nierschade (gedefinieerd als eGFR 45-75 ml/min/1,73 m2 met ACR > 30 mg/mmol of eGFR 15-45 ml/min/1,73 m2), een toevoeging van een GLP-1-receptoragonist aan de standaardzorg tot een afname in totale sterfte (24 minder per 1000 personen), sterfte door hart- en vaatziekten (18 minder per 1000 personen), niet-fatale hartinfarcten (13 minder per 1000 personen), niet-fatale beroertes (25 minder per 1000 personen), eindstadium nierfalen (29 minder per 1000 personen), en ziekenhuisopnames voor hartfalen (11 minder per 1000 personen; onzekere effectschatting).

Samengevat leidt toevoeging van een GLP-1-receptoragonist aan andere glucoseverlagende therapie bij personen met DM2 en eerder bewezen hart- en vaatziekten en/of chronische nierschade (gedefinieerd als eGFR 15-45 ml/min/1,73 m2 of eGFR 45-75 ml/min/1,73 m2 met ACR > 30 mg/mmol) tot een afname in totale mortaliteit, afname in sterfte aan hart- en vaatziekten, afname in niet-fataal hartinfarct en niet-fatale beroerte, en tot afname in nierfalen (bewijskracht volgens GRADE: redelijk tot hoog) [NHG DM2 2021][Palmer 2021].

Het gebruik van GLP-1-agonisten lijkt een geringe positieve invloed te hebben op de systolische bloeddruk. Een meta-analyse (33 RCT's, n=12.469) concludeert dat het gebruik van GLP-1-agonisten (liraglutide en exenatide), ten opzichte van placebo of andere bloedsuikerverlagende middelen, een gemiddelde systolische bloeddrukdaling geeft van 2,22 mmHg (95% BI: -2,97 tot -1,47) [Katout 2014]. In een latere meta-analyse bleken (in vergelijking met placebo) albiglutide, exenatide, lixisenatide en liraglutide de systolische bloeddruk te verlagen. Dit gold echter niet voor dulaglutide en taspoglutide. Semaglutide was niet meegenomen in deze analyse [Htike 2017]. Uit de resultaten van de SUSTAIN-trial bleek dat de gemiddelde systolische bloeddruk

1,3 mmHg lager was in de groep die 0,5mg semaglutide kreeg versus de placebogroep (p=0,10), en gemiddeld 2,6mmHg lager was in de groep die 1,0 mg semaglutide kreeg (p<0,001) [Marso 2016b].

In een meta-analyse van 7 RCT's met een follow-up van ten minste 26 weken gebruik van tirzepatide, is gekeken naar de associatie met cardiovasculaire uitkomsten. Het primaire doel was om te vergelijken wanneer MACE (cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct, CVA en ziekenhuisopnamen vanwege onstabiele angina pectoris) optrad bij de tirzepatidegroep versus de controlegroepen. De hazard ratio's van tirzepatide versus controle waren voor MACE 0,8 (95%BI: 0,57-1,11),voor cardiovasculaire sterfte 0,90 (95%BI: 0,5-1,61), en 0,80 (95%BI: 0,51-1,25) voor sterfte (alle oorzaken), niet significant [Sattar 2022].

Pancreatitis

Acute pancreatitis is gerapporteerd in associatie met een behandeling met GLP-1-agonisten [US FDA 2007] [US FDA 2008] [Elashoff 2011] [US FDA 2010] [Singh 2013]. Sommige studies melden meer cases van pancreatitis bij gebruik van GLP-1-agonisten, maar in andere studies of meta-analyses kon een verhoogd risico niet worden aangetoond [Garg 2010] [Dore 2011] [Romley 2012] [Monami 2014b] [Li 2014] [Faille 2014]. Over het algemeen lijkt de incidentie van pancreatitis bij GLP-1-behandeling laag te zijn: in een systematische review werden namelijk 16 gevallen van pancreatitis gerapporteerd onder 14.562 GLP-1-gebruikers in 12 RCT's; in 17 RCT's trad geen enkel geval van pancreatitis op [Li 2014]. In de drie grote cardiovasculaire uitkomsttrials kon geen verhoogd risico worden aangetoond: in de ELIXA-trial werden 5 gevallen van pancreatitis gerapporteerd in de interventiegroep versus 8 in de placebogroep [Pfeffer 2015]. In de LEADER-trial 18 gevallen in de interventiegroep versus 23 in de placebogroep [Marso 2016a].
n de SUSTAIN-trial 9 in de interventiegroep versus 12 in de placebogroep [Marso 2016b]. Vanwege de indirectheid van het bewijs blijft het onzeker of er een klinisch relevant verschil is tussen GLP-1-agonisten en placebo ten aanzien van het risico op acute pancreatitis.

Volgens het Farmacotherapeutisch Kompas is acute pancreatitis gemeld bij zowel GLP-1-agonisten als bij tirzepatide. Pancreatitis gaat vaak gepaard met ernstige buikpijn (met of zonder misselijkheid). Patiënten dienen te worden geïnformeerd over de (gastro-intestinale) klachten die passen bij pancreatitis, en dienen in die gevallen contact op te nemen met de voorschrijver. Indien de diagnose pancreatitis wordt gesteld, de behandeling niet opnieuw beginnen. Ook bij patiënten met een historie van pancreatitis lijkt het – vooralsnog – verstandig om geen behandeling met GLP-1-agonisten te starten [FK 2023].

Kanker

Volgens de NHG-Standaard lijken GLP-1-receptoragonisten niet tot een toename van tumoren te leiden in vergelijking tot placebo of andere bloedglucoseverlagende middelen, al is dit niet uit te sluiten.

Het is onzeker of er een klinisch relevant verschil is in optreden van pancreas- of schildkliercarcinomen tussen GLP-1-receptoragonisten en andere bloedglucoseverlagende medicatie of placebo [NHG DM2 2021]. Zie verder [12].

**Conclusies:**

- Monotherapie met GLP-1-agonisten geeft een HbA1c-daling van gemiddeld 8 tot 15 mmol/mol ten opzichte van placebo. Tirzepatide (GLP-1 en GIP-agonist) geeft een verlaging van het HbA1c van gemiddeld 21 tot 23 mmol/mol ten opzichte van placebo.

- Het gebruik van GLP-1-agonisten leidt veelal tot gewichtsafname van 2 tot 5,5 kg ten opzichte van placebo. Het gebruik van tirzepatide leidt tot een gewichtsafname van 6,3 tot 8,8 kg ten opzichte van placebo.
- Bij mensen met DM2 en een hoog risico op HVZ en/of CNS, leidt toevoeging van een GLP-1-receptoragonist aan andere glucoseverlagende therapie tot een afname in totale mortaliteit, een afname in sterfte aan HVZ, een afname in niet-fataal hartinfarct en niet-fatale beroerte, en tot een afname in nierfalen.
- Het risico op hypoglykemieën (bij monotherapie GLP-1-agonisten of tirzepatide) is gering.
- Gastro-intestinale bijwerkingen (misselijk, braken, diarree) komen met name in het begin van de behandeling (GLP-1 of tirzepatide) voor en zijn dosisafhankelijk.
- De meeste GLP-1-agonisten (en tirzepatide) worden via subcutane injectie toegediend. Semaglutide is tevens in orale toedienvorm verkrijgbaar.

## 28. Combinatietherapie

Combinatietherapie van bloedsuikerverlagende medicatie komt veel voor bij de behandeling van Diabetes Mellitus type 2. Toevoeging van een bloedglucoseverlagend middel aan de bestaande medicamenteuze behandeling is conform de structuur van de stappenplannen in de NHG-Standaard Diabetes (zie modules 1A, 1B en 1C.)

Niet alle combinaties van bloedglucoseverlagende middelen zijn rationeel, veilig of worden vergoed. Het combineren van een GLP-1-agonist met een DPP-4-remmer is, gezien het werkingsmechanisme, niet rationeel en dient te worden vermeden [26][27]. Het starten van een insulinebehandeling kan aanleiding zijn om bepaalde middelen te staken of af te bouwen.

Metformine dient bij voorkeur te worden gecontinueerd, mits de gebruiker dit verdraagt [23]. Acarbose kan ook worden gecontinueerd in combinatie met insuline [32]. Het gebruik van pioglitazon dient te worden gestaakt als met de insulinebehandeling wordt gestart, omdat de combinatie vaak gepaard gaat met een toename van vochtretentie en hartfalen [25]. Extra alertheid is geboden als de insulinebehandeling wordt gecombineerd met het gebruik van sulfonylureum derivaten. Indien hypoglykemieën optreden bij combinatie van eenmaal daags insuline en sulfonylureumderivaten, wordt geadviseerd allereerst de dosering van het sulfonylureumderivaat te verlagen. Tevens kan in dat geval worden overwogen om glibenclamide of glimepiride om te zetten in gliclazide (of tolbutamide). Bij overgang naar een meerdaags insulineregime (veelal 2x of 4x daags insuline) neemt het risico op hypoglykemieën fors toe, en wordt derhalve (vaak) de toediening van sulfonylureumderivaten of repaglinide gestopt (zie ook [47]) [NHG DM2 2021].

Niet alle combinaties van bloedglucoseverlagende middelen worden vergoed. In het algemeen geldt dat voor de 'hoog risicogroep', zoals geformuleerd in de herziening van de NHG-Standaard in november 2021, meer combinaties worden vergoed dan voor de groep die hier niet onder valt. Voor de meest actuele vergoedingsvoorwaarden dient de site van Zorgverzekeraars Nederland te worden geraadpleegd (www.znformulieren.nl).

### Conclusies

- Combinatietherapie van bloedglucoseverlagende middelen komt veel voor bij DM2-patiënten, conform de

NHG-stappenplannen.

- Bij het starten van insulinetherapie bij DM2 kan - mits vergoed - de orale behandeling worden gecontinueerd, met uitzondering van pioglitazon.
- Bij overgang van een eenmaal daags naar een meerdaags insulineregime (2x tot 4x daags) wordt vaak het gebruik van sulfonylureumderivaten of repaglinide gestaakt in verband met een verhoogd risico op hypoglykemieën

## 29. Insulinesoorten

Er is een onderscheid in ultrasnel, snel, kort, middellang, lang en ultralangwerkende insuline. De werkingsduur is afhankelijk van de soort insuline, de toedieningsweg (intramusculair sneller dan subcutaan), plaats van toediening (via buikwand is het snelst, dan arm of dij, daarna bil), toegediende hoeveelheid, en van individuele factoren, zoals doorbloeding, lichaamstemperatuur en de hoeveelheid subcutaan vet. De (ultra)snel en kortwerkende insulines worden gebruikt om de postprandiale stijging van de bloedglucose te verlagen en worden ook wel 'maaltijd- 'of 'bolus' insulines genoemd. De langerwerkende insulines worden gebruikt om de basale insulinespiegel te verhogen en worden ook wel basaal-insulines genoemd.

Insuline wordt subcutaan en niet oraal toegediend, omdat het in de darm wordt afgebroken. Eenmaal in het bloed is elke insuline kortwerkend; de plasmahalfwaardetijd bedraagt slechts enkele minuten. Metabolisering vindt in de lever plaats en in mindere mate in de nieren en spierweefsel.

Bio-equivalentie

In Nederland worden de meeste insulines geleverd in een standaardconcentratie: 100 eenheden per ml (= 100E/ml). Tevens is een aantal insulines in een hogere concentratie verkrijgbaar: insuline lispro en insuline degludec in 200E/ml en insuline glargine in 300E/ml. Insulines worden gedoseerd op aantal eenheden.

Indien er sprake is van bio-equivalentie tussen de insulines, blijft het aantal eenheden gelijk bij de omzetting naar een hogere concentratie. Dit geldt voor de lispro en voor de degludec insulines. Als er geen sprake is van bio-equivalentie tussen de insulines, dient het aantal eenheden te worden aangepast. Tussen de glargine 100 E/ml en de 300 E/ml is geen sprake van bio-equivalentie (zie ook hieronder bij langwerkende insuline en [31]) [FK 2023] [KB 2023].

- (Ultra)snel en kortwerkende insuline (= bolus insuline)
  'Gewone' humane insuline (= kortwerkend) vormt na injectie in subcutaan vetweefsel hexameren. Deze hexameren moeten in het onderhuidse depot eerst dissociëren tot mono- en dimeren, voordat de insuline kan worden geresorbeerd. Na circa 30 minuten treedt de werking van de 'gewone' humane insuline in, en is de insulinepiek 1,5 tot 2,5 uur na injectie. Deze kortwerkende insuline wordt vaak 15 tot 30 minuten voorafgaand aan de maaltijd toegediend.

  Snelwerkende insuline-analogen kunnen kort voor, tijdens of vlak na de maaltijd worden toegediend. Deze snelle preparaten (insuline aspart, insuline glulisine, insuline lispro) hebben een verandering in de aminozuursamenstelling, waardoor de dissociatie tot di- of monomeren wordt bevorderd. Hierdoor treedt de werking sneller in dan bij de kortwerkende insulines, en komt de piek gemiddeld 1 uur na injectie. Door deze veranderingen in de aminozuursamenstelling worden deze insulines 'analoog' genoemd.

  De ultrasnelwerkende insuline aspart wordt, door toevoeging van de hulpstof nicotinamide (vitamine

B3), versneld geabsorbeerd. Hierdoor treedt de werking 5 minuten sneller in dan bij de 'gewone' insuline aspart. De ultrasnelwerkende insuline lispro wordt eveneens, door toevoeging van de hulpstoffen citraat en treprostinil, versneld geabsorbeerd ten opzichte van de 'gewone' insuline lispro (zie ook tabel in module 1F) [KB 2023] [FK 2023].

Keuze bolus insuline

Bij de keuze voor het type maaltijd insuline (kort- of ultra/snelwerkend) moet rekening worden gehouden met het eet- en leefpatroon van de patiënt. Idealiter matcht het afgifteprofiel van de insuline met het profiel van de glucosestijging van de maaltijd. Dit is in de praktijk een lastige opgave, omdat de postprandiale glucosestijging onder meer afhankelijk is van de samenstelling van de voeding en dranken die worden ingenomen (hoeveelheid en kwaliteit van koolhydraten, eiwitten, vetten), de spiermassa, mate van activiteit voor en na de maaltijd, en snelheid van de maaglediging. En bij mensen met DM2 is het vaak onduidelijk in hoeverre en hoe snel de eigen alvleesklier insuline afgeeft, nadat de bloedglucose is gestegen. Per persoon en per situatie/maaltijd kan derhalve de geschiktheid van het soort bolus insuline verschillen.

De NIV-richtlijn bij diabetes type 1 adviseert bij de keuze voor het type bolus insuline rekening te houden met het eet- en leefpatroon, wat in de praktijk kan betekenen dat één patiënt twee verschillende bolus insulines kan gebruiken, afhankelijk van zijn/haar koolhydraatintake. Op deze manier wordt volgens de richtlijn een maximale flexibiliteit bewerkstelligd, waarbij maatwerk voor de individuele patiënt op de voorgrond staat [NIV 2014a].

- (Middel/ultra)langwerkende insuline (basaal insuline)

  Preparaten met een langere werking dan 'gewone' insuline worden verkregen door toevoeging van protamine (= eiwit) aan insuline (zoals NPH-insuline, aspart-protamine of lispro-protamine). Of door insuline in een vorm te brengen die bij de fysiologische weefsel-pH moeilijk oplosbaar is, waardoor een vertraagde resorptie vanuit de injectieplaats ontstaat. Het langwerkende insuline glargine heeft een lage oplosbaarheid bij neutrale pH: de injectievloeistof is licht zuur. Na subcutane injectie wordt de zure oplossing in het weefsel geneutraliseerd. Dit leidt tot de vorming van microprecipitaten, waaruit voortdurend kleine hoeveelheden insuline glargine vrijkomen. Bij gebruik van de injectievloeistof 300 E/ml komt insuline glargine langzamer vrij dan bij de injectievloeistof 100 E/ml, omdat het injectievolume en daardoor de oppervlakte van het precipitaat kleiner is. Er is dus geen sprake van bio-equivalentie en daarom zijn de 100E/ml en 300E/ml niet onderling uitwisselbaar. De steady-state-concentratie wordt 2 tot 4 dagen na herhaalde toediening bereikt. Zie ook [31] [Becker 2014] [Dailey 2015] [FK 2023].

  Het langwerkende insuline detemir bindt aan albumine in het subcutane weefsel, waarvan het langzaam wordt losgemaakt. Ten slotte is er het ultralangwerkende insuline degludec, waarvan de werking ten minste 42 uur aanhoudt. Na subcutane injectie van insuline degludec vormen zich oplosbare en stabiele multi-hexameren die een insulinedepot vormen in het subcutane weefsel. Geleidelijk worden degludec monomeren afgegeven aan de circulatie. Bij dagelijkse toediening wordt na 2 tot 3 dagen een steady-state bereikt. Er is sprake van bio-equivalentie tussen insuline degludec 100 E/ml en 200 E/ml. Zie ook tabel in module 1F [KB 2023] [FK 2023].

Keuze basale insuline

Volgens het NHG lijken er geen verschillen te bestaan tussen insulineanalogen (glargine en detemir) en NPH-insuline ten aanzien van het effect op het HbA1c en het gewicht. Mogelijk treden er minder (nachtelijke) hypoglykemieën op bij gebruik van insulineanalogen dan bij gebruik van NPH-insuline. Overigens zijn ook bij NPH-insuline ernstige hypoglykemieën zeldzaam (incidentie 0 tot 4,4%) [NHG DM2 2021].
Indien wordt gekeken naar het tijdsverloop van de insulinespiegel in het bloed, kan het optreden van deze nachtelijke hypoglykemieën worden verklaard: de protamine gebonden insulines werken circa 12 tot 16 uur en hebben als nadeel dat ze een piekwaarde in de vroege nacht geven (bij toediening 's avonds). Daarnaast is de intra-individuele variatie in absorptie bij NPH-insuline zeer groot: het begin van het glucoseverlagend effect van NPH-insuline varieert van 1 tot 7 uur, en het maximale effect tussen 5 en 19 uur, waardoor het effect onbetrouwbaar wordt. De langwerkende insuline glargine en detemir hebben een veel vlakker insulineprofiel en werken circa 24 uur [NIV 2014b].

Het NHG adviseert - rekening houdend met het kostenaspect en de veiligheid - om alleen de langwerkende insuline glargine (100 E/ml) of detemir te verkiezen boven de NPH-insuline, indien frequent nachtelijke hypoglykemieën optreden en/of indien er sprake is van erg wisselende glucosewaarden. Insuline degludec en insuline glargine 300 E/ml beveelt het NHG niet aan bij DM2: 'Er zijn geen duidelijke voordelen ten opzichte van de andere langwerkende insulineanalogen en NPH-insuline. Daarnaast zijn de kosten hoger en is er bij insuline degludec onduidelijkheid over de lange-termijn-veiligheid' [NHG DM2 2021].

- Mixinsuline

  Er zijn verschillende soorten insulinemengsels in gebruik:
  - Mengsels van 'gewone' (kortwerkende) insuline met middellangwerkende NPH-insuline;
  - Mengsels van een snelwerkend insuline analoog met (een aan) protamine – gebonden - ultrakortwerkend insuline analoog;
  - Mengsel van een snelwerkend insuline analoog met een ultralangwerkende insuline (heldere oplossing).

  De mengsels met protamine zijn troebele suspensies en dienen voor iedere toediening te worden gezwenkt. De mixen zijn in verschillende verhoudingen verkrijgbaar: 25/75, 30/70, 40/60 en 50/50 (in %). Een mix van 30/70 bevat 30% snel/ kortwerkende insuline en 70% (middel)langwerkende insuline. Mixinsulines worden doorgaans tweemaal daags toegepast: bij ontbijt en avondeten. Bij gebruik van mixinsulines met een snelwerkend insuline analoog is rond het middageten vaak te weinig insulinewerking aanwezig, waardoor op dat tijdstip extra bolus insuline nodig is [KB 2023].

- Biosimilar insulines

  De introductie van de eerste biosimilar insuline was in 2015. Aanleiding hiervoor was het verstrijken van het patent op insuline glargine. Inmiddels zijn er anno 2022 ook biosilimars van de snelwerkende insuline aspart en insuline lispro. Van meerdere insulines zal de komende jaren het patent verstrijken, wat het aanbod van biosimilar insulines zal doen toenemen. Biosimilars zijn gelijkwaardig, maar niet identiek aan het bestaande biologische (referentie)geneesmiddel. Het zijn in beginsel dezelfde stoffen, maar als gevolg van de complexe aard en de gehanteerde productiemethoden kan er sprake zijn van kleine verschillen. Biosimilars zijn derhalve niet hetzelfde als generieke geneesmiddelen: generieke geneesmiddelen hebben een eenvoudiger

chemische structuur en worden beschouwd als identiek aan het zogenaamde referentiegeneesmiddel [NDF 2015b].

Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) heeft in 2015 een standpunt ingenomen over biosimilars. Hierin wordt onder andere gesteld dat alle nieuwe patiënten zonder meer met een biosimilar kunnen worden behandeld, maar dat ongecontroleerde uitwisseling tussen biologische geneesmiddelen moet worden vermeden. Ook dient de patiënt een duidelijke instructie te krijgen en dient er adequate monitoring plaats te vinden [CBG 2015].

In aanvulling hierop heeft de NDF een uitgebreider standpunt omtrent biosimilar insulines uitgebracht. De NDF stelt dat de overgang van een biologisch referentiegeneesmiddel naar een biosimilar, of tussen biosimilars, altijd moet worden gemaakt in samenspraak tussen de patiënt en zijn voorschrijfbevoegde zorgverlener. Ook dient op apotheekniveau te worden vastgelegd of een patiënt een biosimilar krijgt, dient er bij vervolguitgiften actief te worden gemonitord of er onverwachte/ongewenste bijwerkingen optreden, en dient op batchniveau traceerbaar te zijn welke biosimilar is uitgeleverd. Onder 'ongecontroleerde uitwisseling' verstaat de NDF 'zonder adequate klinische monitoring' [NDF 2015b].
In mei 2017 heeft de NDF een toelichting hierop geschreven. Onder adequate klinisch monitoring wordt verstaan:

- goede educatie van de patiënt rond verschillen in medicatie(toediening) en alertheid op mogelijke bijwerkingen;
- duidelijke afspraken met de patiënt over de gewenste (mogelijk gedurende een eerste fase intensievere) monitoring op parameters als glucosewaarden, HbA1c, optreden hypers/hypo's;
- aandacht voor algemene patiëntervaringen rond gebruik nieuwe medicatie/toedieningssystemen;
- een proactieve rol van de zorgverlener bij informatievoorziening/instructie/begeleiding op maat;
- rond alle bovengenoemde aspecten: extra aandacht voor kwetsbare groepen [NDF 2017d].

### Toolkit biosimilar insulines

Omdat het preferentiebeleid van zorgverleners ten aanzien van biosimilar insulines jaarlijks kan verschillen, heeft de NDF een speciale toolkit ontwikkeld voor gebruikers en zorgverleners. Hierin zijn aandachtspunten voor overstappen naar biosimilars opgenomen, maar ook FTO-materiaal, voorlichting voor gebruikers, meldpunten voor problemen en achtergrondinformatie voor zorgverleners. Raadpleeg hiervoor: https://diabetesfederatie.nl/ndf-toolkit-persoonsgerichte-diabeteszorg/biosimilar-insulines.

## Conclusies

- Grofweg zijn er 2 typen insulines te onderscheiden: de snel/kortwerkende (=bolus) insulines die bij maaltijden worden toegediend, en de langwerkende (=basale) insulines die éénmaal (of tweemaal) daags worden toegediend.
- In Nederland komen insulinepreparaten in verschillende concentraties voor: 100, 200 of 300 eenheden (=E) per ml. Het verschilt per insuline of er wel of geen sprake is van bio-equivalentie.
- Insulines worden gedoseerd op het aantal eenheden, niet op concentratie. Indien er sprake is van bio-equivalentie tussen insulines, blijft bij omzetting het aantal eenheden gelijk.

- De keuze voor het soort bolus insuline dient te worden afgestemd op de individuele eet- en leefpatronen (en de voorkeuren) van de DM2-patiënt.
- In principe gaat bij (middel)langwerkende insulines de voorkeur uit naar een NPH-insuline, tenzij er sprake is van nachtelijke hypoglykemieën en/of erg wisselende glucosewaarden.
- Nieuwe insulinegebruikers kunnen starten met een biosimilar (mits verkrijgbaar).
- Ongecontroleerde uitwisseling tussen insulines (zowel tussen het referentiemiddel en biosimilar, als tussen biosimilars onderling) dient te worden vermeden.
- De diabetespatiënt dient een goede begeleiding te krijgen indien, in samenspraak, wordt overgestapt naar een biosimilar insuline.

## 30. Insulinetoedienschema's

De keuze voor een insulineschema wordt individueel bepaald en is onder meer afhankelijk van leeftijd, duur van de diabetes, leefstijl, doel en haalbaarheid van de regulatie en de persoonlijke omstandigheden en voorkeuren van de patiënt. Indien een nieuw gediagnosticeerde diabetespatiënt een erg hoge bloedglucosewaarde heeft, kan in de eerste lijn direct worden gestart met insuline. Meestal zal in de behandeling van DM2 de insuline pas worden toegevoegd als de streefwaarden met maximale orale therapie en/of GLP-1-agonisten niet worden bereikt.

- Eenmaal daags insulineregime
  Men begint bij DM2 vaak met eenmaal daags (middel)langwerkend insuline, toegevoegd aan de bestaande orale bloedsuikerverlagende medicatie (zie ook [28]). De aanvangsdosis insuline is meestal 10 eenheden (middel)lang werkende insuline, gegeven bij de avondmaaltijd of bij het naar bed gaan. Op basis van de nuchtere bloedglucosewaarden wordt om de 2 tot 3 dagen de insulinedosering verhoogd met 2 tot 4 eenheden (= E) tot de nuchtere glucosewaarde 4,5 tot 8 mmol/l is. Bij nachtelijke hypo's kan de dosering met 2 tot 4 E worden verlaagd. Als nachtelijke hypo's voorkomen, is het belangrijk te instrueren dat de bloedglucosewaarde voor de nacht niet lager mag zijn 8 mmol/l. Bij gecombineerd gebruik van insuline met een sulfonylureumderivaat, wordt eerst de dosering van het sulfonylureumderivaat verlaagd/afgebouwd en zo nodig daarna de insulinedosering. Bij frequente nachtelijke hypoglykemieën kunnen langwerkende insuline-analogen worden overwogen (zie [29]) [NHG DM2 2021].

- Tweemaal daags insulineregime
  Indien met een eenmaal daags insulineschema de streefwaarden niet (meer) worden bereikt, kan worden overgeschakeld op een tweemaal daags schema met mixinsuline (veelal 30/70 of 25/75), zie [29] of een basaal-bolus regime (zie hieronder).

  Bij het maken van een keuze tussen deze twee insulineregimes, spelen onder andere de volgende factoren een rol: patiëntkenmerken (leefpatroon, vaste werktijden, fysieke activiteit, gezondheidsvaardigheden), de mogelijkheid tot zelfcontrole en zelfaanpassing van de insulinedosering, en de motivatie van de patiënt. Hierbij dient te worden opgemerkt dat met een tweemaal daags schema de bloedsuikerstijging rond de lunch minder goed kan worden gereguleerd dan met een viermaal daags (= basaal bolus) insulineschema. De vuistregel bij overschakeling op een ander insulineregime is dat er wordt gestart met 80% van de totale dagdosis (= aantal insuline eenheden) van het 'oude' regime. Bij een tweemaal daags schema wordt dan 2/3 van de nieuwe dagdosis voor het ontbijt, en 1/3 voor de avondmaaltijd gegeven. Deze omrekening kan niet

worden toegepast indien insuline glargine 300E/ml in gebruik was als basale insuline, vanwege het verschil in bio-equivalentie met de mixinsulines (zie [29] en [31]). Ook bij een tweemaal daags regime dient metformine te worden gecontinueerd, de sulfonylureumderivaten worden hierbij meestal geleidelijk afgebouwd (zie [28]). Op basis van 4-punts glucosedagcurves kan de dosering van de insuline met 2 tot 4 E worden aangepast, maximaal twee keer per week (zie [55]). Na overschakelen op tweemaal daags mixinsuline is een – soms aanzienlijke – gewichtstoename te verwachten [NHG DM2 2021].

- **Viermaal daags (=basaal bolus) insulineregime**
  Als met een één- of tweemaal daags schema de streefwaarden niet (meer) worden gehaald, kan worden overgegaan op een viermaal daags insulineregime. Dit regime wordt ook wel het basaal bolus schema genoemd: voor de basale insulinespiegel wordt eenmaal daags een (middel)langwerkend insuline gegeven, en bij de drie hoofdmaaltijden als bolus een (ultra)snel/kortwerkende insuline (zie [29]). Omdat het risico op hypoglykemieën sterk toeneemt bij een intensief insulineregime, wordt het gebruik van sulfonylureumderivaten in de regel afgebouwd/gestaakt (zie [28]).

  Indien wordt overgestapt vanaf een eenmaal daags regime, wordt in het algemeen gestart met 4 eenheden (ultra)snel/kortwerkende insuline bij een hoofdmaaltijd, en zo nodig stapsgewijs opgehoogd met 2 eenheden.
  Een geleidelijke aanpak is om eerst alleen een snelwerkend insuline te gebruiken voor de maaltijd met de hoogst gemeten piek. Vervolgens wordt maaltijd voor maaltijd (ontbijt, lunch, diner) de glucoseregulatie ingesteld. Continueer de (middel)langwerkende insuline in ongewijzigde dosering. Pas de insulinedosering aan tot een nuchtere bloedglucose van 4,5 tot 8 mmol/l en postprandiale glucose < 10 mmol/l bereikt is.

  Indien wordt overgestapt vanaf een tweemaal daags regime, kan als vuistregel 80% van de totale dagdosis (= aantal insuline-eenheden) van het 'oude insulineregime' worden genomen en als volgt verdeeld: 2/5 (= 40%) van de nieuwe dagdosis als (middel)langwerkend in de avond, en bij iedere hoofdmaaltijd 1/5 (= 20%) van de nieuwe dagdosis. Na overschakelen op een basaal bolusregime is een – soms aanzienlijke – gewichtstoename te verwachten [NHG DM2 2021].

  In de praktijk wordt soms ook direct gestart met een tweemaal daags mix insulineschema. Wanneer daarentegen reeds gestart is met een eenmaal daags schema, wordt niet vaak meer overgestapt op een tweemaal daags schema. Uit praktische overwegingen gaat men vaak, wanneer men met het eenmaal daagse schema niet meer uitkomt, meteen over op een viermaal daags insulineschema. De basale insuline kan immers gehandhaafd blijven en de (ultra)kortwerkende insuline wordt toegevoegd. Hierbij is van belang dat de patiënt zelf de bloedsuiker kan controleren en de insuline kan toedienen. Bij mensen die niet (meer) zelfredzaam zijn, zoals patiënten in een verzorgingshuis, kan een intensief basaal bolus regime minder wenselijk of nodig zijn. Vaak verdient bij deze mensen een tweemaal daags mix insuline regime de voorkeur.

### Conclusies

- De insulinebehandeling bij mensen met DM2 begint meestal met het toevoegen van eenmaal daags basale insuline aan de medicamenteuze behandeling.
- Mixinsulines worden tweemaal daags gegeven, maar kunnen niet alle postprandiale bloedglucosestijgingen afvlakken.

- Met een viermaal daags (= basaal bolus) schema worden zowel de nuchtere als de postprandiale bloedglucosespiegels beïnvloedt.
- Bij een meermaaldaags insulineregime neemt het risico op hypoglykemieën en gewichtstoename toe.

## 31. Insuline en dosisaanpassing

De dagelijkse dosis insuline kan variëren en is van veel factoren afhankelijk. Insuline wordt gedoseerd op eenheden, niet op concentratie [29]. Er is een verschil tussen dosisaanpassing in verband met een acute ontregeling, zoals bij een hyper- of hypoglycemische ontregeling [47][65], of in verband met een - gestaag - oplopend bloedglucose. Voor dosisaanpassing bij een acute ontregeling wordt verwezen naar [65].

Voorafgaand aan en bij een - niet acute – dosisaanpassing van insuline, gelden de volgende adviezen/ overwegingen [NHG DM2 2021]:

1. Onderzoek de (mogelijke) oorzaken van de bloedglucosestijging voordat de insulinedosis structureel wordt gewijzigd, zoals veranderingen van voeding-/drankinname, buikomvang en gewicht, spiermassa, beweging en activiteiten, roken, slapen, stress, therapieontrouw, comedicatie, ziekte of ontstekingen, menstruatie, doseer- of toedienfouten, verkeerd bewaarde insuline, lipodystrofie op injectieplaatsen en/of foutieve meetresultaten.
2. Onverklaarbare hypoglykemieën vereisen onderzoek (zie [47]).
3. Hypo- en hyperglykemie tijdens ziekte vereisen voldoende kennis hierover [65].
4. Leefstijl: bij vaste gebeurtenissen zoals uitgaan, uitslapen en sportmomenten is een dosisaanpassing vooraf goed mogelijk (zie [19]).
5. Bij intensieve sport, warmte of actieve vakantie is aanpassing van de dosis gewenst (zie [19]).
6. Bij een verhoogde nuchtere bloedglucose: verhoog de langwerkende insulinedosis voor het avondeten of voor het slapengaan. Sluit uit dat de nuchtere hyperglykemie ’s ochtends het gevolg is van een nachtelijke hypoglykemie (‘reactieve hyperglykemie’). Een nachtelijke hypoglykemie kan worden aangetoond door een bloedglucosemeting voor de nacht, halverwege de nacht en in de vroege ochtend of via een continue glucosemeting (zie module 1 algemeen). De oorzaken van een nachtelijke hypoglykemie zijn divers: gewijzigd inspannings- of eetpatroon, te diep spuiten, lipodystrofie op de injectieplaatsen, doseringsfouten en overmatig alcoholgebruik. Om een nachtelijke hypoglykemie te voorkomen, geldt de vuistregel dat de bloedglucosewaarde voor de nacht niet lager mag zijn dan 8 mmol/l.
7. Overweeg in geval van erg wisselende glucosewaarden (ondanks een correcte injectietechniek) de NPH-insuline te vervangen door een langwerkend insuline analoog om te zien of daarmee een voorspelbaarder glucosebeloop optreedt.
8. Als een stabiele nuchtere glucosewaarde is bereikt, bepaal dan na 3 maanden het HbA1c en vervolgens, afhankelijk van de stabiliteit van de nuchtere waarden, om de 3 maanden de nuchtere glucosewaarde, en om de 3 tot 6 maanden het HbA1c.
9. Dagcurves zijn alleen nodig bij een discrepantie tussen de nuchtere waarde en het HbA1c.
10. Als de glykemische instelling onvoldoende blijft bij een eenmaal daags insulineregime, kan worden overwogen om over te gaan op een meermaal daags regime (zie [30]).
11. Indien bij een basaal bolus regime de streefwaarden (HbA1c, bloedglucose) niet worden gehaald: pas de dosering van de basale insuline aan met 2 tot 4 eenheden (per 2 tot 3 dagen) tot een nuchtere bloedglucose van 4,5 tot 8 mmol/l is bereikt, en eventueel de bolus insuline met 2 eenheden totdat een postprandiale glucose < 10 mmol/l is bereikt.

12. Houd rekening met de mate van bio-equivalentie bij overstappen op een andere insuline. De insuline degludec 100 E/ml en 200 E/ml zijn bio-equivalent en behoeven geen dosisaanpassing ten aanzien van het aantal te injecteren eenheden insuline. Ditzelfde geldt voor de insuline lispro 100 E/ml en 200 E/ml. Ook behoeft het aantal eenheden insuline niet te worden aangepast indien wordt overgestapt van insuline degludec of lispro op een andere humane of analoge insuline 100 E/ml. De uitzondering hierop is indien wordt overgestapt van of naar insuline glargine 300 E/ml, omdat deze insuline niet bio-equivalent is met de insuline (glargine) 100 E/ml. Bij overstappen van 100 E/ml naar 300 E/ml is in de praktijk 10 tot 18% meer insuline(-eenheden) nodig om een vergelijkbare daling van de bloedsuiker te krijgen. Bij overstappen van 300 E/ml naar 100 E /ml dient een 20% lagere dosis insuline(-eenheden) te worden gehanteerd om hypoglykemieën te voorkomen (zie ook [29] [KB 2023] [FK 2023]. Zie verder voor bepaling bloedglucosewaarden [54] en [55] en module 1 algemeen.

## 32. Alfaglucosidase remmers (Acarbose)

Tot de alfaglucosidase remmers behoren acarbose, miglitol en voglibose. In Nederland is alleen acarbose in de handel. Acarbose vertraagt de opname van glucose uit de darm. Het is een pseudo-tetrasaccharide van microbiële oorsprong die competitief het enzym α-glucosidase in de dunne darm remt. Hierdoor wordt de afbraak van di-, oligo- en polysacchariden (uit de voeding) tot monosacchariden vertraagd. Op deze manier kan het de stijging van het bloedglucosegehalte na de maaltijd verminderen of voorkomen. De bloedglucoseschommelingen worden kleiner en de gemiddelde waarden van het bloedglucosegehalte dalen. De insulinesecretie wordt niet gestimuleerd [KB 2023] [FK 2023].

### Contra-indicaties

Contra-indicaties zijn: darmontstekingsziekten, ulceratieve aandoeningen van de dikke darm, darmobstructie (gedeeltelijk of predispositie daarvoor) of overgevoeligheid voor acarbose. Voorzichtigheid bij darmziekten waarbij gestoorde spijsvertering en stofwisseling kunnen voorkomen, en/of waarbij versterkte gasvorming in de darm het ziektebeeld kan verslechteren (zoals grotere ingewandsbreuk, vernauwing van de darm en colitis ulcerosa) [KB 2023] [FK 2023].

- Glykemische effectiviteit

  **Acarbose monotherapie of toegevoegd aan andere orale diabetesmedicatie**

  In een Cochrane meta-analyse van alfaglucosidase remmers (DM2-patiënten, 41 studies, voornamelijk acarbose trials) werden een gemiddelde afname van het HbA1c gezien van 0,77% (8 - 9 mmol/mol), in vergelijking met placebo, en op nuchtere en postprandiale glucosespiegels [van de Laar 2005]. Vergelijkbare conclusies worden getrokken in een systematische review uit 2012. In deze review is onderzocht wat de effectiviteit en veiligheid van acarbose is, zowel als monotherapie als toegevoegd aan andere bloedsuikerverlagende middelen. Uit de resultaten bleek dat in beide gevallen het HbA1c significant werd verlaagd door gebruik van acarbose en dat er een positief effect op de postprandiale hyperglykemie was.

  De onderzoekers concluderen dat het gebruik van acarbose een goede optie is bij patiënten die hun streefwaarden niet halen, en waarbij postprandiale hyperglykemie een groot probleem is [Derosa 2012].

  In Nederland is het gebruik van acarbose de laatste jaren op de achtergrond geraakt, met name vanwege de hinderlijke gastro-intestinale bijwerkingen. In de Aziatische landen daarentegen, waar een grote toename is van het aantal mensen met diabetes type 2, wordt acarbose door veel diabetespatiënten gebruikt.
  In een grote internationale observationele studie (n=14.574) is de effectiviteit, veiligheid en

verdraagzaamheid van acarbose behandeling bij diabetes onderzocht. De geïncludeerde diabetespatiënten woonden in China, Midden-Oosten, Indonesië, Marokko, Pakistan, Filippijnen, Polen en Taiwan. Na gemiddeld 11 weken gebruik van acarbose, werd het HbA1c gereduceerd van 8,4% (68 mmol/mol) naar 7,4% (57 mmol/mol), en dit effect bleef hetzelfde gedurende de verlengingsperiode van 2 jaar. Ongeveer 2% van de deelnemers had last van bijwerkingen, met name gastro-intestinaal. De conclusie was dat acarbose een HbA1c-daling van 1% (11 mmol/mol) gaf en goed werd verdragen door deze populatie [Li 2011]. Dit wordt bevestigd in de GLuco-VIP studie: deze observationele studie werd uitgevoerd onder ruim 15.000 diabetespatiënten uit de Aziatische regio. Gebruik van acarbose (als monotherapie of als toevoeging aan bloedsuikerverlagende therapie) gaf na 3 maanden een verlaging van het HbA1c van 1,1% (12 mmol/mol) en gaf bij 3% van de patiënten bijwerkingen, met name gastro-intestinaal [Zhang 2013].

In China is in een trial bij nieuw gediagnosticeerde diabetespatiënten (n=784) de effectiviteit van metformine vergeleken met acarbose. Na 48 weken was de HbA1c-reductie in de acarbosegroep 1,11% (12 mmol/mol) versus 1,12% in de metforminegroep. In beide groepen had 2% van de patiënten last van ernstige bijwerkingen. De onderzoekers concluderen dat qua effectiviteit acarbose gelijk is aan metformine als startbehandeling bij Chinese diabetespatiënten [Yang 2014b].

In een 'open-label'-RCT bij Taiwanese patiënten met DM2 (n = 55, follow-up 24 weken) werd de effectiviteit van acarbose 2dd 50 mg en glibenclamide 2dd 2,5 mg, beide toegevoegd aan metformine monotherapie (1500 mg/dag), onderzocht die onvoldoende waren gereguleerd (HbA1c 7,0-11,0%). De uitkomstmaten die niet zijn onderzocht: sterfte (aan alle oorzaken), cardiovasculaire sterfte, cardiovasculaire morbiditeit, microvasculaire morbiditeit, kwaliteit van leven, hypoglykemie en ziekenhuisopnames. In de glibenclamidegroep nam het HbA1c af van 8,6% naar 7,4% ($p < 0,001$), in de acarbosegroep nam het HbA1c af van 8,2 naar 7,5% ($p < 0,001$). In de glibenclamidegroep had 23,1% van de patiënten een hypoglykemie, en geen van de patiënten in de acarbosegroep. In de glibenclamidegroep nam het gewicht toe van 66 kg naar 66,8 kg; ($p = 0,10$). In de acarbosegroep nam het gewicht af van 69,8 kg naar 68,3 kg ($p < 0,002$). In de glibenclamidegroep rapporteerde 3,4% buikklachten en 13,8% in de acarbosegroep. Artralgie werd in respectievelijk 3,4% en 6,9% van de gevallen gerapporteerd. Vanwege grote kans op vertekening en onnauwkeurigheid van de resultaten, is de kwaliteit van bewijs voor de uitkomsten zeer laag [Wang 2011].

In een meta-analyse van 46 studies is het hypoglycemische effect van acarbose vergeleken bij een oosters en westers dieet. Een oosters dieet (Oost-Azië) wordt gekenmerkt door een hoge inname van hele granen, peulvruchten, groenten, fruit en vis, en bevat dit significant minder zetmeel dan een westers dieet (Europa, Noord-Amerika). Uit de resultaten blijkt dat acarbose een grotere absolute reductie van het HbA1c geeft bij een oosters dieet (gemiddeld 1,26% = 13,9 mmol/mol afname) dan bij een westers dieet (gemiddeld 0,62% = 6,82 mmol/mol afname; $p<0,00001$).
Hierbij dient te worden opgemerkt dat de resultaten beïnvloed kunnen zijn vanwege de slechte kwaliteit van de studies over oosters diëten [Zhu 2013].

### Acarbose toegevoegd aan insuline

Het toevoegen van een alfa-glucosidase-remmer aan insulinetherapie lijkt een gunstig effect te hebben op HbA1c-verlaging, bloedglucosefluctuaties en postprandiale hyperglykemie. In een prospectieve open label studie werden diabetespatiënten ofwel met acarbose (n=59; 300mg/dag) ofwel met voglibose (n=62; 0,9mg/

dag) behandeld. De deelnemers gebruikten reeds basale insuline als monotherapie of in combinatie met metformine of een sulfonylureumderivaat. Na 24 weken was het gemiddelde HbA1c gedaald met ongeveer 0,7% (= 7,7 mmol/mol) in beide groepen. Ook de gemiddelde nuchtere glucosespiegels en de spiegels 1 uur voor en 1 uur na elke maaltijd bleken significant verlaagd ten opzichte van baseline. De onderzoekers concludeerden dat het toevoegen van acarbose aan insulinetherapie effectief is [Lee 2014]. De associatie van de gunstige invloed van acarbose op glykemische variabiliteit wordt eveneens in het onderzoek van Su et al. gelegd. De 45 diabetespatiënten (DM2) die een grote variabiliteit aan glucosespiegels hadden tijdens een behandeling met tweemaal daags mixinsuline (insuline aspart 30), kregen vervolgens 2 weken behandeling met acarbose (erbij). De combinatie met acarbose bleek de glykemische variabiliteit af te vlakken en het aantal hypoglykemieën te verlagen [Su 2011].

- Veiligheid/bijwerkingen

  Het werkingsmechanisme verklaart de gastro-intestinale bijwerkingen, zoals flatulentie en diarree, die als zeer hinderlijk kunnen worden ervaren. De mate waarin deze bijwerkingen optreden, is afhankelijk van de dosering en van de koolhydraatinname: bij hoge doses acarbose in combinatie met koolhydraathoudend voedsel, kunnen de bijwerkingen versterkt optreden. Geadviseerd wordt om in dat geval de eerste 4 tot 6 uur geen koolhydraten in te nemen. Ten gevolge van de door acarbose veroorzaakte diarree kan de opname van andere geneesmiddelen in de dikke darm worden gestoord [KB 2023] [FK 2023].

  Hypoglykemieën

  Monotherapie met acarbose veroorzaakt geen hypoglykemieën. In combinatie met middelen waarbij doorgaans hypoglykemieën optreden (sulfonylureumderivaten, repaglinide, insulines) kunnen hypo's voorkomen. Hierbij dient rekening te worden gehouden dat een acute hypoglykemie tijdens acarbosegebruik alleen met glucose moet worden behandeld. Tafelsuiker (saccharose of sucrose) is ongeschikt, aangezien het tijdens de behandeling met acarbose langzamer in fructose en glucose wordt gesplitst. Zie ook [47].

  Gewicht

  Behandeling met acarbose heeft geen nadelig effect op het gewicht [KB 2023]. Er is een verschil ten gunste van de alfa-glucosidase-remmers ten opzichte van sulfonylureumderivaten op de uitkomstmaat gewicht (3 RCT's, n = 153; OR 0,31; 95%-BI 0,04 tot 0,57). De onderzochte sulfonylureumderivaten waren glimepiride, glibenclamide en gliclazide [Palmer 2016].

  Cardiovasculaire veiligheid

  Het gebruik van alfa-glucosidase-remmers heeft na ruim 20 jaar gebruik geen signalen opgeleverd van potentiële cardiovasculaire schade. Het effect van acarbose op de postprandiale hyperglykemie lijkt een gunstige invloed te hebben op cardiovasculaire risicofactoren, zoals overgewicht, hypertensie en grote glykemische variabiliteit. Het risico op hypoglykemieën is gering [Zheng 2013].

  In de STOP-NIDDM-trial is onderzocht wat het effect van acarbose versus placebo is op cardiovasculaire ziekte en hypertensie. Deze RCT is uitgevoerd onder mensen met een gestoorde glucosetolerantie. Een gestoorde glucosetolerantie wijst op een grotere kans op de ontwikkeling van DM2. De obese deelnemers (gem. BMI = 30,9) ontvingen ofwel placebo (n=715) ofwel 3dd 100mg acarbose (n= 714); gemiddelde follow-up was 3,3 jaar, mediane leeftijd 64 jaar. De afgenomen postprandiale hyperglykemie bij acarbosegebruik werd geassocieerd met een 49% afname van het relatieve risico op cardiovasculaire uitkomsten (HR= 0,51;

95% BI 028-0,95), en een absolute risicoreductie van 2,5% (ten opzichte van placebo). De grootste reductie was het risico op myocardinfarct (HR= 0,09; 95% BI 0,01-0,72). Tevens gaf het gebruik van acarbose een significante reductie in het aantal nieuwe gevallen van hypertensie (HR= 0,66; 95% BI 0,49-0,89). Echter, gezien het kleine aantal mensen (n=47) die ten minste 1 uitkomst rapporteerden, bestaat er een grote kans op toeval [Chiasson 2003].

In de ACE-trial (RCT) is het effect van acarbose op cardiovasculaire uitkomsten onderzocht bij een relatief jonge Chinese populatie (n=6522, mediane leeftijd 54 jaar) met coronaire hartziekte en gestoord glucosetolerantie. De deelnemers kregen ofwel 3dd 50mg acarbose of placebo, toegevoegd aan gestandaardiseerde cardiovasculaire (secundaire) preventietherapie. Mediane follow-up was 5 jaar.
Het primaire samengestelde eindpunt was cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal CVA, ziekenhuisopname voor instabiele angina pectoris of voor hartfalen. De primaire uitkomst kwam voor bij 14% (n=470) van de acarbosegroep versus 15% (n=479) in de placebogroep, er was geen significant verschil. Diabetes ontwikkelde minder frequent in de acarbosegroep: 13% versus 16% (placebo). Geconcludeerd werd dat in deze populatie het gebruik van acarbose geen reductie gaf van MACE, maar wel enige reductie met betrekking tot. de incidentie van diabetes [Holman 2017].
Geconcludeerd kan worden dat er onvoldoende is onderzocht wat het effect van acarbose is op cardiovasculaire eindpunten bij mensen met diabetes type 2.

**Conclusies**

- Monotherapie met acarbose geeft een verlaging van het HbA1c van gemiddeld 8 tot 9 mmol/mol.
- Er is geen risico op hypoglykemieën (bij monotherapie) en het gebruik heeft geen invloed op het gewicht.
- Het optreden van gastro-intestinale bijwerkingen, zoals flatulentie en diarree, kan als zeer hinderlijk worden ervaren. De mate waarin deze bijwerkingen optreden, is afhankelijk van de dosering en van de koolhydraatinname.
- De gunstige effecten op glucosefluctuaties (postprandiale pieken), lijken een associatie te hebben met een reductie van cardiovasculaire risico's.
- De kosten van een behandeling met acarbose zijn gering/gunstig (anno 2023).

## 33. Meglitiniden (Repaglinide)

Repaglinide, behorend tot de groep meglitiniden, stimuleert net als de SU-derivaten de insulinesecretie, maar bindt op een andere plaats aan de ATP-afhankelijke kaliumkanalen. Nateglinide behoort tevens tot de meglitiniden, maar is in Nederland niet verkrijgbaar. Meglitiniden zijn farmacologisch verschillend van sulfonylureumderivaten (SUD's) en kunnen gebruikt worden bij patiënten die allergisch zijn voor SUD's. Repaglinide werkt kort en snel en moet vlak voor iedere maaltijd worden ingenomen. Dit kan een voordeel zijn voor diabetespatiënten met een onregelmatig eetpatroon. Indien de maaltijd wordt overgeslagen, hoeft de repaglinide dosering niet ingenomen te worden [Black 2007] [Gorter 2012] [FK 2023] [KB 2023].

Contra-indicaties

Overgevoeligheid en (voorzichtigheid bij) levercirrose (zie ook www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl en 2.4.5) [FK2023] [KB 2023].

- Glykemische effectiviteit
  De effectiviteit van repaglinide monotherapie lijkt vergelijkbaar met die van sulfonylureumderivaten [Wolfenbuttel 1999, Moses 1999, Bolen 2007]. Uit een Cochrane review (meta-analyse van 15 studies, n=3.781), waarbij de effectiviteit van meglitiniden vergeleken werd met placebo, metformine of in combinatie met insuline, blijkt dat repaglinide (na een jaar) een vergelijkbare reductie van het HbA1c geeft als metformine (respectievelijk 10 mmol/mol en 9 mmol/mol) [Black 2007].

- Veiligheid/bijwerkingen
  Veel voorkomende bijwerkingen zijn hypoglykemie, buikpijn, diarree en gewichtstoename [FK 2023] [KB 2023].

  Hypoglykemie
  Repaglinide geeft een vergelijkbaar risico op hypoglykemieën als sulfonylureumderivaten [Black 2007] (zie 2.4.2).

  Gewicht
  Repaglinide geeft een vergelijkbare gewichtstoename als sulfonylureumderivaten [Black 2007] [Gorter 2012].

  Cardiovasculaire veiligheid
  Er is weinig onderzoek bekend naar de effectiviteit van repaglinide op harde eindpunten, zoals cardiovasculaire ziekten en mortaliteit. Op secundaire eindpunten zoals de daling van de spiegel van biomarkers van ontsteking en endotheel dysfunctie bleek metformine effectiever dan repaglinide [Lund 2008a]. In een grote observationele studie (n=107.806) is de associatie tussen cardiovasculaire risico's en het gebruik van orale bloedsuikerverlagende middelen onderzocht: metformine werd vergeleken met de verschillende insuline secretagogen (= sulfonylureum derivaten en repaglinide). Eindpunten waren cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct en CVA. Repaglinide bleek op deze punten niet significant te verschillen van metformine: noch in de groep zonder eerder myocardinfarct (HR=0,97; 95% BI: 0,81-1,15), noch in de groep met doorgemaakt myocardinfarct (HR= 1,29; 95% BI: 0,86-1,94) [Schramm 2011].

  In een retrospectieve studie (n=56.827) zijn de cardiovasculaire risico's van diabetespatiënten die een combinatie van metformine met een insulinesecretagoog (= ISs) gebruikten onderzocht. Uit de resultaten bleek dat de cardiovasculaire risico's en mortaliteit vergelijkbaar waren voor de meeste combinaties van metformine met een ISs (waaronder gliclazide, repaglinide, glibenclamide en tolbutamide). Alleen de combinatie van metformine met glipizide werd geassocieerd met een hogere mortaliteit en cardiovasculair risico [Mogensen 2014]. Gerandomiseerde onderzoeken (RCT's) met een voldoende lange onderzoeksduur, die de cardiovasculaire risico's van het gebruik van repaglinide hebben onderzocht, ontbreken.

  Nierfunctiestoornis
  Repaglinide wordt voornamelijk gemetaboliseerd via de lever, minder dan tien procent wordt renaal uitgescheiden. Hierdoor zijn dosisaanpassingen niet nodig bij een afname van de nierfunctie (zie 2.4.5).

**Conclusies**

- Behandeling met repaglinide geeft een verlaging van het HbA1c van gemiddeld 10 mmol/mol.
- Repaglinide geeft een vergelijkbaar risico op hypoglykemieën en gewichtstoename als sulfonylureumderivaten.
- Het cardiovasculair risico van repaglinide is onduidelijk: gedegen bewijs op harde eindpunten ontbreekt.
- Repaglinide kan gebruikt worden bij allergie voor SUD's en bij een verminderde nierfunctie.
- De kosten van een behandeling met repaglinide zijn gunstig/gering (anno 2023).

## 34. Cardiovasculair risicomanagement

Volgens de NHG-Standaard CVRM uit 2019 vallen alle mensen met diabetes in de categorieën met een hoog- of zeer-hoog-risico op sterfte door hart- en vaatziekten in de komende tien jaar. Indien er naast de diabetes mellitus sprake is van eerder vastgestelde hart- en vaatziekte, orgaanschade (zoals proteïnurie) of een belangrijke risicofactor (zoals roken, totaalcholesterol > 8 mmol/l of bloeddruk ≥ 180 mmHg) valt men in de zeer-hoog-risicocategorie (≥ 10%). In de overige gevallen vallen diabetespatiënten in de hoog-risicocategorie (≥ 5% en < 10%) [NHG CVRM 2019]. Zie ook module 1.

Dit heeft consequenties voor het te volgen beleid. In de hoog-risicocategorie wordt leefstijladvies aanbevolen en kan medicamenteuze therapie worden overwogen. Dit is afhankelijk van het risico op ziekte plus sterfte als gevolg van hart- en vaatziekten, de mate waarin effect van leefstijlverandering te verwachten is, en wanneer de streefwaarden voor bloeddruk en LDL-cholesterol met behulp van leefstijladvies niet worden gehaald. In de zeer-hoog-risicocategorie is naast leefstijladvies meestal ook medicamenteuze behandeling van bloeddruk en/of cholesterol aangewezen [NHG CVRM 2019].

De voorkeursantihypertensiva bij diabetes zijn volgens de NHG-Standaard ACE-remmers of angiotensine-II-antagonisten. Omdat vrijwel nooit een goede bloeddrukregulatie wordt bereikt met één middel, zal er vaak een combinatie van verschillende bloeddrukverlagers (zoals thiazidediuretica en/of calciumantagonisten) nodig zijn. Indien er reeds sprake is van albuminurie en een striktere behandeling van de bloeddruk goed wordt verdragen, kan een streefwaarde van ≤ 130 mmHg gebruikt worden om verdere microvasculaire schade te voorkomen (zie ook module 2 en [5] [35]). Indien een diabetespatiënt in aanmerking komt voor lipidenverlaging, is een statine geïndiceerd (zie module 2 en [16]) [NHG CVRM 2019].

## 35. Bloeddrukverlaging bij diabetes

Een goede bloeddrukregulatie leidt tot een vermindering van macro- en microvasculaire complicaties bij diabetespatiënten.In de UKPDS-trial werd bij diabetespatiënten met hypertensie onderzocht in welke mate hypertensieregulatie morbiditeit en mortaliteit beïnvloedt. De patiënten werden gerandomiseerd en het enige regime bestond uit strakke bloeddrukcontrole (gemiddeld 144/82 mmHg) met minimaal een ACE-remmer of een bètablokker. De controlegroep bestond uit een vergelijkbare groep diabetespatiënten met een minder strak regime van bloeddrukcontrole (gemiddeld 154/87 mmHg) zonder ACE-remmer of bètablokker. Na vier jaar bleek de daling van het relatieve risico (RR) in de intensief behandelde groep voor enig diabetesgerelateerd eindpunt 24%, voor diabetesgerelateerde sterfte 32%, voor herseninfarct 44%, en voor microvasculaire schade – met name retinopathie – 37% [UKPDS 1998b]. Gedurende de vijf daaropvolgende jaren bleken de verschillen tussen beide groepen te vervagen. De bloeddruk in de groep met het strakke regime steeg, en de bloeddruk daalde in de groep waarvan de bloeddruk minder intensief werd behandeld [Holman 2008b]. Ook het risico

op complicaties bleek uiteindelijk niet te verschillen. De conclusie was dat voor een reductie van macro- en microvasculaire schade bij DM2 het belangrijk is de bloeddruk strak te reguleren (zie ook [4] [9]).

In de 6 jaar follow-up van de ADVANCE-trial is vergeleken wat de invloed van bloeddrukverlaging versus glucoseverlaging was op de primaire eindpunten sterfte (alle oorzaken) en grote macrovasculaire gebeurtenissen. Van de aanvankelijke studiepopulatie van 11.140 deelnemers, deden 8.494 mensen mee met de vervolgstudie ADVANCE-ON. De bloeddrukverlaging werd onderverdeeld in een groep die een vaste combinatie perindopril en indapamide kreeg versus placebo.
Binnen deze studiepopulatie werd onderscheid gemaakt tussen een groep met intensieve glucoseverlaging (HbA1c < 48 mmol/mol) en standaard glucoseverlaging (56 mmol/mol). Het effect van bloeddrukdaling op de mortaliteit leek na verloop van tijd enigszins af te zwakken, maar was nog steeds significant aan het eind van de follow-up-periode (HR = 0,91, 95% BI: 0,84-0,99, p = 0.03). Er was daarentegen geen bewijs dat intensieve glucoseverlaging gedurende de trial zou leiden tot lange-termijn-voordelen op sterfte of macrovasculaire gebeurtenissen (intensieve groep HR = 1,00; 95% BI: 0,92-1,08 en standaardgroep HR = 1,00; 95% BI: 0,92-1,08). De onderzoekers concluderen dat bloeddrukverlaging (gemiddeld gedurende 4,5 jaar) wel, en intensieve bloedglucoseverlaging (gemiddeld 5 jaar) geen lange-termijn-voordelen biedt op het gebied van sterfte of grote macrovasculaire gebeurtenissen [Zoungas 2014].

Een meta-analyse van 40 grootschalige RCT's met diabetespatiënten (n = 100.345) concludeerde dat iedere 10 mmHg verlaging van de systolische bloeddruk, kan worden geassocieerd met een significante risicoreductie van de mortaliteit (RR = 0,87, 95% BI: 0,78-0,96) en morbiditeit. Uitgedrukt in absolute risicoreductie (ARR) van gebeurtenissen per 1000 patiëntjaren betreft dit voor iedere 10 mmHg daling: met betrekking tot mortaliteit ARR = 3,16 (95% BI: 0,9-5,22), met betrekking tot cardiovasculaire gebeurtenissen ARR = 3,90 (95% BI: 1,57-6,06), met betrekking tot CVA ARR = 4,06 (95CI: 2,53-5,40), met betrekking tot albuminurie ARR = 9,33 (95% BI: 7,13-11,3) en retinopathie ARR = 2,23 (95% BI: 0,15-4,04) [Emdin 2015].

### Streefwaarden bloeddruk

Het bepalen van de streefwaarde voor systolische bloeddruk (SBD) wordt – volgens de NHG-Standaard CVRM – gedaan op grond van onder andere leeftijd en kwetsbaarheid. Hierbij gelden dezelfde waarden voor mensen met of zonder bestaande hart- en vaatziekten. Bij diabetespatiënten tot 70 jaar wordt aanbevolen te streven naar een SBD < 140 mmHg en – indien haalbaar – naar een SBD < 130 mmHg, met name bij albuminurie (zie ook module 1). Vanaf de leeftijd van 70 jaar wordt onderscheid gemaakt tussen vitale en kwetsbare ouderen. Bij vitale oudere diabetespatiënten (> 70 jaar) wordt gestreefd naar een SBD < 150 mmHg en eventueel < 140 mmHg, indien medicatie om dit te bereiken wordt verdragen. Bij kwetsbare oudere diabetespatiënten (> 70 jaar) mag de SBD rond de 150 mmHg liggen, en dient de diastolische bloeddruk niet verder te dalen dan 70 mmHg, ongeacht de hoogte van de SBD, zie ook module 1 [NHG CVRM 2019] [NHG DM2 2021] [KD BD 2020].

In een Cochrane review uit 2013 naar de bloeddrukstreefwaarden bij diabetespatiënten werden trials onderzocht die patiënten vergeleken met betrekking tot bloeddrukwaarden < 130/85 en waarden tussen 140-160 / 90-100 mmHg.
Er werden 5 RCT's gevonden met in totaal 7.314 deelnemers en een gemiddelde follow up van 4,5 jaar. Slechts 1 RCT (ACCORD-BP-trial, n = 4.734) vergeleek intensieve streefwaarden (SBD < 120 mmHg) met standaardstreefwaarden (SBD < 140 mmHg). Voor de intensieve groep was in deze trial een significante

verlaging van CVA aangetoond (RR = 0,58, 95% BI: 0,39-0,88, p = 0,009), maar niet voor mortaliteit (RR = 1,05, 95% BI: 0,84-1,30, lage kwaliteit bewijs). In de andere 4 trials werd specifiek naar de diastolische bloeddruk bij diabetes gekeken, waarbij de deelnemers in de 'lage' groep gemiddeld een bloeddruk hadden van 128/76 mmHg versus 135/83 mmHg in de standaardgroep. Er was een trend naar reductie in totale mortaliteit in de 'lage groep', maar dit was niet significant (RR = 0,73, 95% BI: 0,53-1,01). Er was geen verschil in CVA, myocardinfarct en congestief hartfalen, maar de kwaliteit van het bewijs was slecht. De reviewers concluderen dat er voor diabetespatiënten geen onderbouwing is voor bloeddrukstreefwaarden lager dan de huidige standaarden (SBD < 140 mmHg) [Arguedas 2013].

In de VADT-trial (n = 1.791) is onderzocht waar bij diabetespatiënten (gemiddeld 11,5 jaar diabetes type 2) de 'optimale' grenzen van de bloeddrukcontrole liggen. Bloeddrukniveaus van alle deelnemers bij aanvang van de studie (baseline) en tijdens de studie werden geanalyseerd. De primaire uitkomst was de tijd vanaf randomisatie tot het eerste optreden van onder andere myocardinfarct, CVA, congestief hartfalen, cardiovasculaire ingreep, amputatie of cardiovasculaire sterfte. Er bleek een verhoogd risico te zijn op cardiovasculaire gebeurtenissen bij een systolische bloeddruk > 140 mmHg. Eveneens bleek er een verhoogd risico te zijn op cardiovasculaire gebeurtenissen bij een diastolische bloeddruk < 70 mmHg. De onderzoekers concluderen dat bij DM2-patiënten de bloeddruk tussen de 140 mmHg systolisch en 70 mmHg diastolisch dient te liggen [Anderson 2011].

In de Zodiac-trial (the Ziprasidone Observational Study of Cardiac Outcomes) in Zwolle werd een prospectieve observationele cohortstudie uitgevoerd naar de relatie tussen bloeddruk en mortaliteit bij oudere diabetespatiënten. De onderzoekspopulatie (n = 881) werd onderverdeeld in twee groepen: 60-75 jaar en ouder dan 75 jaar. De mediane follow-up was 9,8 jaar en de uitkomsten waren sterfte (alle oorzaken) en cardiovasculaire sterfte. Opvallend was dat in groep ouder dan 75 jaar een daling van 10 mmHg van de systolische bloeddruk, diastolische bloeddruk en polsdruk, leidde tot een toename van de mortaliteit van respectievelijk 22% (SBD), 30% (DBD) en 22% (polsdruk). In de groep van 60-75 jaar werd geen relatie gevonden tussen de bloeddruk en de mortaliteit [Hateren 2010].

### Keuze antihypertensivum

De NHG-Standaard CVRM kiest voor een RAS-remmer (ACE-remmer of angiotensine-II antagonist) als eerste keus-middel bij de behandeling van hypertensie bij diabetes type 2. In tweede en derde instantie wordt (toevoeging van) een diureticum en/of calciumantagonist geadviseerd. Bètablokkers verdienen volgens de standaard niet de voorkeur bij obesitas en/of verhoogde glucosewaarden. De reden hiervoor is dat bètablokkers kunnen leiden tot gewichtstoename, een ongunstig effect op het lipidenmetabolisme hebben, en de incidentie van diabetes mellitus verhogen. In verband met het verhoogde risico op diabetes wordt in de CVRM-standaard de combinatie van een bètablokker met een diureticum ook niet aanbevolen [NHG CVRM 2019]. Indien er bij diabetespatiënten sprake is van albuminurie, gaat de voorkeur uit naar behandeling met ACE-remmers. Bij bijwerkingen van de ACE-remmer (zoals kriebelhoest) kan worden gekozen voor een angiotensine-II-antagonist [NHG DM2 2021]. De richtlijn Diabetische Nefropathie beveelt aan om behandeling met RAS-remmers te overwegen indien er sprake is van verhoogde albuminurie, ondanks een systolische bloeddruk < 130 mmHg [NIV 2020]. Zie ook [5].
Een Cochrane-review uit 2012 onderzocht de effectiviteit van verschillende bloeddrukverlagers (RAS-remmers, calciumantagonisten en bètablokkers) en placebo/geen behandeling bij diabetespatiënten met en zonder hypertensie. Er werden 26 RCT's onderzocht met 61.264 patiënten, zonder albuminurie bij aanvang

van de studie, en een follow–up van minimaal 6 maanden en gemiddeld 3,3 jaar. Uit de gepoolde analyse bleek dat ACE-remmers versus placebo/geen behandeling het risico op het krijgen van micro- en/of macro-albuminurie met 29% verminderden (8 RCT's, n = 11.906, RR = 0,7: 95% BI: 0,56-0,88), en de mortaliteit (alle oorzaken) verminderden met 16% (6 RCT's, n = 11.350, RR=0,84: 95% BI: 0,73-0,97). Voor angiotensine II of calciumantagonisten versus placebo/geen behandeling, werden deze verschillen in uitkomst niet gevonden. In vergelijking met calciumantagonisten verlaagden ACE-remmers het risico op het krijgen van micro- of macro-albuminurie met 40% (5 RCT's, n = 1.253, RR = 0,6: 95% BI: 0,42-0,85). Tussen ACE-remmers versus angiotensine II antagonisten of bètablokkers was geen verschil in deze uitkomsten. Op mortaliteit was er ook geen verschil tussen ACE-remmers versus angiotensine II of calciumantagonisten. In deze review waren geen onderzoeken meegenomen over diuretica [Lv 2012].

In 2013 is een systematische review van RCT's verschenen die bij diabetespatiënten de effectiviteit van RAS-remmers vergeleek met andere bloeddrukverlagers (bètablokkers, calciumantagonisten, diuretica). Zowel voor mono- als combinatietherapie, werd gekeken naar sterfte, dialyse en verdubbeling van serumcreatinine. Er werden 63 RCT's geïncludeerd met in totaal 36.917 patiënten en ten minste 12 maanden follow-up. In vergelijking met placebo reduceerden alleen ACE-remmers significant het verdubbelen van de serumcreatininespiegels (OR = 0,58, 95% BI: 0,32-0,90). Er werd geen verschil in uitkomst op dialyse gezien tussen de verschillende behandelingen met antihypertensiva. Alhoewel de ACE-remmers beter scoorden op sterfte, dialyse en verdubbeling van serumcreatine, in vergelijking met angiotensine-II-remmers, was dit niet significant. In vergelijking met placebo lijkt volgens de onderzoekers de behandeling met de combinatie van een ACE-remmer en een calciumantagonist de eerste keus bij het reduceren van de mortaliteit. Tweede keus is de combinatie van een ACE-remmer met een diureticum, gevolgd door monotherapie met ACE-remmers, vervolgens calciumantagonisten en daarna angiotensine-II-remmers. De onderzoekers bevelen derhalve ACE-remmers als eerste keus antihypertensiva aan bij diabetespatiënten, en het toevoegen van een calciumantagonist bij het niet behalen van de streefwaarden [Wu 2013].

Uit een meta-analyse onder mensen zonder diabetes (n = 72.128) blijkt dat het gebruik van ACE-remmers wordt geassocieerd met een significante reductie van het aantal nieuwe gevallen van diabetes in vergelijking met placebo, bètablokkers/diuretica of calciumantagonisten (OR = 0,80; 95% BI: 0,71-0,91). Dit effect blijkt onafhankelijk te zijn van de mate van bloeddrukdaling. Angiotensine-II-antagonisten zijn in deze meta-analyse niet meegenomen [Geng 2013].

### Conclusies

- Een goede bloeddrukregulatie vermindert bij diabetespatiënten het risico op het ontwikkelen van micro- en macrovasculaire complicaties.
- Het verdient de voorkeur te streven naar systolische bloeddrukwaarden (SBD) ≤ 140 mmHg bij volwassen diabetespatiënten tot 70 jaar. Bij vitale 70-plussers kunnen SBD-waarden < 150 mmHg en eventueel < 140 mmHg nagestreefd worden.
- Bij kwetsbare ouderen worden SBD-waarden < 150 mmHg aanbevolen, waarbij de diastolische bloeddruk ≥ 70 mmHg dient te blijven.
- Er is bewijs dat het gebruik van ACE-remmers bij diabetespatiënten een verbetering geeft van renale, cardiovasculaire en mortaliteit uitkomsten (zie ook [36]).
- Overweeg bij diabetespatiënten met verhoogde albuminurie het gebruik van een RAS-remmer, ook bij een systolische bloeddruk < 130mmHg.

## 36. RAS-remmers

Door de progressieve vasculaire schade in de nieren als gevolg van diabetes kan de nierfunctie afnemen en kan er eiwit door de nierfilters in de urine gaan lekken (albuminurie). Hierdoor neemt het risico op cardiovasculaire morbiditeit, terminaal nierfalen en mortaliteit toe. Er is sprake van een verminderde filtratie-functie als de creatinineklaring < 60 ml/min is. Om een verdere afname van de nierfunctie te voorkomen is (onder andere) een goede regulatie van de bloeddruk nodig, en bij aanwezigheid van albuminurie het gebruik van een remmer van het renine-angiotensine-systeem (RAS-remmer).

Ook bij normotensieve diabetespatiënten met verhoogde albuminurie is het gebruik van een RAS-remmer aan te bevelen. Bij een gelijke bloeddrukdaling hebben RAS-remmers een sterkere antiproteïnurische werking dan andere antihypertensiva. Dit additionele effect wordt veroorzaakt door hun specifieke effect op glomerulaire drukverlaging. In diverse onderzoeken is aangetoond dat RAS-remmers de progressie van microalbuminurie naar macroalbuminurie of sterfte kunnen uitstellen, en zelfs het bereiken van normo-albuminurie kunnen bevorderen [HOPE 2000, NIV 2020, NHG DM2 2021, Lv 2012].

Indien er wel sprake is van hypertensie, maar nog geen sprake van nefropathie, gaat de voorkeur uit naar te starten van een behandeling met een ACE-remmer, en pas bij bijwerkingen te wisselen naar een angiotensine-II-remmer [NIV 2020]. Zie ook [5].

**Conclusies**

- Bij diabetespatiënten zonder nefropathie gaat binnen de groep antihypertensiva de voorkeur uit naar een ACE-remmer.
- Bij diabetespatiënten met nefropathie gaat binnen de groep van antihypertensiva de voorkeur uit naar een RAS-remmer.
- Indien er geen sprake is van hypertensie (SBD < 130 mmHg), maar wel verhoogde albuminurie, valt het gebruik van een RAS-remmer te overwegen.

## 37. Combinatie RAS-remmers en/of renineremmers

In 2014 heeft het Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) van het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) de aanbeveling gedaan om Angiotensine-II-(AT-II)-antagonisten, ACE-remmers en aliskiren niet in combinatie met elkaar te gebruiken. Deze aanbeveling geldt vooral bij patiënten met diabetische nefropathie (zie ook [5]). Bij hen is de combinatie AT-II- + ACE-remmers gecontra-indiceerd wegens een verhoogd risico op hyperkaliëmie, nierschade en lage bloeddruk. Mocht deze combinatie toch noodzakelijk zijn, dan moeten de nierfunctie, de vocht- en zoutbalans en de bloeddruk nauwkeurig in de gaten worden gehouden. De combinatie aliskiren met een AT-II-remmer of een ACE-remmer is gecontra-indiceerd bij patiënten met een verminderde nierfunctie of bij patiënten met diabetes. De NHG-Standaard CVRM en de NIV-richtlijn diabetische nefropathie ontraden het gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en angiotensine-II-antagonisten. Volgens de nefropathie richtlijn kan bij een combinatie met andere RAAS-remmers (renineremmers, aldosteron antagonisten) eveneens een negatief effect niet worden uitgesloten [NHG CVRM 2019, NIV 2020].

- ACE in combinatie met AT-II
  In de ONTARGET-studie werd telmisartan (80 mg) vergeleken met ramipril (10 mg), en werd de combinatie van ramipril met telmisartan vergeleken met alleen ramipril bij patiënten (> 55 jaar) met een hoog

cardiovasculair risico, waarvan een deel met diabetes. De primaire uitkomsten waren cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct, beroerte of ziekenhuisopname wegens hartfalen. Na 56 maanden follow-up bleken telmisartan en ramipril even effectief (primaire uitkomst 16,7% versus 16,5%), waarbij telmisartan minder hoesten en angio-oedeem veroorzaakte. De combinatie van deze middelen bleek echter geassocieerd met meer bijwerkingen, zonder een grotere effectiviteit (16,3%, RR = 0,99; 95% BI: 0,92-1,07). In vergelijking met de ramiprilgroep traden in de combinatiegroep vaker nierfunctiestoornissen (13,5% t.o.v. 10,2 %, p < 0,001), en hypotensieve symptomen op (4,8% t.o.v. 1,7 %; p < 0,001). De onderzoekers concludeerden dat de combinatie van ramipril en telmisartan wordt geassocieerd met meer bijwerkingen, zonder toename van gunstige effecten op de primaire uitkomsten [Yusuf 2008].

In de VALIANT-studie werd valsartan vergeleken met captopril, en werd de combinatie van valsartan met captopril onderzocht bij patiënten na een hartinfarct, met als complicatie linkerventrikeldysfunctie en/of hartfalen. Een deel (circa 23%) van de patiënten had diabetes. Ook in dit onderzoek bleek de combinatie van captopril met valsartan niet effectiever, terwijl het aantal bijwerkingen toenam [Pfeffer 2003].

De veiligheid en effectiviteit van de combinatie van ACE-remmers en ATII-antagonisten bij diabetische nefropathie is onderzocht in de NEPHRON-D studie onder 1.448 diabetespatiënten met albuminurie (albumine/creatinine ratio ≥ 300 mg/g, eGFR 30-90 ml/min/1,73 m2). Alle deelnemers kregen behandeling met losartan (100 mg/dag) en – gerandomiseerd – ofwel lisinopril (10 tot 40 mg/dag), ofwel placebo. Een primair eindpunt was de eerste verandering van nierfunctie (= een afname van ≥ 30ml/min bij een eGFR ≥ 60 ml/min of een afname met ≥ 50% van de uitgangsnierfunctie bij een eGFR < 60 ml/min). De andere primaire eindpunten waren eindstadium renale nierziekte of sterfte. De studie is voortijdig gestopt vanwege zorgen omtrent de veiligheid. Na een mediane follow-up van 2,2 jaar waren er 152 primaire eindpunten in monotherapiegroep versus 132 in de combinatiegroep (HR combinatietherapie = 0,88; 95% BI: 0,70-1,12). Ten aanzien van mortaliteit en cardiovasculaire gebeurtenissen was er geen voordeel tussen beide behandelingen. Combinatietherapie gaf daarentegen een verhoogd risico op hyperkaliëmie (6,3 gebeurtenissen / 100 persoonsjaren versus 2,6 bij monotherapie) en acute nierschade (12,2 versus 6,7). De onderzoekers concludeerden dat combinatietherapie van losartan en lisinopril bij patiënten met diabetische nefropathie, wordt geassocieerd met een verhoogd risico op bijwerkingen [Fried 2013].

In een meta-analyse van 33 RCT's is de lange-termijn-effectiviteit en veiligheid van duale blokkade (ACE + ATII) van het RAAS-systeem vergeleken met monotherapie (n = 68.405, gem. 61 jaar, 71% mannen, gem. studieduur 52 weken). Ten aanzien van mortaliteit (alle oorzaken of cardiovasculair) was er geen significant voordeel van de combinatietherapie ten opzichte van de monotherapie. Daarentegen werd combinatietherapie wel geassocieerd met een 18% reductie van het aantal ziekenhuisopname ten gevolge van hartfalen (0,82; 95% BI: 0,74-0,92). Nadelen van combinatie – ten opzichte van monotherapie – waren een 55% toename in risico op hyperkaliëmie (p <0.001), een 66% toename van het risico op hypotensie (p <0,001), een 41% toename van het risico op nierfalen (p = 0,01) en een 27% toename van het risico op onderbreking van de behandeling ten gevolge van bijwerkingen (p <0,001). De effectiviteit en veiligheidsresultaten waren grotendeels consistent in de groepen met en zonder hartfalen.

Echter, in de groep met hartfalen was de mortaliteit (alle oorzaken) hoger en in de groep zonder hartfalen was het risico op nierfalen significant hoger. De onderzoekers stellen dat combinatietherapie – ten opzichte van monotherapie – geen voordelen biedt op harde eindpunten (mortaliteit), maar wel een excessieve

toename van nadelige bijwerkingen geeft [Makani 2013].

- RAS-remmer in combinatie met renine-remmer
  In een voortijdig gestopt onderzoek (ALTITUDE) onder DM2-patiënten is gebleken dat het toevoegen van aliskiren aan een behandeling met een ACE-remmer of een angiotensine-II-antagonist, een extra risico geeft op CVA, niercomplicaties, hyperkaliëmie en hypotensie [CBG 2012]. Het Europese Geneesmiddelenagentschap (EMA) is daarop een nieuw onderzoek naar de balans tussen veiligheid en risico van aliskiren begonnen. Op grond van een tussenanalyse van het ALTITUDE-onderzoek is besloten om de contra-indicatie nierfunctiestoornis op te nemen voor alle patiënten (dus niet alleen DM2-patiënten).

**Conclusies**

- Gebruik geen RAAS-dubbeltherapie (ACE-remmer gecombineerd met angiotensie-II-antagonist). Bij een combinatie met andere RAAS-remmers (renineremmers, aldosteron antagonisten) kan eveneens een negatief effect niet worden uitgesloten.

## 38. Lactaatacidose en metformine

Lactaatacidose is een sterk verhoogde arteriële melkzuurconcentratie (> 5 mmol/l) in combinatie met een pH < 7,35. De eerste symptomen van lactaatacidose omvatten misselijkheid, braken en diarree. Later kunnen spierpijn, sufheid, dyspneu, hypothermie, hypotensie of coma optreden [Passier 2007].

Metformine remt de omzetting van lactaat (melkzuur) in glucose in de lever, en vermeerdert de lactaatproductie in de darm en de skeletspier. Omdat het ook de lactaatoxidatie stimuleert, leidt metformine normaliter niet tot een stijging van de plasmalactaatspiegel [Nathan 2009].

In uitzonderingsgevallen kan lactaatacidose optreden, bijvoorbeeld door een ophoping van metformine bij (acuut) nierfalen [5][57]. Ook alcoholmisbruik kan de lactaatspiegel verhogen door een verminderd verbruik van melkzuur [45]. Extra productie van melkzuur, leidend tot verhoogde spiegels, treedt op in situaties waarbij sprake is van anaeroob metabolisme door weefselhypoxie (zoals bij shock of hartinfarct). Wanneer mogelijk sprake is van lactaatacidose, dient het gebruik van metformine te worden gestaakt. Lactaatacidose is een levensbedreigende conditie. De mortaliteit bij lactaatacidose door metforminegebruik is echter lager dan bij lactaatacidose door andere oorzaken [Lalau 2010].

- Risico op lactaatacidose
  Lactaatacidose bij metforminegebruik komt weinig voor. De incidentie wordt geschat op 2 tot 9 gevallen per 100.000 patiëntjaren [Nathan 2009]. Bij diabetespatiënten die niet met biguaniden worden behandeld, werd in onderzoek gevonden dat het optreden van lactaatacidose in dezelfde ordegrootte lag [Nathan 2009]. In totaal zijn ongeveer 330 gevallen van lactaatacidose bij metforminegebruik beschreven [Nathan 2009]. Daarbij was meestal sprake van één of meer van de genoemde risicofactoren, die op zichzelf ook al een verhoogd risico op lactaatacidose geven. In een Cochrane-review uit 2010 werd op basis van de resultaten van 347 studies (ruim 125.000 patiëntjaren) gevonden dat er – bij inachtname van de contra-indicaties – geen bewijs is dat metformine de kans op lactaatacidose verhoogt. Het risico op lactaatacidose werd geschat op maximaal 4,3 gevallen per 100.000 patiëntjaren metforminegebruik, en maximaal 5,4 gevallen per 100.000 patiëntjaren in de controlegroep [Salpeter 2010]. Welke contra-indicaties werden gehanteerd, verschilde per studie.

Wanneer rekening wordt gehouden met de voor metformine geldende contra-indicaties (bestaande uit nier- of leverinsufficiëntie, hypoxie bij hart- en vaatziekten, slechte voedingstoestand en fors alcoholgebruik) is er geen verhoogd risico op lactaatacidose [NHG DM2 2021]. Vanwege de uitsluitend renale klaring van metformine zal de farmacokinetiek niet worden beïnvloed door levercirrose. Er is ruime ervaring met metformine, ook bij patiënten met levercirrose. Metformine kan dan ook veilig worden gebruikt door deze patiëntengroep, mits er geen risicofactoren voor lactaatacidose meespelen (zoals nierfunctiestoornissen en alcoholgebruik) [www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl]. Stabiele cardiovasculaire aandoeningen worden niet langer als contra-indicatie voor metforminegebruik beschouwd [Lalau 2010] [Nathan 2009] [Shaw 2007].

- Verminderde nierfunctie en dosisaanpassing

  Over de noodzaak van dosisverlaging van metformine bij een creatinineklaring tussen 30 en 60 ml/min, verschillen de meningen [Health Base 2022] [KB 2023] [Lalau 2010] [Nathan 2009] [Eppenga 2014]. In kleine farmacokinetische studies wordt gevonden dat de klaring van metformine bij nierfunctiestoornissen is vertraagd [KB 2023]. Bij een groep proefpersonen met matige/ernstige nierfunctiestoornissen bleek de klaring van metformine 74 tot 78% lager dan bij een controlegroep (normale of licht verminderde nierfunctie) [Sambol 1995]. Uit een Nederlandse cohortstudie onder diabetespatiënten, waarbij metforminegebruikers (n=223.968) werden vergeleken met patiënten die dit nooit hadden gebruikt (n=34.751), blijkt dat metforminegebruikers ongeveer zesmaal zoveel kans hebben op lactaatacidose of een significant verhoogde lactaatspiegel bij een nierfunctie < 60 ml/min/1,73m2 (gecorr. HR=6,37, 95% BI: 1,48-27,5). Het risico op lactaatacidose werd groter bij gebruik van een dagdosering > 730 mg metformine in het voorafgaande jaar (gecorr. HR=11,8), of bij een recente dagdosering > 2 gram (gecorr. HR=13,0) [Eppenga 2014].

  Omdat metformine normaliter een korte plasmahalfwaardetijd heeft (6,5 uur), treedt pas bij een sterk verminderde nierfunctie accumulatie op. Bij een creatinineklaring tussen 30 en 60 ml/min kan metformine worden toegepast. Op farmacokinetische gronden kan dosisverlaging van metformine bij een verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 60 ml/min) worden overwogen. Het is raadzaam om te doseren op geleide van effect bij een stabiele nierfunctie. Overweeg dosisverlaging (met circa 500-850 mg/dag bij afname van de nierfunctie met 10 ml/min) of tijdelijk staken van de metformine bij een afname van de nierfunctie, met name bij patiënten op een maximale dosering metformine (2000-3000 mg per dag). Bij dreigende dehydratie (bijvoorbeeld bij braken, diarree of koorts) dient metformine onmiddellijk te worden gestaakt [NHG DM2 2021] [NHG CNS 2018] [57]. Bij een (stabiele) klaring van 10-30 ml/min mag maximaal 500 mg metformine per dag worden gedoseerd [KB 2023].

### Conclusies

- Metforminegeïnduceerde lactaatacidose komt zelden voor bij patiënten zonder comorbiditeit (zoals nierinsufficiëntie).

- Wanneer rekening wordt gehouden met de voor metformine geldende contra-indicaties (nier- of leverinsufficiëntie, hypoxie bij hart- en vaatziekten, slechte voedingstoestand en fors alcoholgebruik), is er geen verhoogd risico op lactaatacidose.
- Tijdens metforminegebruik dient de nierfunctie te worden gecontroleerd.

- Indien er sprake is van een verminderde nierfunctie (eGFR 30-60 ml/min):
  - kan bij een stabiele nierfunctie metformine worden gedoseerd op geleide van effect;
  - is het raadzaam om bij een afname van de nierfunctie de metforminedosis te verlagen of tijdelijk te staken;
  - dient metformine - tijdelijk - gestaakt te worden bij (dreigende) dehydratie.
- De metforminedosering bij een eGFR van 10-30 ml/min is maximaal 1dd 500 mg.

## 39. Medicatie tijdens zwangerschap en lactatie

Vrouwen met diabetes mellitus (type 1 en 2, zwangerschapsdiabetes) hebben een verhoogd risico op het krijgen van kinderen met een aangeboren afwijking, zoals neurale buisdefecten en hartaandoeningen. Bij een goede bloedglucoseregulatie is het risico minder hoog dan bij een slechtere bloedglucoseregulatie. Bij diabetespatiënten is er ook een verhoogd risico op zwangerschapscomplicaties (hypertensie, pre-eclampsie, vroeggeboorte) en neonatale problemen (macrosomia, hypoglykemie, hyperbilirubinemie, hypocalciëmie en polycytemie) [MVM 2021] [TIS 2021]. Zie ook [NDF 2015d] [NDF 2015e] [NDF 2015f].

- Bloedsuikerverlagende medicatie tijdens zwangerschap
  Om de risico's te minimaliseren, dienen vrouwen met diabetes al voor de zwangerschap te worden ingesteld op insuline. Om dit mogelijk te maken, is voorlichting aan vrouwen met diabetes over het melden van een eventuele kinderwens of zwangerschap van groot belang. Vrouwen met zwangerschapsdiabetes kunnen worden ingesteld op insuline, als een dieet onvoldoende werkt. Dit kan met gewone insuline of met insulinevarianten. Van de kortwerkende middelen hebben gewone insuline, insuline lispro en insuline aspart de voorkeur. Bij de langwerkende middelen gaat de voorkeur uit naar gewone insuline en insuline glargine. Deze middelen zijn het best onderzocht. Met het gebruik van de overige insuline is onvoldoende ervaring.

  Binnen de orale bloedglucoseverlagende middelen heeft metformine de voorkeur. Metformine wordt in toenemende mate toegepast tijdens de zwangerschap, maar de lange-termijn-effecten zijn nog onvoldoende onderzocht. Studies laten in het algemeen geen verschil in effectiviteit zien tussen metformine en insulinebehandeling tijdens de zwangerschap. Voordelen van het gebruik van metformine zijn minder gewichtstoename bij de moeder en minder neonatale hypoglykemie. Nadelen zijn een hoger percentage vroeggeboortes en het feit dat een deel van de vrouwen alsnog insuline nodig heeft om tot een goede glucoseregulatie te komen [Gui 2013]. Metformine wordt ook toegepast bij vrouwen met polycysteus-ovariumsyndroom (PCOS), soms ook tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Hoewel de data nog beperkt zijn, zijn er tot nu toe geen aanwijzingen voor schadelijke effecten op het kind.

  Het gebruik van de overige bloedglucoseverlagende middelen tijdens de zwangerschap, wordt afgeraden in verband met onvoldoende ervaring en daardoor onbekend risico voor het ongeboren kind [Health Base 2022] [KB 2023] [MVM 2021] [TIS 2021].

- Bloedsuikerverlagende medicatie tijdens lactatie
  Ook tijdens de periode van lactatie kan insuline veilig worden gebruikt, omdat insuline niet in klinisch relevante hoeveelheden overgaat in de moedermelk. Bovendien wordt insuline in het maagdarmkanaal

van de baby geïnactiveerd. Humaan insuline kan veilig tijdens de borstvoeding worden gebruikt. Dit geldt waarschijnlijk ook voor de insulineanaloga insuline aspart, insuline degludec, insuline detemir, insuline glargine, insuline glulisine en insuline lispro. Hier is echter geen onderzoek naar gedaan.

Metformine gaat slechts in kleine hoeveelheden over in de moedermelk en tot nu toe zijn er geen nadelige effecten gezien op de ontwikkeling en bloedsuikerspiegel van de zuigeling. Het gebruik van glibenclamide is waarschijnlijk veilig tijdens borstvoeding, maar de gegevens zijn beperkt. Glimepiride blijkt in dierstudies in grote hoeveelheid over te gaan in moedermelk, en wordt derhalve afgeraden tijdens borstvoeding. Van de overige orale bloedglucoseverlagende middelen zijn nauwelijks gegevens bekend over gebruik tijdens de borstvoeding, en worden daarom afgeraden. Er is nog geen humane ervaring met GLP-1-receptor-agonisten, maar de verwachting is dat de overgang van deze grote moleculen in de moedermelk beperkt zal zijn. Tevens worden deze middelen niet of nauwelijks opgenomen vanuit het maagdarmkanaal van de zuigeling [Health Base 2022] [KB 2023] [MVM 2021] [TIS 2021].

## 40. Geneesmiddelen met invloed op de bloedglucosespiegel

In het algemeen kan worden gesteld dat bij toepassing van medicatie die invloed heeft op de bloedglucosespiegel, extra controle is aangewezen. Hoe vaak is afhankelijk van het feit of en volgens welk schema de patiënt insuline gebruikt, en of bijsturing van de insulinedosering via zelfmanagement plaatsvindt of niet. Er zijn geen onderbouwde adviezen over de frequentie van extra bloedglucosecontrole. Daarom wordt gekozen voor een algemeen basisadvies waarmee eventuele effecten op de bloedglucosespiegel normaliter tijdig onderkend zullen worden. Bij insulinegebruik is het raadzaam om de eerste drie dagen van gebruik en na 1 week gebruik van het interfererende geneesmiddel, een extra dagcurve te maken. Wanneer deze niet afwijkend is, is verdere controle niet noodzakelijk als de dosering stabiel (van het interfererende middel) blijft. Eventuele langzame effecten die zich op langere termijn manifesteren zullen bij de reguliere controles aan het licht komen. Bij patiënten die geen insuline gebruiken, volstaat het normaliter om hen te instrueren bij symptomen van hyperglykemie (vermoeidheid, dorst, veel plassen), hypoglykemie (zweten, zwakte, tachycardie, nervositeit), of bij infecties, contact op te nemen met de arts/praktijkondersteuner/diabetesverpleegkundige. Voor glucocorticoïden geldt een afwijkend advies, zie [41].

- **Acipimox** kan bij diabetes mellitus de gevoeligheid voor insuline verbeteren en de bloedglucosespiegel verlagen.
- **Alpesilib** kan bij (pre)diabetes en obesitas leiden tot (ernstige) hyperglykemie, inclusief ketoacidose. Het risico op hyperglykemie is verhoogd bij ouderen.
- **Androgenen** (anabole steroïden) kunnen de insulinegevoeligheid verhogen, waardoor de behoefte aan insuline of orale bloedsuikerverlagende middelen kan afnemen. Maar ook een omgekeerd effect is gezien.
- **Antipsychotica,** met name de atypische, kunnen insulineresistentie, hyperglykemie en gewichtstoename veroorzaken. Bij bestaande diabetespatiënten kan ontregeling optreden. De invloed op de bloedglucosespiegel is vermoedelijk het grootst bij clozapine en olanzapine.
- **Antiretrovirale** middelen kunnen op lange termijn metabole complicaties induceren, zoals hyperlipidemie, vetredistributie en diabetes mellitus, met name bij proteaseremmers in combinatietherapieën. Bij patiënten met diabetes kunnen antiretrovirale middelen de kans op hyperglykemie vergroten.
- **Disopyramide** kan hypoglykemie veroorzaken, waarschijnlijk door bevordering van de insulinesecretie.
- **Duloxetine** heeft een zeer gering bloedglucoseverhogend effect.
- **Etanercept** kan bij patiënten die bloedglucoseverlagende middelen gebruiken, leiden tot het optreden van hypoglykemie na start van de behandeling met etanercept.

- **Fenytoïne** kan bij diabetespatiënten de bloedglucosespiegel verhogen.
- **Gonadoreline-agonisten** kunnen de bloedglucosespiegels ontregelen.
- **Hydroxychloroquine** kan hypoglykemie veroorzaken, de oorzaak is onbekend.
- **Hypofyse- en hypothalamushormone**n kunnen de bloedglucosespiegel ontregelen.
- **Lactase-enzym** bij lactose-intolerantie: indirect kan de orale toediening van het enzym lactase bij lactasedeficiënte diabetespatiënten voor een ontregeling zorgen van de bloedglucosespiegel. Dit komt doordat lactase zorgt voor omzetting van lactose (uit voeding) in glucose en galactose, welke invloed hebben op de bloedsuikerspiegel.
- **Mecasermine** kan zowel de bloedglucosespiegel verhogen als verlagen.
- **Oncolytica** kunnen de glucosetolerantie beïnvloeden. Dit is gezien met arseentrioxide, asparaginase, cyclofosfamide, everolimus en temsirolimus.
- Pentamidine kan zowel bij parenterale toediening als bij toediening per inhalatie de bloedglucosespiegel beïnvloeden: zowel stijgingen als dalingen zijn beschreven.
- **Sirolimus** kan leiden tot hyperglykemie.
- **Somatropine** kan leiden tot hyperglykemie.
- **SSRI's** geven over het algemeen een geringe verbetering van de bloedglucoseregulatie (verlaging van de HbA1c-waarde) en een reductie van de insulinebehoefte. Meestal is dit een langzaam intredend effect, maar ook acutere invloeden op de bloedglucosespiegel zijn gezien.
- **Thyreostatica en thyreomimetica:** bij (onbehandelde) hyperthyreoïdie is de insulineafbraak toegenomen en bij hypothyreoïdie afgenomen. Starten van een behandeling met thyreostatica of thyreomimetica zal dus tot daling respectievelijk stijging van de insulinebehoefte leiden.
- **Tramadol** kan leiden tot hypoglykemie.
- **Tyrokinase remmers** (ceritinib, dasatinib, imatinib, nilotinib, lorlatinib, brigatinib en sunitinib) kunnen de bloedglucosespiegels ontregelen [FK 2023] [KB 2023] [Health Base 2022].

## 41. Glucocorticoïden bij diabetes

De corticosteroïden worden onderverdeeld in corticosteroïden met een overwegend glucocorticoïde werking en met een overwegend mineralocorticoïde werking. De glucocorticoïde werking berust hoofdzakelijk op de regulering van het koolhydraatmetabolisme, de mineralocorticoïde werking vooral op de regulering van de elektrolytenbalans. Hydrocortison en cortison hebben zowel een glucocorticoïde als een mineralocorticoïde werking. Fludrocortison is het enige corticosteroïd met een overwegend mineralocorticoïde werking.

De relatieve glucocorticoïde en mineralocorticoïde werking van de belangrijkste corticosteroïden zijn als volgt:

- Hydrocortison: 1 resp. 1
- Cortison: 0.8 resp. 0.8
- Predniso(lo)n: 4 resp. 0.8
- Methylprednisolon: 5 resp. 0.5
- Triamcinolon: 5 resp. 0
- Betamethason: 25 resp. 0
- Dexamethason: 25 resp. 0
- Fludrocortison: 10 resp. 125

Budesonide is een glucocorticoïd met een lokaal ontstekingsremmend effect. De frequentie van corticosteroïd-gerelateerde bijwerkingen is bij orale toediening van budesonide ongeveer gehalveerd ten opzichte van een

equivalente orale dosering prednisolon. Bij rectale toediening van budesonide is er minder kans op bijwerkingen dan bij orale toediening [FK 2023] [KB 2023].

### Systemische effecten

Systemisch gebruik van glucocorticoïden kan leiden tot een verhoging van de bloedglucosespiegel. Onder systemisch gebruik van corticosteroïden vallen oraal, intraveneus, intramusculair en subcutaan gebruik. Het effect op de membraangebonden glucocorticoïdreceptoren treedt op bij doseringen waarbij de intracellulaire receptoren verzadigd zijn. De werking via dit mechanisme treedt snel in (na intraveneuze toediening binnen enkele seconden tot minuten). De ontstekingsremmende en immunomodulerende eigenschappen verlopen via de intracellulaire receptoren, en het duurt enige tijd voordat deze werking intreedt. De belangrijkste glucocorticoïde-effecten zijn vermindering van de gevoeligheid van de lever en perifere weefsels voor insuline. Dit leidt tot verhoogde gluconeogenese (uit aminozuren) in de lever, en vermindering van de opname van glucose in spier- en vetweefsel. Daarnaast wordt de eetlust gestimuleerd. Bovendien kunnen suprafysiologische doses corticosteroïden tot een gestoorde insulinesecretie van de pancreas lei¬den. Dit leidt allemaal tot een verhoging van de bloedglucose, waardoor diabetes kan verergeren of manifest kan worden. Daarnaast wordt de eiwitafbraak in de weefsels verhoogd en de lipolyse bevorderd, wat kan leiden tot vetopstapeling in de nek, romp en het gezicht, en tot vetverlies in de extremiteiten. Als gevolg van de verhoogde eiwitafbraak kunnen spieratrofie, spierpijn en verlamming van de ledematen (steroïdmyopathie) optreden, vooral bij patiënten met afwijkingen in de neuromusculaire transmissie. Na staken kan het weken tot jaren duren voordat herstel optreedt. Minder spiermassa en toename van abdominaal vet leidt vervolgens weer tot een verslechtering van de glucoseregulatie [KB 2023].

### Toedienweg

Verhoging van de bloedglucosespiegel door glucocorticoïden treedt op bij alle toedieningsvormen met een systemisch effect. Er dient in ieder geval rekening mee te worden gehouden bij orale en parenterale toediening. Het bloedglucoseverhogende effect van intrabursale en intra-articulaire injecties kan 3-10 dagen aanhouden. Bij rectale toediening worden met name bij beclomethason systemische effecten gezien, bij budesonide en betamethason treden deze minder op [Health Base 2022] [KB2023]. Alle andere toedieningsvormen (dermaal, oculair [Kymionis 2007], auriculair, nasaal, inhalatie) hebben in het algemeen geen relevante invloed op de bloedglucosespiegel. Er zijn slechts enkele cases bekend van sterkwerkende dermale corticosteroïden, en alleen bij gebruik onder occlusie [Baxter 2012]. Hoewel inhalatiecorticosteroïden de bloedglucosespiegel op korte termijn meestal niet beïnvloeden [Baxter 2012], lijkt langdurig gebruik van hoge doseringen wel tot een snellere progressie van diabetes te leiden (eerdere noodzaak tot toevoeging insuline aan metforminetherapie) [Suissa 2010].

### Equivalente en fysiologische doseringen

Bij systemische toepassing van corticosteroïden wordt in het algemeen onderscheid gemaakt tussen fysiologische en farmacologische doseringen. Fysiologische doseringen zijn doseringen die ongeveer equivalent zijn aan de hoeveelheid hydrocortison die per dag door het eigen lichaam wordt geproduceerd (15-25 mg).

Farmacologische (= suprafysiologische) doseringen zijn hogere doseringen die vooral worden toegepast vanwege de anti-inflammatoire en immunosuppressieve werking die hierbij optreedt. Voor corticosteroïden gelden bij systemische toepassing de volgende equivalente doseringen ten opzichte van hydrocortison. De

glucocorticoïde werking van 20 mg hydrocortison komt overeen met:

- 25 mg cortison;
- 5 mg predniso(lo)n;
- 4 mg methylprednisolon of triamcinolon;
- 0,75 mg betamethason;
- 0,75 mg dexamethason.

De vermindering van de glucosetolerantie is dosisafhankelijk. Er wordt weinig effect gezien bij equivalente doses lager dan 20 mg hydrocortison per dag, wat overeenkomt met 5 mg prednis(ol)on. Hoge doses glucocorticoïden kunnen hyperglykemieën veroorzaken, vooral in een dosering vanaf 7,5 mg prednison(equivalent) per dag.

Bijnierschorssuppressie kan optreden als gevolg van de negatieve terugkoppeling op de afgifte van CRH door de hypothalamus, en ACTH door de hypofyse. Fysiologische doseringen van corticosteroïden geven vrijwel nooit een klinisch relevante bijnierschorssuppressie. Het risico is wel hoger bij een hogere dosering, bij systemisch gebruik en bij langdurig gebruik. Bijnierschorsinsufficiëntie kan tot maanden na staken van de behandeling aanhouden. Symptomen van bijnierschorsinsufficiëntie die kunnen optreden na staken van de behandeling, zijn onder andere hypoglykemie, algehele malaise, vermoeidheid, anorexie en gewichtsverlies [KB 2023, Health Base 2022].

### Typisch beeld bloedglucosestijging

Bij een eenmaal daagse dosering in de ochtend treedt vaak een typisch beeld in het glucosebeloop op. De bloedglucosespiegel is nuchter veelal normaal, stijgt in de loop van de dag, is in de namiddag vaak het hoogst (soms hoger dan 20 mmol/l) en loopt in de nacht weer terug. Het meten van het HbA1c is in dit geval geen geschikte maat om de bloedglucose te monitoren, omdat deze een gemiddelde glucosespiegel van de voorafgaande 2-3 maanden weerspiegelt. Daarentegen is het meten van bloedsuikerspiegels, met name in namiddag, wel een geschikte manier om de invloed van het corticosteroïdgebruik te volgen.

Bij langdurige behandeling met corticosteroïden (> 10 dagen) wordt de hypofyse-bijnier-as onderdrukt, waarbij de mate van onderdrukking afhangt van de dosis en het soort corticosteroïd. Vanaf 7,5 mg prednison (of equivalente doseringen) per dag kan deze onderdrukking optreden. Dit kan leiden tot het afnemen van de vroege ochtendpiek cortisol, waardoor de gevoeligheid voor insuline toeneemt en aldus de kans op hypoglykemieën in de vroege ochtend. Dit geldt met name bij gebruik van langwerkende insulines en/of langwerkende sulfonylureumderivaten.

Vanwege de mogelijke kans op bijnierschorsonderdrukking bij meerdaags gebruik, verdient het de voorkeur om de glucocorticoïden dosis in 1 gift ’s morgens te geven. Bovendien leidt de inname van corticosteroïden later op de dag bij een stootkuur vaak tot ernstige slaapstoornissen.
Het splitsen van de dagdosering in 2 of meer giften wordt derhalve niet aanbevolen. Bij het geleidelijk afbouwen van corticosteroïden wordt de insulinedosering (in 2-3 weken) afgebouwd op grond van glucosewaarden (meestal in stapjes van 10-20% aan de hand van dagcurves) [NHG DM2 2021].

### Herstel na staken behandeling

Na een korte stootkuur met corticosteroïden is het effect op de glucoseregeling vaak al na een dag verdwenen. Het effect van een gewrichtsinjectie op de bloedglucosespiegel houdt veelal 3-10 dagen aan.

Bijnierschorsinsufficiëntie kan tot maanden na staken van de corticosteroïdbehandeling aanhouden en het herstel van de spiermassa kan weken tot jaren duren [NHG DM2 2021] [Health Base 2022] [KB 2023].

**Behandeladviezen stijging bloedglucose**

In het algemeen wordt geadviseerd om de gestegen bloedglucosewaarden ten gevolge van corticosteroïdgebruik te behandelen indien er sprake is van langdurige blootstelling, bij hyperglykemische klachten en bij bestaande infecties. Infecties kunnen langer gaan duren of verergeren bij hoge bloedsuikers (> 14 mmol/l), omdat de bactericide werking van leukocyten afneemt bij hoge bloedsuikerwaarden [Houweling 2013] [NHG DM2 2021].

- Adviseer gebruikers van orale bloedglucoseverlagende middelen (en/of GLP-1-agonisten) die een injectie of een stootkuur (tot 10 dagen) met corticosteroïden krijgen, bij hyperglykemische klachten en/of infecties, de bloedglucosewaarde aan het einde van de middag te (laten) bepalen. Adviseer de bloedglucosewaarde altijd te (laten) bepalen indien de behandeling met corticosteroïden langer dan 10 dagen gaat duren.
- Adviseer insulinegebruikers die systemische glucocorticoïden krijgen om altijd contact op te nemen met de zorgverlener die de insuline-instelling regelt en meerdere malen glucosewaarden gedurende de dag te bepalen, afhankelijk van het insulineregime (één-, twee- of viermaal daags regime).

**Conclusies**

- Systemisch gebruik van glucocorticoïden kan leiden tot verergering of manifest worden van diabetes.
- De vermindering van de glucosetolerantie is dosisafhankelijk. Er wordt weinig effect gezien bij equivalente doses lager dan 20 mg hydrocortison per dag, wat overeenkomt met 5 mg prednis(ol)on.
- Bij kortdurend eenmaal daags gebruik ('s morgens) van orale glucocorticosteroïden (= stootkuur) stijgen de glucosespiegels overdag en normaliseren deze in de loop van de nacht.
- Aan de hand van bloedsuikermetingen (in de namiddag) kan het effect van orale glucocorticoïden worden gevolgd, het HbA1c is hiervoor niet geschikt.
- In het algemeen wordt geadviseerd om de gestegen bloedglucosewaarden ten gevolge van corticosteroïdgebruik te behandelen indien er sprake is van langdurige blootstelling, bij hyperglykemische klachten, bij bestaande infecties en indien insuline wordt gebruikt.

## 42. Koolhydratenbevattende geneesmiddelen

**Lactulose**

Bij gebruik van lactulosestroop vormt de gebruikelijke dosering (bij obstipatie) geen bezwaar bij diabetes mellitus. Lactulose is een synthetisch derivaat van lactose en wordt nauwelijks geabsorbeerd (< 2% van de orale dosering), maar door de colonflora omgezet in organische zuren, zoals melk- en azijnzuur.

**ORS**

Bij ernstige diarree, al dan niet in combinatie met braken, wordt het gebruik van orale rehydratievloeistof (ORS) aanbevolen. Dit is een oplossing van elektrolyten, een bicarbonaatbron en een koolhydraatbron, veelal glucose (circa 13,5 gram glucose per liter). De invloed van inname van ORS-vloeistof op de bloedglucose is lastig te beoordelen, omdat dit onder meer afhangt van de hoeveelheid die wordt ingenomen en omdat de indicatie waarvoor het wordt gegeven (diarree en/of braken), ook kan zorgen voor ontregeling van de bloedglucosespiegel.

**Saccharose**

Saccharose wordt vaak als hulpstof in geneesmiddelen verwerkt. Saccharose wordt na orale toediening in de darm gesplitst in glucose en fructose, en kan leiden tot stijging van de bloedglucosespiegel. Volgens de Diabetes Vereniging Nederland (DVN) is invloed op de bloedglucosespiegel niet uit te sluiten wanneer een

geneesmiddel per dosis meer dan 5 gram saccharose bevat. De aanname hierbij is dat een dagelijkse inname van 15 gram saccharose ongeveer 1 mmol/l stijging geeft in de bloedglucosewaarde, en dat daarom een inname tot 5 gram niet tot relevante stijgingen van de bloedglucosespiegel zal leiden.

Op grond van deze aanname is dus voorzichtigheid geboden als geneesmiddelen meer dan 5 gram saccharose per dosis bevatten, of meer dan 15 gram totale dagdosis. Dit komt met name voor bij stropen en bruisgranulaten. De patiënt wordt geadviseerd rekening te houden met de extra suikerinname, door aanpassing in dieet en/of insulinedosering. Wanneer dat op bezwaren stuit, wordt een suikervrij alternatief overwogen.

Sorbitol

Sorbitol heeft een minimale invloed op de bloedglucosespiegel na orale inname, omdat het slechts wordt geabsorbeerd. In geneesmiddelen komen voor diabetespatiënten geen andere koolhydraten (zoals zetmeel of lactose) in klinisch relevante hoeveelheden voor [FK 2023] [Health Base 2022] [KB 2023].

## 43. Bètablokkers en bloedglucoseverlagers

Hypoglykemie

Hypoglykemie kan optreden als bijwerking van behandeling met insuline en/of sommige orale bloedsuikerverlagende middelen (zoals sulfonylureumderivaten [24] en repaglinide [33]), zie ook [47]. Bij een hypoglykemie wordt de afgifte van adrenaline gestimuleerd, wat onder meer tachycardie tot gevolg heeft (via bèta-1-receptor). Adrenaline grijpt tevens aan op de alfareceptor (met als gevolg vasoconstrictie) en de bèta-2-receptor (met als gevolg vasodilatatie).

Bètablokkers, zowel selectief als niet-selectief, kunnen door blokkade van de bèta-1-receptor de tachycardie als beginsymptoom van een hypoglykemie maskeren. Bij niet-selectieve bètablokkers of bij hoge dosering van selectieve bètablokkers kan ook trillen als beginsymptoom worden gemaskeerd (bèta-2-effect). Hypoglykemisch zweten treedt nog wel op, en kan zelfs verergeren. Niet-selectieve bètablokkers kunnen verder het bloedglucoseverhogende effect van adrenaline (= glycogenolyse) remmen, waardoor het herstel van een hypoglykemie wordt vertraagd. Tevens kan adrenaline bij gelijktijdig gebruik van niet-selectieve bètablokkers - door blokkade van bèta-2-receptoren - sterke vasoconstrictie geven (alfa-effect) en daardoor stijging van de bloeddruk. Daarom worden niet-selectieve bètablokkers zo mogelijk vermeden bij patiënten die een verhoogd risico hebben op hypoglykemieën.

Indien geïndiceerd hebben beta-1-selectieve bètablokkers en bètablokkers met ISA (intrinsieke sympathicomimetische werking) bij DM2 de voorkeur [Health Base 2022] [KB 2023].

Verschillende case-reports en studies beschrijven ernstige hypoglykemie, vertraagd herstel en veranderde beginsymptomen, bij gelijktijdig gebruik van insuline en bètablokkers door diabetespatiënten [Baxter 2012]. Eind jaren negentig zijn twee grotere case-control-studies en een cohortstudie uitgevoerd. Daarin werd het optreden van ernstige hypoglykemie bestudeerd bij patiënten die gelijktijdig werden behandeld met bloedglucoseverlagende medicatie en verschillende antihypertensiva, waaronder bètablokkers.

In de cohortstudie werd geen verhoogd risico op een ernstige hypoglykemie gevonden bij patiënten die insuline en/of sulfonylureumderivaten combineerden met bètablokkers (selectief + niet-selectief). Alleen in de subgroep van insulinegebruikers werd een verhoogd risico op ernstige hypoglykemie gezien bij gelijktijdige

behandeling met niet-selectieve bètablokkers (RR= 2,16; 95% BI: 1,16 – 4,02) [Shorr 1997]. In beide case-control studies werd geen verband gevonden tussen het risico op ziekenhuisopname vanwege een ernstige hypoglykemie en toepassing van bètablokkers (selectief + niet selectief) bij patiënten die werden behandeld met insuline of sulfonylureumderivaten [Thamer 1999] [Herings 1995].
Er is geen bewijs gevonden dat selectieve bètablokkers het herstel van een hypoglykemie kunnen vertragen of het risico op een ernstige hypoglykemie verhogen [Sawicki 2001]. Echter, in hogere doseringen kunnen selectieve bètablokkers ook de beta-2-receptoren blokkeren, en verdwijnt derhalve hun selectiviteit [Health Base 2022] [K 2023].

### Gewicht en beweging

Bètablokkers verlagen het basaalmetabolisme, verminderen de thermogene respons na een maaltijd en inhiberen lipolyse. Daarbij veroorzaken bètablokkers vermoeidheid, waardoor personen zich minder inspannen. Tussen de verschillende bètablokkers bestaan verschillen in het effect op het lichaamsgewicht. Het gebruik van bètablokkers kan derhalve gewichtstoename bevorderen en gewichtsverlies verhinderen. Hierdoor kan de insulineresistentie toenemen, wat een negatief effect heeft op de glucoseregulatie bij diabetes [KD M&B 2022]. Het gebruik van atenolol is geassocieerd met ≥ 3kg gewichtstoename, metoprolol en propranolol met ≥ 1 kg gewichtstoename. Acebutolol lijkt een neutraal effect te hebben op het gewicht en timolol is juist geassocieerd met ≥ 1 kg gewichtsafname [GLIM 2022] [Obesitas 2023]. Bètablokkers verdienen volgens de NHG-Standaard niet de voorkeur bij obesitas en/of verhoogde glucosewaarden. De reden hiervoor is dat bètablokkers kunnen leiden tot gewichtstoename, een ongunstig effect hebben op het lipidenmetabolisme, en de incidentie van diabetes mellitus verhogen. In verband met het verhoogde risico op diabetes wordt in de CVRM-standaard de combinatie van een bètablokker met een diureticum ook niet aanbevolen [NHG DM2 2021] [NHG CVRM 2019].

### Conclusies

- Vermijd, voor zover mogelijk, niet-selectieve bètablokkers bij diabetespatiënten die worden behandeld met insuline of sulfonylureumderivaten, omdat het gebruik ervan hypoglykemieën kan maskeren en het herstel vertragen.
- Informeer de diabetespatiënt dat bij gebruik van een bètablokker de typische symptomen van een hypoglykemie, zoals hartkloppingen en trillen, kunnen uitblijven. Hypoglykemisch zweten kan daarentegen verergeren.
- Bespreek mogelijke alternatieven (zoals een andere bloeddrukverlager of bètablokker) indien - bij diabetes - de bètablokker voor de indicatie hypertensie wordt gebruikt.

## 44. NSAID-gebruik en diabetes

Diabetes wordt beschouwd als risicofactor voor het optreden van maagschade (gastro-intestinale bloedingen) tijdens NSAID-gebruik. Dit heeft er onder meer toe geleid dat maagbescherming (met een protonpopremmer) wordt geadviseerd tijdens het gebruik van een NSAID (diclofenac, ibuprofen, indometacine en ook (laaggedoseerde) salicylaten) door diabetespatiënten ouder dan 60 jaar. Bij patiënten jonger dan 60 jaar wordt dit advies alleen gegeven bij aanvullende risicofactoren [NHG Maag 2021] [Weil 2000].

## 45. Alcohol

De NDF-voedingsrichtlijn en de Gezondheidsraad (GR) adviseren dat volwassenen met diabetes (> 18 jaar) geen alcoholische dranken moeten nuttigen, of in ieder geval niet meer dan 1 standaardglas per dag. Jongeren onder de 18 wordt geadviseerd helemaal geen alcohol te drinken. Alcoholgebruik is geassocieerd met een hoger risico

op beroertes en verschillende vormen van kanker. Het verband tussen alcoholgebruik en diabetes is onduidelijk, maar meer dan 2 glazen per dag lijkt het risico op diabetes type 2 te vergroten [NDF 2020] [GR 2021].

Alcoholonthouding wordt geadviseerd aan iedereen die alcoholconsumptie niet kan beperken tot matige niveaus of met een voorgeschiedenis met alcoholmisbruik, vrouwen die (mogelijk) zwanger zijn, iedereen die voorgeschreven of vrij verkrijgbare medicijnen gebruikt die een wisselwerking kunnen hebben met alcohol, iedereen met specifieke medische aandoeningen (zoals leverziekten, hoog cardiovasculair risico, hypertriglyceridemie, neuropathie of pancreatitis), iedereen die van plan is te rijden, machines te bedienen, deel te nemen aan andere activiteiten die aandacht, vaardigheid of coördinatie vereisen, of in situaties waarin een slecht beoordelingsvermogen letsel of de dood kan veroorzaken [NDF 2020] [Pietraszek 2010].

- Alcohol in combinatie met bloedglucoseverlagende medicatie

  Metformine

  De omzetting van alcohol in acetaldehyde door alcohol-dehydrogenase is gekoppeld aan andere enzymreacties. Hierdoor wordt de gluconeogenese in de lever geremd en neemt de lactaatspiegel in het plasma toe. Lactaatacidose is een (zeldzame) bijwerking van metformine [23]. In bepaalde gevallen (nierfalen, ondervoeding of leverinsufficiëntie, ook ten gevolge van alcoholisme) kan het gebruik van alcohol en metformine het risico op lactaatacidose verhogen door een afgenomen klaring van lactaat. Tijdens gebruik van metformine wordt geadviseerd niet dagelijks en maximaal 1 tot 2 consumpties alcohol per dag te gebruiken, om zo de kans op lactaatacidose te minimaliseren, zie ook [38].

  Sulfonylureum derivaten en insulines

  Mensen met diabetes die sulfonylureumderivaten gebruiken, kunnen bij gebruik van alcoholische drank flushes krijgen (warm, tintelend of brandend gevoel in onder meer het gezicht) [24]. Deze zijn niet gevaarlijk, wel vervelend. Daarnaast kan hoofdpijn, duizeligheid, tachycardie, benauwdheid en misselijkheid ontstaan [NDF 2020]. De verklaring hiervoor is dat de verdere omzetting van acetaldehyde door sulfonylureumderivaten kan worden geremd, waardoor deze 'disulfiram-reactie' kan ontstaan. Deze reactie kan ook na gebruik van kleinere hoeveelheden alcohol optreden. Uit een onderzoek naar alcoholtolerantie, bleek bij 3 van 10 tolbutamidegebruikers en bij 2 van 10 glibenclamidegebruikers een flushreactie op te treden [Lao 1994]. Chronisch gebruik van alcohol kan door enzyminductie een halvering van de eliminatiehalfwaardetijd van tolbutamide veroorzaken ten opzichte van de halfwaardetijd bij niet-alcoholici. Dit kan consequenties hebben voor de optimale dosering.

  Gebruikers van sulfonylureumderivaten of insulines hebben een verhoogd risico op hypoglykemie, indien alcohol wordt ingenomen [47]. Daarbij moet ook rekening worden gehouden dat alcoholinname het zelf opmerken van een hypoglykemie in negatieve zin kan beïnvloeden. Bovendien verzwakt alcohol direct de counter-regulatoire hormonale respons op hypoglykemie. Hypoglykemie kan zelfs nog enkele uren na de alcoholinname optreden [Burge 1999a] [Burge 1999b] [Pietraszek 2010] [Richardson 2005].

  Sulfonylureumderivaatgebruikers kan worden geadviseerd om een matige hoeveelheid alcohol in te nemen op een gevulde maag, omdat het effect op de bloedglucose dan minder sterk is. Insulinegebruikers kan worden geadviseerd om extra koolhydraten in te nemen of minder insuline te spuiten om het risico op hypoglykemie te verminderen [Health Base 2022] [KB 2023]. De NDF-voedingsrichtlijn beschrijft verschillende methoden om hypoglykemie bij alcoholconsumptie te voorkomen, zoals zorgen dat de bloedglucosespiegel

boven de 6,0 mmol/l blijft voor het slapen gaan, altijd wat eten bij het drinken van alcohol, of het aanpassen van de insulinehoeveelheid. Ook het checken van de bloedglucosespiegel in de nacht of het gebruik van een glucosesensor met alarmfunctie behoren tot de mogelijkheden. Er is onvoldoende bewijs om een bepaalde methode als beste aan te wijzen [NDF 2020].

SGLT-2-remmers
Alcoholisme/alcoholmisbruik is een contra-indicatie voor het gebruik van SGLT-2-remmers in verband met een verhoogd risico op (normoglykemische) ketoacidose. Zie ook [61].

- Invloed alcohol op het ontwikkelen van diabetes
  Verschillende meta-analyses van observationele studies vinden een verband tussen alcoholgebruik en DM2. Zo blijkt uit een dosis-respons meta-analyse dat mensen die meer dan 63 gram alcohol per dag gebruiken, een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van DM2. Het laagste risico werd gevonden bij vrouwen die 10 tot 14 gram alcohol per dag gebruikten [Knott 2015] [NDF 2020].

  Andere meta-analyses laten ook zien dat alcoholgebruik tot 24 gram per dag is geassocieerd met verlaging van het risico op DM2 in vergelijking met een referentiegroep die geen alcohol gebruikt [Neuenschwander 2019] [Li 2016]. Dit J-vormige verband tussen alcoholgebruik en DM2 komt sterker naar voren bij studies die focussen op het gebruik van wijn [Huang 2017] [Sluik 2017]. In studies waarin de referentiegroep werd gedefinieerd als mensen die nooit alcohol hebben gedronken, werd geen risicoverlaging gevonden voor het gebruik van alcohol [Knott 2015]. Het is onduidelijk wat de reden is dat mensen die geen alcohol consumeren een hoger risico op DM2 zouden hebben, dan mensen die 1-2 consumpties per dag nuttigen [NDF 2020].

  Een mendeliaans randomisatieonderzoek waarin 56 epidemiologische onderzoeken werden geanalyseerd, heeft vraagtekens gezet bij een eventueel gunstig effect van gematigde alcoholconsumptie op diabetesrisico. De auteurs van dit onderzoek geven aan dat elke hoeveelheid alcohol wordt geassocieerd met een hoger lichaamsgewicht en hogere bloeddruk, wat juist wordt geassocieerd met DM2. De meta-analyse laat daarnaast zien dat het grootste gezondheidsvoordeel zou worden bereikt bij mensen die nooit alcohol hebben gebruikt [Holmes 2014, NDF 2020].

- Invloed alcohol op de glucoseregulatie
  Uit verschillende onderzoeken blijkt dat alcohol het risico op hypoglykemie verhoogt. Bij mensen met DM2 die insuline of sulfonylureumderivaten gebruiken, kan alcoholconsumptie tot hypoglykemie leiden. Bovendien vermindert alcohol de alertheid, waardoor vroege aanwijzingen van hypoglykemie over het hoofd kunnen worden gezien.

  Alcoholinname verlaagt de bloedglucosespiegel, doordat de lever wordt geremd in het afgeven van glucose en voorrang geeft aan het afbreken van de alcohol. Het bloedglucoseverlagende effect van alcohol kan enkele uren aanhouden, en is groter als de alcohol op een lege maag wordt genuttigd of zonder een maaltijd. Het toedienen van glucagon om de bloedglucosespiegel te stabiliseren, is bij door alcohol geïnduceerde hypoglykemie niet effectief. De lever blokkeert bij alcoholgebruik namelijk het vrijkomen van glucose uit de glycogeenvoorraad [Tetzschner 2018] [tourkmani 2018] [NDF 2020]. Zie ook [47].

Alcoholische dranken kunnen wel voor een stijging in bloedglucosewaarden zorgen indien de genuttigde dranken koolhydraten bevatten. Bij mensen die diabetes type 1 of 2 hebben, laten interventiestudies tot twee jaar geen relatie met HbA1c of glucosewaarden zien bij één glas alcohol per dag [Evert 2017, Hirst 2017]. Alertheid is eveneens geboden indien mensen met diabetes alcoholvrije alternatieven voor bier en wijn gebruiken: deze bevatten weliswaar minder alcohol, maar soms wel veel meer koolhydraten dan de reguliere variant [NDF 2020].

- **Alcohol en diabetische complicaties**
  Er bestaat voor het risico op hart- en vaatziekten een J-vormig verband met alcoholgebruik [Holmes 2014]. Zo geven verschillende observationele studies een associatie aan tussen matig alcoholgebruik (1-2 glazen per dag) en een lager risico op hart- en vaatziekten en totale sterfte [Keefe 2018] [Polsky 2017]. Studies die focussen op mensen met diabetes, laten zien dat deze verbanden niet afwijken van de algemene bevolking [Howard 2004] [Pietraszek 2010] [Polsky 2017]. Dit protectieve effect van matige alcoholinname kan worden verklaard door de toename van het HDL-cholesterolniveau, een afname in plaatjesaggregatie of een toename in fibrinolytische activiteit [Howard 2004] [Hulley 1981] [Maclure 1993] [Ridker 1994] [Rubin 1994]. Bij een hoge alcoholinname nemen echter lichaamsgewicht, triglyceride concentraties, LDL-cholesterol en bloeddruk toe [Kiechl 1996] [Kato 2003] [Thadhani 2002] [Wannamethee 2003] [Polsky 2017]. Dit kan het risico op hart- en vaatziekten voor mensen met diabetes vergroten.

  Uit andere onderzoeken komt naar voren dat alcoholconsumptie is geassocieerd met een hoger risico op beroertes en verschillende vormen van kanker [GR 2015]. Meta-analyses en systematische reviews die het effect van alcohol op diabetische complicaties onderzoeken, geven wisselende resultaten. Zo concludeert een meta-analyse uit 2017 dat alcoholconsumptie geen associatie vertoont met retinopathie [Zhu 2017], maar laat een systematische review wel een hoger risico op retinopathie zien bij meer dan 10 alcoholische consumpties per week [Dow 2018].

**Conclusies**

- Adviseer mensen met diabetes vanaf 18 jaar geen alcoholische dranken nuttigen, of in ieder geval niet meer dan 1 glas per dag.
- Let uit dat onder bepaalde omstandigheden (zoals nierfalen, ondervoeding of leverinsufficiëntie, ook ten gevolge van alcoholisme) het gelijktijdig gebruik van alcohol en metformine het risico op lactaatacidose kan verhogen, en daarom moet worden vermeden.
- Geef mensen met diabetes die sulfonylureumderivaten of insulines gebruiken voorlichting over een verhoogd risico op (een vertraagde) hypoglykemie bij alcoholconsumptie. Leg uit dat dit zelfs nog enkele uren na de alcoholinname kan optreden (bijvoorbeeld nachtelijke hypoglykemie).
- Adviseer extra koolhydraten op het moment dat het bloedglucoseverlagende effect van alcohol optreedt. Dat moment en de benodigde hoeveelheid koolhydraten is te bepalen door middel van zelfcontrole.
- Waarschuw dat toediening van glucagon niet effectief is bij een door alcohol geïnduceerde hypoglykemie.

## 46. Diversiteit in diabetes

Volgens de Nederlandse Diabetes Federatie (NDF) is het belangrijk dat goede persoonsgerichte zorg iedereen bereikt, dus ook mensen met diabetes en beperkte gezondheidsvaardigheden, laaggeletterden en mensen met een migratieachtergrond. Derhalve heeft de NDF een toolkit ‘Persoonsgerichte diabeteszorg en preventie’ gemaakt, waarin verwezen wordt naar een speciale website met handvatten voor het gesprek in de

spreekkamer: www.diversiteitindiabetes.nl) en een website met kookvideo's met populaire gerechten uit vier culturele keukens: www.netzolekker.nl [NDF div].

De mogelijke verschillen in taal en cultuur tussen enerzijds diabetespatiënten met een migrantenachtergrond en anderzijds de zorgverleners, kunnen begeleiding en behandeling bemoeilijken [Priebe 2011] [Uiters 2007] [Jansen 2011]. Aandachtspunten voor de apotheker hierbij zijn:

- Taalbarrière en gemis aan communicatieve vaardigheden.
- Problemen bij het opvolgen van diabetesgebonden leefstijladviezen in het dagelijks leven, die strijdig zijn met hun eigen culturele opvattingen:
  - Houding ten opzichte van medicatie en ziekte, bijvoorbeeld het onderschatten van de ernst van diabetes, of minder begrip van en voor chronische aandoeningen (waarbij de behandeling niet gericht is op genezing).
  - Andere voedingsgewoonten, bijvoorbeeld veel koolhydraatrijke voeding, vaak op onregelmatige tijden.
  - Vasten(periode), zie [58].
  - Andere houding ten aanzien van zorgverleners, die er bijvoorbeeld voor zorgt dat iemand niet durft door te vragen en sociaal wenselijke antwoorden geeft zonder de boodschap echt begrepen te hebben. Uitleg aan een familielid kan hier een positieve uitwerking hebben.
  - Rekening houden met een mogelijke afwijkende waarde van het HbA1c. Mensen met een donkere huidskleur hebben iets hogere HbA1c-waarden (2 tot 3 mmol/mol), dan mensen met een blanke huidskleur [Pani 2008]. In aanwezigheid van thalassemieën (een vorm van anemie die bij bepaalde migranten veel voorkomt) is de bepaling van het HbA1c verstoord en dus niet betrouwbaar [Little 2009].

## 47. Hypoglykemie

Mensen met diabetes die bloedglucoseverlagende medicatie gebruiken, lopen het risico op het krijgen van een te laag bloedglucose (hypoglykemie). Dit geldt met name voor gebruikers van sulfonylureumderivaten en/of insulines [24][29]. Het NHG definieert een hypoglykemie als een bloedglucosewaarde < 3,5 mmol/l met de daarbij passende klachten/verschijnselen. Internationaal wordt een bloedglucosewaarde < 4,0 mmol/l gehanteerd als grenswaarde voor een hypoglykemie [NHG DM2 2021] [Seaquist 2013].

- Symptomen

  De bekendste symptomen van een hypoglykemie zijn zweten, bleekheid, trillen, nervositeit en hartkloppingen. Andere verschijnselen van een hypoglykemie zijn hongergevoel, gejaagdheid, zwakte, vermoeidheid, wazig zien, irritatie, verwardheid, concentratiestoornissen en duizeligheid. Uiteindelijk kan de bloedspiegel zo laag worden ,dat hersenen niet meer goed functioneren en men buiten bewustzijn raakt.

  Bij veel oudere patiënten ontbreken de vroeg adrenerge waarschuwingssymptomen, zoals zweten, hartkloppingen en nervositeit. Daarentegen staan de atypische symptomen, zoals hoofdpijn, verwardheid en vermoeidheid, juist bij hen op de voorgrond. Verschijnselen van een hypoglykemie kunnen soms lijken op een (halfzijdige beroerte) [NHG DM2 2021]. Nachtelijke hypoglykemieën kunnen leiden tot verstoring van de slaap en vertraging van de correctie van de hypoglykemie [Cryer 2008] [Cryer 2012] [DCCT1997]. Nachtelijke hypoglykemieën komen in geringere mate voor bij langwerkende insuline-analogen dan bij NPH-insuline (zie [29]). Het gebruik van alcohol kan leiden tot vertraagde hypoglykemieën [45].

- Classificatie

  Internationaal worden hypoglykemieën onderverdeeld in de volgende categorieën [Seaquist 2013]:
  - Ernstige hypoglykemie': bij deze gebeurtenis is de hulp/assistentie van een andere persoon nodig die actief koolhydraten, glucagon of andere reanimerende maatregelen toepast.
  - 'Gedocumenteerde symptomatische hypoglykemie': dit is een gebeurtenis waarbij typische symptomen van hypoglykemie gepaard gaan met een gemeten plasmaglucoseconcentratie < grenswaarde (4 of 3,5 mmol/l).
  - 'Asymptomatische hypoglykemie': dit is een gebeurtenis die niet gepaard gaat met de typische symptomen van een hypoglykemie, maar waarbij wel een plasmaglucoseconcentratie < grenswaarde is gemeten.
  - 'Pseudohypoglykemie': dit is een gebeurtenis waarbij de patiënt typische symptomen van een hypoglykemie rapporteert en interpreteert als een hypoglykemie, maar waarbij de gemeten plasmaglucoseconcentratie boven de grenswaarde is. In deze categorie komen patiënten voor met een slechte glykemische controle, die symptomen van hypoglykemie kunnen ervaren ten gevolge van de sterke daling van de glucosespiegel.

- Frequentie

  De prevalentiecijfers over het optreden van hypoglykemieën (mild en ernstig) blijken zeer te variëren: van 2 tot 20% bij sulfonylureumderivaten [Harrower 1994] [Krentz 1994] [Salas 2002] [Schrenthaner 2004] [Turner 1996] [UKPDS 1995] [UKPDS 1998a] [Cryer 2008] [Cryer 2012], en van 1,4 tot 50% bij insulines [DCCT 1993] [Leese 2003] [UKPDS 1995] [UKPDS 1998a] [Zammitt 2005]. Mogelijke verklaringen voor deze grote variaties zijn verschillen in definities en rapportage van de hypoglykemieën. Uit een onderzoek blijkt ook dat 10% van de mensen met DM2 (die insuline gebruiken) het risico op een hypoglykemie niet goed inschat. Zij bleken per jaar 17 keer vaker een hypo te hebben gehad dan de mensen die het risico op een hypoglykemie wel goed inschatten [Schopman 2009] (zie ook [24][29]).

- Veiligheid/risico's

  Hoe scherper de glucose-instelling, hoe groter het risico op een hypoglykemie. Dit risico wordt door de gebruiker niet altijd goed ingeschat (hypoglykemie-unawareness). Om ongelukken in bedrijf en verkeer te voorkomen, is het essentieel dat diabetespatiënten hun hypoglykemieën voelen aankomen. Daarom dient regelmatig te worden nagegaan of en hoe vaak iemand last heeft van hypoglykemieën, wat er kan worden gedaan om dit te verbeteren, en welke maatregelen kunnen worden genomen in geval van een hypoglykemie. In Nederland is er een aantal beroepen (zoals piloot) waarbij beperkingen worden opgelegd aan diabetespatiënten. Het risico op (ernstige) hypoglykemie en/of het optreden van visusstoornissen spelen daarbij een rol. De multidisciplinaire richtlijnmodule 'Diabetes en Arbeid' voor Arbeid- en bedrijfsgeneeskunde (NVAB) geeft hierover informatie [NHG DM2 2021].

  Bij mensen met DM2 zijn recidiverende ernstige hypoglykemieën geassocieerd met een verhoogde kans op cardiovasculaire ziekten, dementie en sterfte. Het is nog niet duidelijk of een ernstige hypoglykemie rechtstreeks bijdraagt aan dergelijke uitkomsten. Een ernstige hypoglykemie bij patiënten met DM2 moet daarom in elk geval worden aangemerkt als een indicator voor een verhoogd risico op ernstige uitkomsten.

  Dit kan een uiting zijn van een (nog onbekende) onderliggende kwetsbaarheid, wat nader onderzoek kan vereisen [NHG DM2 2021] [Goto 2013]. Bij ouderen kan een hypoglykemie ook leiden tot fracturen (ten gevolge van vallen). Volgens het NHG is bij ouderen en mensen met een korte levensverwachting het

voorkomen van symptomatische hypo- (of hyper)glykemieën belangrijker dan een scherpe glykemische instelling.

- Risicogroepen en oorzaken

  Risicogroepen voor het krijgen van een (milde of ernstige) hypoglykemie zijn diabetespatiënten:

  1. met een hoge leeftijd;
  2. met verminderde/onvoldoende cognitie (waardoor complexe handelingen, zoals toediening van insuline en meting bloedsuikers, moeilijk uitvoerbaar zijn);
  3. met een verminderde nier- of leverfunctie, zoals dialysepatiënten (zie [5]);
  4. met een onregelmatige inname van voeding (/leefstijl);
  5. die net zijn ontslagen uit het ziekenhuis;
  6. met autonome neuropathie, waardoor verminderde 'awareness' van hypoglykemieën en/of onvoorspelbare koolhydraatopname door gestoorde maaglediging optreden;
  7. die ondervoed zijn [NHG DM2 2021].

  De omstandigheden en/of situaties waaronder, bij diabetespatiënten die insuline en/of insulinesecretagogen gebruiken, hypoglykemieën optreden, zijn:

  1. Na (ongewone) lichamelijke inspanning of na een gemiste maaltijd.
  2. Wanneer de dosering van het bloedsuikerverlagende middel te hoog is.
  3. Bij lipodystrofie op de insuline-injectieplaatsen of te diep spuiten van insuline.
  4. Bij alcohol (misbruik), zie [45].
  5. Bij bepaalde comedicatie, zie [40] [DVN 2015].
  6. Bij aandoeningen die gepaard gaan met koorts, braken of diarree [57]. Omdat deze aandoeningen interfereren met het glucosemetabolisme kunnen ze (vooral bij patiënten die insuline gebruiken) een hypo- of hyperglykemie veroorzaken en bestaande nierfunctievermindering verergeren, met potentieel ernstige gevolgen [NHG DM2 2021].

- Bloedsuikerverlagende medicatie

  Het blijkt dat gebruik van glibenclamide een 83% groter risico geeft op het ervaren van ten minste 1 hypoglykemische episode, dan het gebruik van andere sulfonylureumderivaten (RR=1,83; 95% BI: 1,35-2,49) [Gangji 2007]. Uit het HARM- onderzoek blijkt bij 15% van de ontregelde diabetespatiënten de reden voor ziekenhuisopname een ernstige hypoglykemie tijdens gebruik van sulfonylureumderivaten is. Het HARM-wrestling rapport ontraadt derhalve het gebruik van glibenclamide bij diabetespatiënten vanaf 70 jaar, vanwege de relatief grote kans op hypoglykemieën en de mogelijke ernst ervan [HARM 2009]. In 2017 is het eindrapport van het vervolg op het HARM-onderzoek verschenen: hieruit bleek dat 5,7% van alle potentieel vermijdbare ziekenhuisopnames hypoglykemieën betrof. Deze hypoglykemieën traden op tijdens gebruik van sulfonylureumderivaten of insulines.
  Naar aanleiding van deze resultaten is in het rapport een aanbeveling geformuleerd: 'Overheid, zorgverleners en/of zorgverzekeraars dienen een actieplan op te stellen en uit te voeren om het optreden van gebruiksproblemen bij patiënten, die worden behandeld met een insuline en/of sulfonylureumderivaat, terug te dringen' [HARM 2017].

  Combinaties van orale bloedglucoseverlagende middelen met insuline vergroten de kans op een hypoglykemie, met name de combinatie van een SU-derivaat met insuline [Ben Salem 2011] [Avendonk 2010]. Langwerkende insulines, zoals degludec, detemir of glargine, geven een geringere kans op nachtelijke hypoglykemieën dan NPH insulines. Continue subcutane infusie met insuline geeft minder kans op een

hypoglykemie, dan meervoudige dagelijkse injecties van insuline [Ben Salem 2011]. Een eenmaal daags insulineschema leidt tot weinig hypoglykemieën. Met het intensiveren van de insulinetherapie (van eenmaal daags naar twee- of viermaal daags) neemt de kans op hypoglykemieën toe [NHG DM2 2021].

Bij het starten met insuline hebben DM2-patiënten minder hypoglykemieën dan mensen met DM1. Dit verschil neemt echter af naarmate men langer diabetes heeft, omdat onvermijdelijk de endogene insulinesecretie afneemt met de jaren. Uiteindelijk resulteert dit in een vergelijkbaar aantal hypoglykemieën voor DM1- en DM2-patiënten die insuline gebruiken [Heller 2008] [Rosetti 2008].

- Behandeling

  Een hypoglykemie wordt in eerste instantie behandeld door de patiënt een koolhydraatrijke drank (15-20 gram glucose), suikerklontjes (ca. 4-6) of glucosetabletten (6 dextro's) te geven, en extra (langzame) koolhydraten in de vorm van een boterham met zoet beleg, waarbij na 15 minuten de bloedglucose opnieuw wordt gemeten. Indien de bloedglucose nog steeds lager dan 3,5 mmol/l is, kan nogmaals extra koolhydraten (3 dextro's of 2 suikerklontjes) worden ingenomen. Indien de hypoverschijnselen verdwenen zijn, is het belangrijk een nameting van de bloedglucose te doen.

  Bij de behandeling van een milde hypoglykemie blijkt de inname van een suikerklontje even effectief te zijn als de inname van glucosetabletten. Suikerklontjes bevatten sucrose, wat bestaat uit glucose en fructose (50/50). Glucose wordt direct in het bloed opgenomen, maar fructose moet eerst in de lever worden omgezet in glucose. Producten met relatief veel fructose – zoals verse sinaasappelsap – hebben dus niet de voorkeur bij de behandeling van een hypoglykemie. Indien acarbose wordt gebruikt (zie [32]) kan alleen pure glucose (dextrose) worden gebruikt om symptomatische hypoglykemie te behandelen. Het gebruik van andere koolhydraten zal minder effectief zijn bij het verhogen van de bloedsuiker, omdat alfaglucosidase-remmers de vertering daarvan vertragen [Husband 2010] [Slama 1990].

  Bij verlaagd bewustzijn (sufheid) of coma wordt 20 tot 40 ml van een 50% glucoseoplossing intraveneus gegeven of 1 mg glucagon subcutaan of intramusculair. De werking van glucagon is gebaseerd op stimulering van de glycogeenafbraak in de lever: indien de patiënt al een aantal dagen onvoldoende heeft gegeten (bijvoorbeeld door ziekte) en in een hypo terechtkomt, zal glucagon weinig effect sorteren omdat er weinig glycogeenvoorraad is. Bij een alcoholgeïnduceerde hypoglykemie zal glucagon ook minder effectief zijn [45] [Houweling 2013] [Verhoeven 2013]. Bij hypoglykemie door hyperinsulinemie die niet reageert op andere therapie wordt diazoxide gebruikt [KB 2023].

  Nadat de patiënt weer tot bewustzijn is gekomen, wordt alsnog (langwerkende) koolhydraatrijke voeding gegeven. Bij intraveneuze glucosetoediening komt men gemiddeld na 2 tot 3 minuten weer bij bewustzijn, bij glucagoninjectie gemiddeld binnen 15 minuten [NHG DM2 2021].

  Om herhaling van een hypoglykemie te voorkomen, is het belangrijk om de oorzaak te achterhalen, zoals doseringsfouten en gewijzigd inspanning- of eet/drinkpatroon (zie hierboven 'oorzaken').
  Indien mogelijk wordt de oorzaak gecorrigeerd.
  Bij langwerkende sulfonylureumderivaat en insulines met verlengde werking kan een hypoglykemie binnen enkele uren recidiveren. Patiënt en zorgverlener dienen hierop bedacht te zijn. Bij gecombineerd gebruik van sulfonylureumderivaten (zie [24]) met insuline, adviseert het NHG om eerst de dosering van het SUD

te verlagen en zo nodig daarna de insuline dosering [NHG DM2 2021]. Daarnaast blijkt uit Nederlands onderzoek dat veel patiënten de procedurele kennis missen om te anticiperen op afwijkingen in hun routine wat betreft voedselinname, lichaamsbeweging en medicatiegebruik. Stress, verdriet en mentale belasting kunnen goed zelfmanagement en zelfzorg verstoren, wat uiteindelijk weer kan leiden tot een hypoglykemie. De onderzoekers benadrukken het belang van de volgende punten om hypoglykemieën te voorkomen: het hebben van dagelijkse routines, van kennis over het aanpassen van medicatie in relatie tot veranderingen in lichamelijke activiteit, voedselinname of ziekte, en het vermogen om met stress om te gaan [Crutzen 2021].

**Conclusies**

- Bepaalde omstandigheden vergroten het risico op een hypoglykemie, zoals: (ongewone) lichamelijk inspanning, een gemiste maaltijd, alcoholinname, een te hoge dosering van een bloedsuikerverlagend middel, insuline-injectie in een spuitplek, comedicatie of aandoeningen die gepaard gaan met koorts, braken of diarree.
- Een hoge leeftijd, verminderde cognitie, onregelmatige leefstijl, verminderde nier- of leverfunctie, ontslag uit een ziekenhuis en autonome neuropathie zijn factoren die een verhoogd risico geven op een hypoglykemie.
- Geef advies over aanpassing van de medicatie in relatie tot veranderingen in lichamelijke activiteit, voedsel- en/of alcoholinname, ziekte en stress.
- Geef advies over het innemen van glucose in het geval van optreden van een hypoglykemie.
- Met name bij ouderen kunnen hypoglykemieën gevaarlijk zijn: het voorkómen van hypoglykemieën is belangrijker dan een scherpe instelling van de bloedglucose.
- Bij ouderen kunnen de kenmerkende adrenerge symptomen van een hypoglykemie, zoals zweten, hartkloppingen en nervositeit, ontbreken.
- Van de bloedsuikerverlagende middelen geven met name sulfonylureumderivaten, zoals glibenclamide, en insulinepreparaten, een verhoogde kans op hypoglykemieën [24][29]. Het gebruik van glibenclamide bij diabetespatiënten ouder dan 70 jaar wordt daarom ontraden.
- Bij langwerkende sulfonylureumderivaten en insulines met verlengde werking kan een hypoglykemie binnen enkele uren terugkomen.
- Bij acarbose gebruikers kan een hypoglykemie alleen worden behandeld met pure glucose (dextrose) [32].
- Het is belangrijk om de oorzaak van een hypoglykemie te achterhalen om herhaling zoveel mogelijk te voorkomen.

## 48. Gezichtsstoornissen en diabetes

Mensen met diabetes kunnen verschillende vormen van gezichtsstoornissen hebben, zoals wazig, dubbel of troebel zien, zwevende deeltjes in het gezichtsveld, gordijnachtige schaduwen in de ogen, rode en geïrriteerde ogen of pijnlijke druk op de ogen. Deze stoornissen in het gezichtsvermogen zijn altijd aanleiding om een arts te raadplegen. Wazig zien kan ook worden veroorzaakt door sterke schommelingen in de bloedglucosewaarden, of het kan een uiting zijn van retinopathie (zie [6]). Er bestaat een klein risico op verergering van een aanwezige retinopathie bij een (te) snelle daling van het HbA1c bij patiënten met een hoog HbA1c (> 86 mmol/mol) en een afwijkende fundusfoto. Bij deze groep wordt geadviseerd langzamer af te bouwen om een snelle daling te voorkomen [Shurter 2013] [Feldman 2018].

Een onduidelijk beeld of wazig zien, kan dus veroorzaakt worden door (sterke) schommelingen in de bloedglucosewaarden en is vaak tijdelijk. Het is niet verstandig om een nieuwe bril aan te schaffen in de periode waarin getracht wordt de bloedglucose te normaliseren. Wazig zien kan echter ook een gevolg zijn van een zwelling in het gebied van het netvlies (de macula), dat verantwoordelijk is voor het scherp stellen van de ogen. Beschadiging van de macula – of een deel van het netvlies – ontwikkelt zich meestal in de loop van de jaren (zie [6]). Maculaire zwelling is een waarschuwing dat het netvlies zo ernstig beschadigd is, dat blindheid kan ontstaan als niet wordt behandeld. Verstoringen in het gezichtsvermogen bij diabetespatiënten (zie eerste alinea) zijn altijd aanleiding om een arts te raadplegen [STZ 2011].

Naast tijdige detectie door de oogarts op basis van regelmatige screening, kan diabetische retinopathie preventief beperkt worden door behandeling van risicofactoren als hyperglykemie, hypertensie en verhoogd cholesterol [NHG DM2 2021] [NIV 2017].

## 49. Insuline en bijwerkingen op de injectieplaats

Het injecteren van insuline kan gepaard gaan met bijwerkingen op de injectieplaats, zoals toe- of afname van onderhuids vetweefsel (lipohypertrofie respectievelijk lipoatrofie) of allergische reacties.

- Allergische reacties
  Allergische reacties op insuline zijn meestal lokaal van aard – urticaria, erytheem, rash, huiduitslag – en kunnen worden veroorzaakt door insuline of begeleidende stoffen, zoals conserveermiddelen, zink en protamine. Vaak zijn deze lokale reacties van voorbijgaande aard en verdwijnen ze vanzelf na enkele weken. Zelden treden gegeneraliseerde overgevoeligheidsreacties op. In geval van een lokale allergische reactie kan een antihistaminicum worden gebruikt, of worden overgestapt op een andere insuline of op toediening via een pomp. Een andere optie is om desensibilisatie toe te passen, door onder medische begeleiding stapsgewijs de hoeveelheid insuline geleidelijk te verhogen [DVN 2011] [Richardson 2003].

- Lipohypertrofie
  De incidentiecijfers van lipohypertrofie onder insulinegebruikers variëren van 28 tot 57% [Hauner 1996] [Kordonouri 2002] [McNally 1988] [Partanen 2000] [Raile 2001] [Teft 2002] [Vardar 2007]. De insulinesoort en de toedieningsweg lijken weinig invloed te hebben op het ontstaan van lipohypertrofie [Radermecker 2007].

  Uit een onderzoek blijkt dat de duur van insulinegebruik, de frequentie van het vervangen van naalden en de mate van rotatie van de spuitplek, van significante invloed zijn op het ontwikkelen van lipohypertrofie. Onder de diabetespatiënten die minder dan 5 jaar insuline gebruikten, werd slechts bij 12% lipohypertrofie geconstateerd. Dit percentage steeg naar 85% bij 16 tot 20 jaar insulinegebruik.

  Indien de naald bij iedere insuline-injectie werd vervangen, ontstond bij slechts 20% lipohypertrofie, terwijl lipohypertrofie voorkwam bij 51% van diabetespatiënten die elke 2-3 injecties van naald wisselden, en bij 100% van de diabetespatiënten die slechts van naald wisselden als de insulineampul op was. Lipohypertrofie werd gezien bij 86% van de personen die slechts 1 injectieplaats voor insulinetoediening gebruikten. Bij personen die wekelijks van injectieplaats wisselden werd slechts bij 24% lipohypertrofie gezien [Vardar 2007].

Lipohypertrofie heeft tot gevolg dat onderhuids vet toeneemt en de huid dikker en stugger wordt, onder andere door vorming van littekenweefsel. Het gevolg is dat pijnsensaties minder worden gevoeld, waardoor diabetespatiënten de neiging hebben om juist daar te blijven injecteren. Met als gevolg meer hypertrofie. Dit leidt ertoe dat de insuline in dit gebied niet meer geleidelijk aan het bloed wordt afgegeven, waardoor de bloedglucose kan gaan schommelen en er een slechtere regulatie van de bloedglucose ontstaat. Indien dezelfde hoeveelheid insuline op een plek wordt toegediend, waar geen lipohypertrofie is, bestaat kans op hypoglykemie [Chowdhury 2003] [Johanssons 2005] [Kordonouri 2002] [Nolte 1992] [Partanen 2000] [Richardson 2003] [Strauss 2002] [Young 1984]. Bij insulinegebruikers dienen regelmatig de injectieplaatsen te worden gecontroleerd via visuele inspectie in combinatie met palpatie. De controle van de spuitplaatsen dient bij voorkeur iedere 3 maanden en minimaal jaarlijks plaats te vinden [Chowdhury 2003] [Verhoeven 2013].

- Lipoatrofie

  In het verleden veroorzaakte het gebruik van ongezuiverd rund- en varkensinsuline bij 10 tot 55% van gebruikers lipoatrofie [Reeves 1980] [Schernthaner 1993]. Tot 1982 was insuline uitsluitend afkomstig van dieren. De insuline die tegenwoordig wordt geproduceerd, heeft – via speciale technieken – dezelfde aminozuurvolgorde als humane insuline. Ook worden sinds 1996 insuline-analogen gemaakt. Lipoatrofie komt zelden voor als bijwerking van insuline-analogen. In een review uit 2010 waren slechts 12 meldingen van lipoatrofie gevonden, met name in relatie met de insuline-analogen lispro, aspart, glargine en detemir. Het exclusief voorkomen van lipoatrofie bij magere type 1 diabetespatiënten, de overlap met andere auto-immuunziekten en de grotere frequentie bij vrouwen dan bij mannen, duidt op een immune pathogenese. Lipoatrofie bij type 2 diabetespatiënten blijft een zeldzaamheid. Het herhaaldelijk gebruik van naalden voor toediening van insuline en het gebrek aan roteren van injectieplaats, lijken het ontstaan van lipoatrofie te bevorderen. De onregelmatige absorptie van insuline van lipoatrofische plekken kan resulteren in ernstige metabole ontregelingen [Holstein 2010].

**Conclusies:**

- Allergische reacties op insuline zijn meestal lokaal van aard.
- Lipodystrofie, en dan met name lipohypertrofie, vormt een belangrijk probleem bij insulinetherapie.
- Injectie van insuline in een (spuit)plek met hypertrofie kan een slechte bloedsuikerregulatie tot gevolg hebben.
- Lipodystrofie kan worden voorkomen en verminderd door eenmalig gebruik van insulinenaalden, rotatie van de injectieplaats en regelmatige controle (visuele inspectie in combinatie met palpatie).

## 50. Bewaren en houdbaarheid van GLP-1-agonisten en insuline

GLP-1-agonisten

Onaangebroken pennen worden in de koelkast bewaard (2°C tot 8°C). Ze mogen niet in de vriezer worden bewaard, en niet naast het vriesvak of een koelelement. Buiten de koelkast kunnen, afhankelijk van het type GLP-1-agonist, de onaangebroken pennen tussen de 14 en 28 dagen bewaard worden bij een temperatuur beneden de 30°C.

Na aanbreken gelden andere houdbaarheidstermijnen:

- Sommige pennen zijn voor eenmalig gebruik en worden na gebruik weggeworpen. Pennen die voor toediening nog moeten worden gereedgemaakt door vloeistof en poeder te mengen, dienen binnen een

aantal uren te worden toegediend, omdat de oplossing kan opdrogen in de naald en de pen hierdoor kan blokkeren.
- Pennen voor meermalig gebruik hebben na ingebruikname een maximale houdbaarheid tussen de 14 en 30 dagen, afhankelijk van het type GLP-1-agonist, en dienen beneden de 25-30°C te worden bewaard (met dop, zonder de bevestigde naald) (www.ema.europa.eu: 1B bijlagen).

GLP-1-agonist in vaste combinatie met insuline

Onaangebroken pennen worden in de koelkast bewaard (2° C tot 8° C). Ze mogen niet in de vriezer worden bewaard en niet naast het vriesvak of een koelelement. De aangebroken pennen kunnen, afhankelijk van de combinatie GLP-1/insuline, ofwel maximaal 14 dagen (lixisenatide/glargine) ofwel 21 dagen (liraglutide/degludec) worden bewaardbij een temperatuur beneden de 30°C (met dop, zonder de bevestigde naald) (www.ema.europa.eu: 1B bijlagen).

Insuline

Insuline kan (onaangebroken) over het algemeen lang in de koelkast worden bewaard (bij 2°C tot 8 °C). De voorkeurplaats is in het midden van de koelkast of in de groentela, liever niet boven in de koelkast. Insuline mag nooit bevroren raken: daarom mag insuline niet tegen de achterwand van de koelkast of koel/vrieselementen (in een koeltas) worden gelegd. Door bevriezing ontstaan veranderingen in de ruimtelijke structuur van insuline, waardoor het zijn werkzaamheid verliest. Een aangebroken insulinepen is buiten de koelkast 4-6 weken houdbaar bij kamertemperatuur (< 25 °C). Als insuline wordt blootgesteld aan direct zonlicht of hoge temperaturen, gaat een deel van de werking verloren. Soms kan de heldere insuline troebel worden door hitte of zonlicht, of de insulinesuspensie kan aggregaten gaan bevatten. Insuline is altijd onbruikbaar geworden bij uiterlijke veranderingen. Ook bij een onveranderd uiterlijk kan de werking van insuline verminderd zijn na suboptimale bewaaromstandigheden [KB 2023] [Winap 2011]. Zie ook [59].

## 51. Aandachtspunten bij het injecteren van insuline

Bij het injecteren van insuline zijn educatie en instructie over het gebruik van de pen en de manier van toediening, zoals de plaats van toediening en het eenmalig gebruik van naalden, van belang.

- Peninstructie

  Specifieke pen- en spuitinstructies zijn terug te vinden via 'Protocollen medische hulpmiddelen' op de KNMP Kennisbank, via Apotheek.nl en/of via de EADV-richtlijn 'Het toedienen van insuline met de insulinepen' [EADV 2017].

  Belangrijke aandachtspunten hierbij zijn:
  - Niet door kleding heen insuline toedienen;
  - Troebele insuline: minimaal 10 keer rustig zwenken tot egale vloeistof en nieuwe pen/patroon nemen bij minder dan 12 eenheden;
  - Insuline injecteren op kamertemperatuur, de voorraad (insuline) koel bewaren;
  - Voorafgaand aan de insuline-injectie een functietest verrichten, totdat een druppel insuline zichtbaar is;
  - Rustig insuline toedienen, minstens 10 seconden de pennaald in de huid laten zitten en in dezelfde richting terugtrekken;
  - De pennaald meteen na injectie van insuline verwijderen van de insuline pen en veilig afvoeren;
  - Injectieplaatsen na toedienen van insuline niet masseren;
  - Bij gebruik van beveiligde pennaaldsystemen zorgen voor correct gebruik hiervan [EADV 2017].

- Plaats van toediening
  Insuline wordt in het subcutane weefsel toegediend, omdat de opname hier het meest geleidelijke en – binnen bepaalde grenzen – voorspelbaar verloopt. De dikte van het subcutane vetweefsel varieert tussen personen en ook binnen dezelfde persoon. Over het algemeen neemt de dikte van het subcutane vetweefsel toe bij een hogere BMI, en hebben vrouwen gemiddeld een 5 mm dikkere subcutane vetlaag dan mannen. Binnen dezelfde persoon hebben de buik en billen vaak een dikkere laag subcutaan vetweefsel dan de bovenbenen en de armen.

  Indien de pennaald langer is dan de dikte van het subcutane vetweefsel, kan geïnjecteerde insuline onbedoeld in het onderliggende spierweefsel terechtkomen. Spuiten in de spieren kan leiden tot een te snelle opname, te korte werking van de insuline en/of het ontstaan van pijnlijke en/of blauwe plekken. Vanwege de verhoogde kans op intramusculaire injectie wordt de bovenarm als injectieplaats afgeraden. De EADV-richtlijn 'Toedienen van insuline' adviseert om de individuele variatie in dikte van subcutaan vetweefsel mee te nemen in de keuze voor pennaaldlengte, injectietechniek en injectieplaats [EADV 2017].

  Een praktisch advies is, mede ingegeven door snelheid van opname van insuline, om:
  - snelwerkende humane insuline bij voorkeur in de buikhuid (snelle opname) te injecteren;
  - NPH-insuline in het bovenbeen of de bil te injecteren, vanwege de tragere absorptie en (derhalve) kleinere kans op nachtelijke hypo's;
  - mix-insulines 's ochtends in de buik (snellere opname) en 's avonds in het bovenbeen (langzamere opname) te injecteren;
  - analoge insulines (zowel snel- als langwerkend) op elke gewenste injectieplaats toe te dienen, omdat de absorptiesnelheid niet afhankelijk lijkt te zijn van de injectieplaats.

  Het is van belang dat op ieder spuittijdstip van de dag in hetzelfde lichaamsdeel wordt gespoten (wel steeds op een andere positie om lipodystrofie te voorkomen) [49]. Dus als 's avonds altijd in de bil wordt gespoten, wordt iedere dag een andere plek op de bil gekozen. Hiervoor zijn als hulpmiddel speciale rotatiekaartjes beschikbaar. De EADV-richtlijn 'Toedienen van insuline' beveelt aan om gebruik te maken van een systematisch rotatieschema [EADV 2017].

- Naaldlengte
  Volgens de EADV-richtlijn 'Toedienen van insuline' is het aangetoond dat loodrecht injecteren zonder huidplooi kan worden geadviseerd aan vrijwel alle volwassenen, indien een 4 of 5 mm pennaald wordt gebruikt. Bij een zeer dunne laag subcutaan vetweefsel kan een (loodrechte) injectietechniek met huidplooi gewenst zijn. Als er een voorkeur voor pennaalden met een lengte van 6 mm of langer bestaat, is het advies om schuin, onder een hoek van 45°, te injecteren. Het merendeel van de diabetespatiënten kan derhalve 4 of 5 mm pennaalden gebruiken [EADV 2017]. Bij langere pennaalden (zoals 8 of 12 mm) is er - afhankelijk van de injectieplaats - een grotere kans op intramusculaire injectie.

- Maximaal injectievolume
  Insuline wordt gedoseerd op eenheden, niet op volume. Er is geen vaste bovengrens van het aantal eenheden insuline dat per injectie kan worden toegediend.
  Het is daarnaast onduidelijk wat het maximale toe te dienen volume per insuline-injectie is. In de literatuur is geen bewijs gevonden dat een groter toegediend volume insuline leidt tot een vertraging van de absorptie of tot meer pijnklachten. Wel lijkt het toedienen van een groter volume dan 0,8 ml per injectie, bij te dragen

aan een toename van lekkage van insuline. Dit betekent dat voor de meeste insulineconcentraties (=100 E/ml) de maximale hoeveelheid per injectie rond de 80 eenheden ligt. De EADV-richtlijn beveelt aan om per insuline de bijsluiter te raadplegen over het maximaal toe te dienen volume. Indien deze informatie niet beschikbaar is, dient de maximaal op te draaien dosering van de insulinepen te worden aangehouden. Echter, bij pijn, lekkage, huidschade, moeite met toedienen of weerstand bij de patiënt, wordt aanbevolen de insulinedosis te splitsen in twee porties. Afhankelijk van voornoemde factoren kan het bij de individuele patiënt wenselijk zijn de dosis eerder te splitsen, of te overwegen op een insuline over te stappen met een hogere concentratie [EADV 2017] [NHG DM2 2021]. Bij overstappen op een andere concentratie is controle op bio-equivalentie belangrijk [29][31].

- Eenmalig gebruik naalden
  Veel diabetespatiënten gebruiken insulinepennaalden meerdere malen. Vaak wordt één naald per dag gebruikt. Soms spuit men een volledige patroon insuline leeg met één naald. Het is belangrijk dat voor iedere injectie een nieuwe naald wordt gebruikt. De eerste reden hiervoor is dat na eenmalig gebruik de steriliteit niet meer aanwezig is. De tweede reden is dat hergebruik kan leiden tot microtrauma door ombuigen van de naald tot een haakje, of zelfs afbreken en aldus verwonding van de huid en het verdwijnen van het glijmiddel. De derde reden is een verhoogd risico op lipodystrofie (zie [49]). Ten slotte kan de naald bij meermalen gebruik verstoppen door kristalvorming van achtergebleven insuline, waardoor de doseernauwkeurigheid kan worden beïnvloed. Dit komt doordat er insuline kan lekken uit de patroon of doordat er lucht in het patroon komt via de naald [Look 1998]. De EADV-richtlijn 'Toedienen van insuline' beveelt aan om pennaalden eenmalig te gebruiken om huidschade te voorkomen [EADV 2017].

**Conclusies**

- Het is van belang om bij insulinegebruik educatie te geven over het gebruik van de pen en de manier van toedienen.
- Over het algemeen wordt de loodrechte injectietechniek, zonder huidplooi en met 4-5 mm pennaalden, geadviseerd.
- Insuline wordt subcutaan toegediend, (bij voorkeur) per spuittijdstip in hetzelfde lichaamsdeel, maar afwisselend op een andere plek om lipodystrofie te voorkomen.
- Bij klachten of bij problemen met toediening met insuline, valt het te overwegen om (bij grote volumes) de insulinedosis op te splitsen of over te stappen op een hogere concentratie.
- Injectiepennaalden dienen na iedere insulinegift te worden verwijderd en verwisseld.
- Bij beveiligde pennaaldsystemen dient aandacht te worden besteed aan een correct gebruik hiervan.

## 52. Insulinetoedieningssysteem

Pen

Vrijwel alle subcutane injecties in Nederland worden gegeven met een insulinepen. Van deze pennen zijn verschillende uitvoeringen op de markt: hetzij als een navulbaar pensysteem, hetzij als voorgevulde wegwerppen. De keuze wordt bepaald door onder andere het gebruikersgemak, eventueel specifieke handicaps van de patiënt (oog/handfunctie), keuze van de insulinesoort en voorkeur van patiënt en hulpverlener.

Voor mensen met een verminderd gezichtsvermogen kunnen bijvoorbeeld pennen met een hoorbare en voelbare dosisinstelling zeer prettig zijn. Indien met de conventionele therapie geen goede

bloedglucoseregulering wordt bereikt, kan worden overgegaan op continue subcutane insuline-infusie via een insulinepomp [DF 2022b] [Verhoeven 2013].

### Pomp

Een insulinepomp is een klein apparaatje dat in de zak past, en dag en nacht vastzit aan het lichaam. De pomp is verbonden aan een slangetje en een dun naaldje dat onder de huid van de buik zit. Sinds een paar jaar is er ook een 'draadloze' insulinepomp op de markt. Deze insulinepomp zit direct op de huid en er is geen aparte infuusset met slangetje nodig. De insulinepomp geeft regelmatig een kleine hoeveelheid (kortwerkende) insuline af. Door de regelmatige afgifte blijft de bloedsuikerspiegel vaak wat gemakkelijker stabiel dan bij langwerkende insuline via een injectiepen.

De pomp kan zo worden ingesteld dat de standaard insulineafgifte per uur verschilt. Bijvoorbeeld 's nachts een lagere dosering dan overdag. Als de pomp niet goed werkt, geeft hij een waarschuwingssignaal. Met de insulinepomp kan ook een extra dosering worden gegeven voor de maaltijd. Het apparaat heeft vaak ook een afstandsbediening om het gebruik nog gemakkelijker te maken. De pomp onthoudt hoeveel insuline is afgegeven, zodat dit achteraf gemakkelijk via de computer kan worden bekeken. Voor veel mensen is de insulinepomp een uitkomst. Anderen hebben er meer moeite mee. Zij vinden het vervelend om afhankelijk te zijn van een apparaatje. Of het zit in de weg. Bij het zwemmen en douchen kan de pomp overigens wel even worden afgekoppeld. Doordat de draadloze pomp waterdicht is, hoeft deze niet te worden losgekoppeld tijdens het douchen of zwemmen [DF 2022a].

### Effectiviteit pen versus pomp

Uit Brits onderzoek blijkt dat de insulinepomp even goed werkt - omtrent. de bloedglucoseregulatie - als de insulinepen bij volwassenen met diabetes type 1, mits er goede instructie is gegeven. De 260 deelnemers aan het onderzoek kregen vooraf allemaal dezelfde uitleg over het gebruik van insuline. Daarna gebruikte de helft van hen twee jaar lang een insulinepomp, en de andere helft een insulinepen. Na twee jaar pomp of pen gebruiken, was er nauwelijks verschil in HbA1c tussen de deelnemers. De onderzoekers concluderen: met een goede uitleg over zelfmanagement werkt een pomp even goed als een pen. Goede uitleg wil overigens niet automatisch zeggen dat het makkelijker is om de bloedsuiker stabiel te houden, voegen de onderzoekers toe. Aan het begin van de studie hadden alle deelnemers een slecht gereguleerde diabetes. Dat was nog steeds zo na de twee jaar van de studie, ongeacht of ze een pomp of pen hadden gebruikt. Insuline injecteren met een pen kan dus even goed werken als toedienen via een pomp. Het hangt verder af van persoonlijke voorkeur [DF 2022b].

### Conclusies

- Bij een meermaal daags insulineregime kan de insuline ofwel via pensystemen ofwel via een pomp worden toegediend.
- De insulinepomp wordt 'gevuld' met kortwerkende insuline.
- Het hangt af van de persoonlijke voorkeur of iemand een insulinepen of een insulinepomp prefereert.
- Het effect op het HbA1c lijkt - bij DM1 - gelijk te zijn voor pen of pomp, mits een goede instructie is gegeven.

## 53. Keuze bloedglucosemeter

Er is een ruim assortiment aan bloedglucosemeters in Nederland verkrijgbaar. Diabetespatiënten die zelf hun bloedglucose meten, moeten erop kunnen vertrouwen dat de uitslag van de meting betrouwbaar is. Een betrouwbare meting is een wisselwerking tussen bloedsuikermeter en patiënt: de meter dient 'betrouwbaar' en 'passend' te zijn en de meting dient goed te worden uitgevoerd [54]. 'Passend' betekent dat de meter optimaal tegemoetkomt aan de individuele zelfzorgbehoeften van de patiënt.

- Betrouwbaarheid uitslag glucosemeter
  In de Europese Unie mogen alleen meters met een CE-label worden aangeboden. Een CE-label wordt verkregen bij het voldoen aan de ISO 15197-norm voor bloedglucosemeters voor thuisgebruik. Er hoeven geen onafhankelijke testen aan ten grondslag te liggen. De meters worden dus eenmalig – op papier – getest, maar er is geen controle of de geteste meter dezelfde is die later in de markt wordt gebruikt. Er is ook geen garantie dat de kwaliteit van de meters jaar in jaar uit hetzelfde is.

  Het CE-label geeft eveneens geen garantie op een nauwkeurige uitslag. De uitslag van de bloedsuikermeting mag maximaal 15% (naar boven of beneden) afwijken van de glucosebepaling in het laboratorium. In de praktijk betekent dit dat de glucosewaarden gemeten met verschillende meters toch nog maximaal 30% van elkaar kunnen verschillen. Voor de meeste laboratoriumbepalingen geldt een maximale afwijking van 2%. Gebruikers van bloedglucosemeters die overstappen op een andere meter lopen hierdoor het risico dat de hoeveelheid toe te dienen insuline, die ze op basis van de uitslag van de bloedsuikermeting bepalen, te hoog of te laag is. De omzetting van een glucosemeter vergt dus een goede begeleiding van een diabeteszorgverlener, waarbij de resultaten van de oude meter dienen te worden vergeleken met die van de nieuw geselecteerde meter [Slingerland 2015].

  Voor het TÜV-Rheinland keurmerk geldt dezelfde norm van maximaal 15% afwijking ten opzichte van de glucosebepalingen in het laboratorium. Het TÜV-Rheinland keurmerk is strenger: dit keurmerk houdt een jaarlijkse controle in, waarbij de beoordeling van de meting wordt uitbesteed aan een klinisch chemisch laboratorium en tevens wordt nagegaan of de grootte van de druppel, de temperatuur, een variërende hematocrietwaarde en de nabijheid van mobiele telefoons of zendapparatuur (geen) invloed heeft op de testuitslag. Het TÜV keurmerk beoordeelt dus zowel op technische als op analytische prestaties [Slingerland 2015].
- Consensusdocument bloedglucosemeting
  In juni 2017 is in het kwaliteitsregister van Zorginsituut Nederland (ZIN), de module Diabetes Hulpmiddelen / Consensusdocument kwaliteitscriteria voor standaard bloedglucosemeting, opgenomen (zie www.zorginzicht.nl/bibliotheek/hulpmiddelen-diabetes/Paginas/Home.aspx). Het consensusdocument is tevens toegevoegd aan de NDF-zorgstandaard. De kern van het consensusdocument is dat de keuze voor een bloedglucosemeter wordt gemaakt door de diabetespatiënt en zijn hoofdbehandelaar samen. En dat er keuze moet zijn uit een breed aanbod, waarbij de kwaliteit, het functioneren van de patiënt en de doelmatigheid voorop staan. Het consensusdocument is het resultaat van de stakeholdersdialoog die de NDF in 2016 is gestart naar aanleiding van aanhoudende zorgen in het veld over de kwaliteit van de bloedglucosemeting en de keuzevrijheid van de patiënt. De multidisciplinaire werkgroep van de NDF, die het document tot stand heeft gebracht, bestond uit de DVN, DiHAG, V&VN diabeteszorg (voorheen EADV), KNMP, NVKC, NVD/DNO, NIV, NVK, FHI, Diagned en ZN.

De criteria die zijn opgesteld hebben betrekking op de fase van voorbereiding en start van zelfcontrole, op de begeleiding tijdens chronische fase en op de organisatie en infrastructuur rondom zelfcontrole. Volgens het consensusdocument moeten bloedglucosemeters voldoen aan in het document nader benoemde basiseisen en CE-markering. Bij het op de markt brengen van een nieuw type vindt een initiële verificatie door een onafhankelijke instantie plaats, waarbij volgens een vastgesteld protocol wordt gecontroleerd op onder andere juistheid en precisie. Er is een online overzicht van alle meters die voldoen, inclusief een tool die de patiënt en behandelaar ondersteunt bij het selecteren van een passende meter. Voor de registratie van eventuele problemen met bloedglucosemeters en teststrips of cassettes, komt er een onafhankelijk meldpunt.

Er dient minimaal jaarlijks een controle plaats te vinden van goed gebruik van de bloedglucosemeter en van passende functionaliteiten (zie onder andere bijlage 4 Consensusdocument). Tevens dient periodiek te worden gecontroleerd of de kwaliteit van de bloedglucosemeter nog voldoet. Voorwaarden voor substitutie van de bloedglucosemeter staan ook beschreven in het consensusdocument [NDF 2017c] [NDF 2017e].

- Kenmerken bloedglucosemeters

  De keuze voor een geschikte bloedsuikermeter kan worden gemaakt op grond van de verschillende meterkenmerken. In het Consensusdocument Bloedglucosemeting van de NDF wordt verwezen naar een tool die de patiënt en behandelaar ondersteunt bij het selecteren van een passende meter: www.keuzehulpbloedglucosemeter.nl [NDF 2017c].

  Algemeen

  Bijna alle meters die in Nederland worden verkocht, geven de waarde van de meting weer in mmol/liter. In enkele andere landen (VS) wordt voor de bloedsuikermeting ook mg/dl wordt uitgedrukt (omrekenfactor: 18 x waarde in mmol/l = waarde in mg/dl).

  Er is een aantal kenmerken die de meeste meters in Nederland gemeen hebben, zoals een datapoort (waardoor de meetresultaten kunnen worden overgezet naar de computer), geen noodzaak (meer) tot codering teststrips, mogelijkheid om ‘gemiddelde waarden’ op te roepen en om testresultaten te markeren (bijvoorbeeld met de opmerking ‘voor of na inspanning’ of ‘voor of na de maaltijd’).

  De meeste meters geven ook het meetresultaat snel weer (< 5 seconden) en kunnen tevens het bloed meten dat van een andere plaats komt dan de vinger (=AST) [NDF 2017c].

  Patiëntkenmerken en gebruik van bloedglucosemeter

  Een aantal meters heeft speciale kenmerken die van belang kunnen zijn bij bepaalde beperkingen/aandoeningen, zoals bij:
  - een beperkte handfunctie: groter formaat teststrips, een rubberen grip en/of antislipdopjes, het aantal knoppen, het bedieningsgemak van de knoppen, het gemak van het invoeren van de teststrip, het gemak waarmee de teststripverpakking te openen is, of het aantal handelingen dat nodig is voor een meting;
  - slechtziendheid of bij frequente nachtelijke metingen: groot verlicht display, verlichtte strippoort of ‘sprekende glucosemeters’;

- frequente ontregeling: waarschuwing voor te hoge uitslag (hyperglykemie) en/of te lage uitslag (hypoglykemie), meting van bèta-ketonen (NB. Bèta-ketonen zijn stoffen, die vrijkomen als het lichaam bij gebrek aan glucose in de cellen overgaat op vetverbranding, en kunnen soms diabetisch coma veroorzaken);
- laaggeletterdheid: auditieve ondersteuning, pictogrammen, streefwaarden bereik;
- peritoneaal dialyse: geen reactie op aanwezigheid maltose (wat kan ontstaan uit dialysevloeistof) [5];
- afwijkende hematocrietwaarden: betrouwbare testuitslag ook bij zeer lage of hoge hematocrietwaarden (zoals bij gestoorde aanmaak rode bloedcellen, zwangerschap of na toediening epoëtine) [Slingerland 2015] [5]. Zie ook het keuzemodel (= bijlage 2) van het Consensusdocument Kwaliteitscriteria Bloedglucosemeting [NDF 2017c]

Gebruiksgemak

Andere onderscheidende kenmerken kunnen het gebruik van de meter vergemakkelijken of prettiger maken, zoals: een klein formaat (bij veel vervoeren), lange houdbaarheid van de teststrips, verpakkingen met kleine hoeveelheid teststrips, uitwerpmechanisme van de teststrips, een alarmfunctie, mogelijkheid te meten met een kleine bloeddruppel, mogelijkheid om bloed bij te vullen, teststrips in cassette of schijf (in plaats van los), grote geheugenfunctie, doseeradvies insuline, automatische markering controlevloeistof, bewerkingssoftware of koppeling met smartphone. Indien vaak wordt gereisd naar het buitenland, kan het prettig zijn een meter te kiezen waarvan de strips ook daar te krijgen zijn [NDF 2017c].

**Conclusies**

Het Consensus Document Kwaliteitscriteria Bloedglucosemeting vormt de basis voor de ketenafspraken rondom keuze/verstrekking en gebruik van bloedglucosemeters.

- De keuze voor een geschikte bloedglucosemeter dient te worden gemaakt door de patiënt en zijn zorgverleners binnen de ketenafspraken. In de dagelijkse praktijk wordt deze keuze beperkt ten gevolge van vergoedingsvoorwaarden van de verschillende zorgverzekeraars.
- De uitslag van een bloedsuikermeting is alleen betrouwbaar als de meting goed is uitgevoerd en de meter betrouwbaar en 'passend' is.
- Goed gebruik en passendheid van de bloedsuikermeter dient jaarlijks te worden gecontroleerd.
- De substitutie/omzetting van bloedsuikermeters kan risico's met zich meebrengen en dient altijd onder begeleiding van een zorgverlener te gebeuren.

## 54. Belemmeringen en fouten bij zelfcontrole van de bloedglucose via POCT

Diabetespatiënten hechten grote waarde aan de door hen gemeten bloedglucosewaarde via de point-of-care-test (POCT). Dat maakt betrouwbaarheid van de meting van groot belang [EADV 2012]. De nauwkeurigheid van de uitslag van de glucosemeting is onder meer afhankelijk van de analytische prestatie van de bloedglucosemeter [53], de vaardigheid van de gebruiker en de kwaliteit van de teststrips. Daarnaast kunnen ook andere factoren een rol spelen op de uitslag van de glucosemeting:

- Veranderingen in het hematocriet (dit speelt vooral bij zwangeren);
- De hoogte van de omgevingstemperatuur en de luchtvochtigheid;
- Een lage bloeddruk;
- Een laag zuurstofgehalte in het bloed;

- Een hoog gehalte aan triglyceriden, urinezuur, glutathionen en ascorbinezuur in het bloed;
- Geneesmiddelen en zelfzorgmiddelen, zoals paracetamol en vitamine C.

Indien er een verslechtering optreedt van de nierfunctie, kan ten gevolge van vertraagde afvoer de concentratie van stoffen aanmerkelijk hoger zijn. Bij het interpreteren van de bloedglucosemeting is het raadzaam om rekening te houden met deze – mogelijke – factoren [ADA 1994] [Alto 2002] [BBDC 2002] [Bergenstal 2000] [Dorchy 2002] [EADV 2012] [EADV 2017] [Kabadi 1994] [Sacks 2002] [Schrot 1999] [Slingerland 2015].

- Belemmeringen en fouten bij capillaire bloedafname

  Bij de bloedafname voor zelfcontrole kunnen verschillende barrières een rol spelen, zoals psychologisch en lichamelijk ongemak, onvoldoende kennis van hulpverleners en/of patiënt over de meerwaarde van de zelfcontrole, kosten, tijdsinvestering, en complexiteit van de handeling [BBDC 2002] [Bergenstal 2000] [Fruhstorfer 1998] [Goldstein 1997].

  Het meermalen gebruik van lancetten leidt tot microtrauma door ombuigen van de naald tot een haakje of zelfs afbreken en het verdwijnen van het glijmiddel en aldus verwonding van de huid [Look 1998]. Beschadigde lancetten geven minder bloed en evenveel pijn. Volgens de multidisciplinaire richtlijn over zelfcontrole richtlijn is het éénmalig gebruik van lancetten de norm in Nederland [EADV 2012]. Capillaire bloedafname vindt bij voorkeur plaats in – en aan de zijkant van – de vingertoppen omdat de dichtheid van de capillaire vaten in de huid van vingertoppen groot is (60-70 capillairen/mm2). Er bestaat een verband tussen de diepte van het prikken en de pijnbeleving. Er lijkt geen verband te bestaan tussen de diameter van de lancet en de pijnbeleving en/of het verkrijgen van de hoeveelheid bloed. Het verdient de voorkeur om de duim en de wijsvinger niet te gebruiken voor capillaire bloedafname, omdat deze vingers veel worden gebruikt en het bloedprikken voor pijnlijke vingers of wondjes kan zorgen [Fruhstorfer 1998].

- Gebruikersfouten bloedglucosemeting

  Bij de uitvoering van zelfcontrole worden veel fouten gemaakt [Alto 2002] [Bergenstal 2003] [EADV 2012] [Nijpels 2003] [Steel 1994]. In een onderzoek uit 2003, bij DM2-patiënten die sinds een jaar zelf hun glucosewaarden controleerden, werden bij 59 van de 249 mensen gebruikersfouten gevonden.
  De belangrijkste problemen waren het gebruik van verlopen of verkeerde glucosestrips (26%), verkeerd serienummer (25%), verkeerde meeteenheid (mg/dl in plaats van mmol/l) (3%), ondeugdelijke meter (geen juiste waarde bij gebruik van controlestrip, defecte oude meter, afwijkende controlewaarden) (26%), verschillende codes op display en strips (6%), vuile meter (11%) en/of lege batterijen (3%). Veel fouten ontstonden bij het opbrengen van de bloeddruppel (niet genoeg bloed of juist te veel bloed op teststrip, bloed niet gestuwd vanaf handpalm) [Nijpels 2003]. Indien wordt gestuwd vanuit de vingers kan weefselvocht meekomen, wat invloed heeft op de bloedglucosemeting. Dit geldt ook voor het meten met natte vingers. Verkeerde opslag van teststrips (te warm of te vochtig) kan ook invloed hebben op de uitslag van de meting [Slingerland 2015].

  Uit een onderzoek onder 123 diabetespatiënten blijkt dat de zelftest van de bloedglucose het betrouwbaarst is als eerst de handen worden gewassen (met water en zeep), afgedroogd en daarna de eerste druppel bloed wordt gebruikt Indien handen wassen niet mogelijk is kan, na afvegen van de eerste

druppel, de tweede druppel bloed worden gebruikt, mits de handen niet zichtbaar vies zijn en geen fruit is vastgepakt. Indien de handen niet worden gewassen, leidt dit namelijk bij 11% van de eerste druppels en bij 4% van de tweede druppels tot een verschil van ≥ 10% met de controlewaarde. Na fruit breken of snijden is er dit verschil bij 88% van de eerste druppels en 11% van de tweede druppels. Ook blijkt de glucosemeting minder betrouwbaar te worden als er een te hoge druk op de vinger wordt uitgeoefend om een bloeddruppel te verkrijgen [Hortensius 2011]. Uit diverse andere onderzoeken blijkt dat het aanraken van de teststrip met de vingers of het meten bij ongewassen handen veelvoorkomende fouten zijn [Alto 2002] [Bergenstal 2000] [Dorchy 2002].

Er is aangetoond dat (her)instructie van de uitvoering van de zelfcontrole het aantal gebruikersfouten vermindert. Het 'Consensusdocument Bloedglucosemeting' van de NDF acht jaarlijkse evaluatie en educatie van de uitvoering van de zelfcontrole noodzakelijk, ter blijvende ondersteuning van het zelfmanagement. Hierbij kan gebruik worden gemaakt van de uitgebreide 'checklist voor educatie' in de bijlage van het consensusdocument. Maatwerk is hierbij noodzakelijk. Aandachtspunten zijn onder andere goed gebruik van de bloedglucosemeter, goed gebruik van teststrips en mogelijke barrières bij het technisch juist uitvoeren van de zelfcontrole. Daarbij dient te worden nagegaan of de patiënt voldoende vaardig is met betrekking tot de interpretatie, implementatie en registratie van de meetuitslagen. Tevens dient bij de jaarlijkse controle samen met de patiënt te worden geëvalueerd of zich wijzigingen in het functioneren van de patiënt hebben voorgedaan, waardoor een bloedglucosemeter met andere functionaliteiten gewenst is (bijvoorbeeld: zicht is verminderd, zwangerschap, aanpassing in medicatie of wijziging van nierfunctie en bloedwaarden) [NDF 2017c].

**Conclusies**

- Bij de uitvoering van de zelfcontrole van bloedglucose worden veel fouten gemaakt, wat een nadelige invloed kan hebben op de betrouwbaarheid van de uitslag.
- Daarnaast kunnen diverse andere factoren de uitslag van de bloedglucosemeting beïnvloeden, zoals een verslechtering van de nierfunctie of veranderingen in het hematocriet.
- Een betrouwbare uitvoering van de zelftest komt tot stand door voorafgaand aan de vingerprik eerst de handen goed te wassen (met zeep), af te drogen, niet te stuwen en het eerste druppeltje bloed te gebruiken.
- Individuele educatie van de bloedglucosemeting dient te worden gegeven bij de start van de zelfcontrole en jaarlijks te worden geëvalueerd.

## 55. Frequentie van bloedglucosebepaling via POCT

De bloedglucose kan via verschillende manieren worden gemeten: via laboratoriummeting, via zelfcontrole middels point-of-care-test (POCT) of via continue glucosemeting (zie verder Module 1 Algemeen en [15]). POCT's worden vaak op vaste tijdstippen uitgevoerd (dagcurves) en het aantal metingen per dag is onder meer afhankelijk van de leeftijd van de patiënt, het aantal insuline-injecties per dag en de levensstijl. In geval van bijzondere omstandigheden kunnen op aanvullende tijdstippen bloedglucosebepalingen worden uitgevoerd. Aanleidingen om extra bepalingen te doen kunnen zijn: ziekte, stress, bepaalde medicatie (zie [40][41]), dorst, veel drinken, veel plassen, hypogevoelens of hypo-unawareness, extra beweging [18][19], verandering van eetgedrag [18], overbrugging van een tijdsverschil, onregelmatigheidsdiensten, tijdens de menstruatie of wanneer normoglykemie belangrijk is (bijvoorbeeld tijdens zwangerschap) [Houweling 2013].

- Oorzaak ontregeling bloedglucose
  Indien uit de meting van de bloedglucose blijkt dat er sprake is van ontregeling, is het van belang om te achterhalen of de oorzaak een echte of een schijnbare ontregeling van de bloedglucosespiegel is. Schijnbare ontregeling kan ontstaan door incorrecte meting (zie [54). Echte ontregeling kan worden veroorzaakt door incorrecte toediening van insuline door. een kapotte insulinepen, een kapotte 'glazen' patroon of verkeerde dosering, verkeerde bediening van de insulinepen, niet goed mengen van de troebele insuline, en injectie in spuitinfiltraten (zie [51]). Tevens kan een echte ontregeling worden veroorzaakt door braken en/of koorts, dan wel een andere intercurrente ziekte, ontstekingen (onder andere in de mond [64]), hartinfarct, CVA, ernstige verbranding, nierfalen [5], thyreotoxicose, medicatie (zie [40]). Verandering in voedingspatroon en drankinname, afname van spiermassa, toename van insulineresistentie (bijvoorbeeld door toename abdominale adipositas), stress, slecht slapen, roken, onregelmatige werktijden, reizen door tijdzones en veranderde lichamelijke inspanning (sporten) kunnen ook oorzaken zijn van een echte ontregeling van de bloedglucose (zie [18] [19]) [Houweling 2013]. Indien er sprake is van echte ontregeling, kan dosisaanpassing van insuline gewenst zijn, waarbij rekening wordt gehouden met de oorzaken van fluctuerende patronen in de dagcurve (zie [31]).

- Typen dagcurves
  Een dagcurve geeft een goede indruk van de bloedglucoseschommelingen gedurende de dag. De meest gebruikte dagcurves zijn de 4-punts preprandiale curve, de 4- (of 5-)punts postprandiale curve en de 7-puntscurve. Bij de 4-punts preprandiale curve wordt de bloedglucosewaarde bepaald voorafgaand aan de drie hoofdmaaltijden (streefwaarde 4-7 mmol/l, volbloedwaarde) en voor het slapen (streefwaarde 8-10 mmol/l). Bij de 4- (of 5-)punts postprandiale curve wordt de bloedglucose nuchter (streefwaarde 4-7 mmol/l), anderhalf tot twee uur na de hoofdmaaltijden (streefwaarden 4-9 mmol/l) en eventueel extra voor het slapen (streefwaarde 8-10 mmol/l) gemeten. De 7-8-punts-curve is een samenvoeging van de bovenstaande curves: voor en na de hoofdmaaltijden, voor het slapen en zo nodig in de nacht [EADV 2012].

- Frequentie zelfcontrole bij tabletgebruik
  De meerwaarde van zelfcontrole bij diabetespatiënten die geen insuline gebruiken, is twijfelachtig. Uit een Canadees onderzoek uit 2009 blijkt dat de kosten van het gebruik van testmateriaal aanzienlijk zijn, terwijl er slechts een bescheiden daling van de HbA1c-waarde optreedt (0,2%) [CADTH 2009, Clar 2010].

  Bovendien heeft het voor de patiënt weinig zin om de bloedglucose te meten, als dit niet kan worden gevolgd door gedragsverandering of medicatieaanpassing, en/of als de zorgverlener de veranderingen in de therapie baseert op de HbA1c-uitslag. Uitzonderingen kunnen worden gemaakt voor patiënten die:
  - ten gevolge het gebruik van SU-derivaten regelmatig last hebben van hypoglykemieën en vanwege hun beroep zich veel in het verkeer begeven;
  - in de overgangsfase van orale therapie naar insulinetherapie zijn [Barnett 2008] [Clar 2010] [Lowe 2010].

  Volgens de 'Multidisciplinaire richtlijn over zelfcontrole' is er geen bewijs dat de bloedglucosemeting bij mensen met DM2 zonder insulinetherapie in het algemeen leidt tot verbetering van klinisch relevante uitkomsten. Toch kunnen er situaties zijn waarin het wenselijk is inzicht te verkrijgen in de bloedglucosewaarden.

Deze richtlijn adviseert daarom tijdelijk zelfcontrole aan te bieden aan de volgende – tablet gebruikende – diabetespatiënten [EADV 2012]:

- Bij verdenking van ontregeling (hoog/laag), met evaluatie na een afgesproken periode (bijvoorbeeld max. 3 maanden);
- Bij zwangerschap en eerder meegemaakt zwangerschapsdiabetes [39];
- Bij zwangerschapswens, tot maximaal 2 jaar [39];
- Bij gebruik van overige bloedglucosebeïnvloedende medicatie (zoals corticosteroïden), voor zolang de ontregeling duurt;
- Bij voorbereiding op insulinetherapie;
- Of bij een beargumenteerde andere indicatie.

- **Frequentie zelfcontrole bij insulinegebruik**
  De 'Multidisciplinaire richtlijn over zelfcontrole' acht het onder bepaalde voorwaarden zinvol om zelfcontrole uit te voeren bij DM2-patiënten die één- of tweemaal daags insuline injecteren. Hierbij dient het individuele doel van de patiënt, vastgesteld in overleg met de behandelaar en vastgelegd in een individueel behandelplan, bepalend te zijn voor het aantal meetmomenten en de tijdstippen waarop wordt gemeten. Het algemene advies van de richtlijn is om, totdat er stabiele waarden zijn, dagelijks nuchter de bloedglucose te meten en éénmaal per 1-2 weken een 4-puntsdagcurve uit te voeren. Op indicatie kan éénmaal per 1-2 weken een 7-8-puntscurve worden gemeten. De frequentie van de metingen kan indien nodig worden aangepast tijdens vervolgcontroles bij de behandelaar [EADV 2012].

  Deze multidisciplinaire richtlijn acht zelfmanagement bij diabetespatiënten met een intensief insulineschema onontbeerlijk. Een intensief schema wordt gedefinieerd als drie of meer insuline-injecties per dag of insulinepomptherapie. Het advies van de richtlijn is om hierbij 4-5 maal per dag zelfcontrole uit te voeren, waarbij de meetmomenten in overleg met de behandelaar worden afgesproken. Indien nodig kan vaker worden gemeten, mits dit op indicatie is (beargumenteerd) [EADV 2012].

**Conclusies:**

- Bij insulinegebruik is zelfcontrole zinvol, waarbij de frequentie en de meetmomenten individueel bepaald, bijgesteld en worden vastgelegd in overleg met de behandelaar
- Aanleidingen voor extra zelfcontrole van de bloedglucose zijn: ziekte, stress, bepaalde medicatie, dorst, veel drinken, veel plassen, hypogevoelens of hypo-unawareness, extra beweging of sport, verandering van eetgedrag, overbrugging van een tijdsverschil, onregelmatigheidsdiensten, tijdens de menstruatie of tijdens zwangerschap.

## 56. Hulpmiddelenservice via de apotheek

De gebruiker van diabeteshulpmiddelen krijgt van de apotheker ondersteuning op maat. Afhankelijk van de vraag van de patiënt, de afspraken met de zorgverzekeraars en de afspraken binnen de ketenzorg [2], kan deze ondersteuning bestaan uit:

- het adviseren over en verstrekken van startpakketten voor bloedglucosemeting [53];
- uitleg over en controle van de uitvoering van de bloedglucosemeting [54];
- directe hulp bij storingen van de bloedglucosemeter;
- verwisseling van de batterijen van de bloedglucosemeters;
- inname en afvoer van diabetesmaterialen (onder andere door verstrekking van naaldencontainers);

- verstrekken en/of vervangen van de bloedglucosemeter, insulinepen of prikpen [53];
- monitoring van het maximaal aantal vergoede teststrips, afhankelijk van de aanspraak van de patiënt. Tijdig overleg met gebruiker en voorschrijver over aanvraag voor aanvullende vergoeding indien maximum wordt overschreden;
- monitoring of het verbruik van het aantal lancetten gelijkloopt met het verbruik van het aantal teststrips;
- monitoring of het verbruik van het aantal naalden gelijkloopt met het insuline doseerregime (dus ca. 2 naalden per dag bij een 2dd regime, of ca. 4 naalden per dag bij een 4dd regime, zie [30]).

## 57. Intercurrente ziekten

Alle aandoeningen die gepaard gaan met koorts, braken of diarree kunnen invloed hebben op het glucosemetabolisme. Met name bij insulinegebruikers kunnen deze aandoeningen de bloedsuiker ontregelen [NHG DM2 2021]. Deze aandoeningen kunnen eveneens leiden tot een verminderd intravasculair volume, wat bij patiënten met een verminderde nierfunctie (eGFR< 60 ml/min) en gelijktijdig gebruik van RAS-remmers, diuretica, SGLT-2-remmers en/of metformine, kan leiden tot risico volle situaties (zoals acuut nierfalen) [5] [23[[38][61]. Alarmsignalen van acuut nierfalen kunnen onder andere een verminderde urinesecretie en/of zwellingen van benen of voeten zijn [FDA 2016].

- Dreigende dehydratie
  De Nierstichting heeft een folder uitgegeven die concrete adviezen geeft voor het 'overslaan van medicijn bij (dreigende) dehydratie' bij risicogroepen [www.nierstichting.nl]. De Nierstichting beschouwt mensen met hartfalen, een leeftijd > 70 jaar en/of chronische nierschade als risicogroepen. Zij dienen te worden geïnstrueerd om bij (dreigende) dehydratie contact op te nemen met de arts. Risico-omstandigheden voor (dreigende) dehydratie zijn volgens de Nierstichting:
  - meer dan 3 keer per/dag overgeven;
  - meer dan 3 keer per dag waterdunne diarree;
  - langer dan 2 dagen koorts (> 38,5 0C);
  - langer dan 5 dagen blootstelling aan een omgevingstemperatuur > 27 0C (hittegolf).

Het advies voor alle patiënten is om bij dreigende dehydratie de inname van metformine en SGLT-2-remmers, tijdelijk te staken, een halve liter vocht extra in te nemen (dus minimaal 2-2,5 liter per dag) en contact op te nemen met een arts (bij voorkeur de hoofdbehandelaar) ter beoordeling van het klinisch beeld (onder andere ernst en duur van de klachten, mate van ziek zijn) en patiëntkenmerken (leeftijd, comorbiditeit, kwetsbaarheid). Bij glimepride en tolbutamide dient tijdelijk staken te worden overwogen; gliclazide alleen staken als naast dehydratie de koolhydraatintake sterk verminderd is. Overweeg snelwerkende insuline tijdelijk te staken bij geen/zeer weinig intake. Staak (middel)langwerkende insuline niet, ook niet als de patiënt minder voedsel inneemt; overweeg wel doseringsaanpassing afhankelijk van gemeten glucosewaarden.
Daarnaast is het advies bij kwetsbare patiënten of patiënten met comorbiditeit (zoals hartfalen, chronische nierschade) met (een verhoogd risico op) dehydratie is om te overwegen de inname van RAS-remmers en aldosteronantagonisten tijdelijk te halveren, vanwege risico op acute nierinsufficiëntie en elektrolytstoornissen. Om dezelfde reden geldt voor deze groep en omstandigheden dat bij diuretica wordt geadviseerd om de inname tijdelijk te staken en in geval van hartfalen om de lisdiuretica tijdelijk te halveren. Bij andere antihypertensiva dient tijdelijk halveren of staken te worden overwogen. NSAID's dienen (zo mogelijk definitief) te worden gestaakt. Zie ook de NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2, tabel h12.

- Diarree
  Tijdens diarree is de darmpassage versneld en worden voedingsstoffen en vocht niet of minder opgenomen. Indien er risico ontstaat op dehydratie is Oral Rehydration Salts (ORS) een goede oplossing om te corrigeren voor het verlies van water en elektrolyten. Het gebruik van ORS bij diabetes mellitus is geen probleem, aangezien een portie ORS slechts 6 tot 8 gram glucose levert, wat evenveel is als een halve snee brood. Het kan juist wenselijk zijn voor een patiënt met diabetes die minder eet dan gebruikelijk [Havinga-Kosters 2010]. Metformine geeft zeer vaak (> 10%) bij aanvang van de therapie diarree als bijwerking. Deze bijwerking kan worden verminderd door de dosering langzaam op te bouwen, en is meestal van voorbijgaande aard [23]. Het is van belang om patiënten hierop te wijzen. Bij aanhoudende diarree is extra controle van de bloedglucose aangewezen, met name bij insulinegebruikers [NHG Diarree 2014] [NHG DM2 2021].

- Diabetes en ontregeling bij koortsende aandoeningen en verlies van eetlust
  Bij koortsende aandoeningen is het belangrijk de onderliggende oorzaak te achterhalen, zoals een bacteriële infectie, blaasontsteking, pneumonie of een virale infectie. Er kan bij koorts namelijk zeer snel een hyperglykemische ontregeling optreden. Tevens hebben mensen soms geen eetlust meer, zoals bij griep en infecties. Het is onjuist om bij niet of minder eten geen insuline te spuiten. Door de meeste infecties (ook virale) stijgt de bloedglucosespiegel en daarmee de insulinebehoefte.
  Behalve hyperglykemische ontregeling kunnen ook situaties ontstaan met een (dreigend) te lage glucosespiegel. Daarom wordt geadviseerd om in dit soort situaties regelmatig de bloedglucosespiegel te meten (iedere 2 tot 3 uur) en zo nodig te handelen met behulp van de 2-4-6-regel [NHG DM2 2021].

- 2-4-6-regel
  Bij hyperglykemie kan bij mensen (> 60 kg) extra kort/snelwerkende insuline worden bijgespoten volgens de 2-4-6-regel:
  **(2):** iedere 2 uur bloedglucose meten en extra insuline geven totdat waarde < 15 mmol/l is;
  **(4):** bij bloedglucose 15-20 mmol/l ► 4 IE insuline extra;
  **(6):** bij bloedglucose > 20 mmol/l ► 6 IE insuline extra.
  Ga bij een bloedglucose < 15 mmol/l nog iedere 2 tot 4 uur door met zelfcontrole tot een stabiele (bijna) normoglykemische situatie is bereikt [Houweling 2002] [Verhoeven 2013] [NHG DM2 2021].

- Beleid bij braken
  Voor insulinegebruikers geldt dat bij braken altijd een arts moet worden gebeld, onafhankelijk van de hoogte van de bloedglucose, omdat braken een uiting van diabetische ketoacidose kan zijn. Doordat er bij braken en misselijkheid snel een vochttekort optreedt, is er tevens een groot risico op metabole ontregeling in de vorm van een coma. Indien een insulinegebruiker meer dan 3-4 uur braakt en niets binnenhoudt, wordt vaak besloten om deze persoon op te nemen. Indien de insulinegebruiker korter dan 2-3 uur braakt, adviseert de arts vaak een anti-emeticum te gebruiken, voortdurend kleine hoeveelheden te drinken en eventueel insuline bij te spuiten via de 2-4-6-regel. Bij verbetering binnen 2-3 uur wordt vochtinname en bloedglucosecontrole nog 24 uur voortgezet. Indien binnen 2-3 uur geen verbetering optreedt, is ziekenhuisopname vaak geïndiceerd [Houweling 2013] [Verhoeven 2013].

- Diabetes en lage luchtweginfecties
  Mensen met diabetes hebben een verhoogd risico op lage luchtweginfecties. Ongeveer 1 op de 7 mensen ouder dan 65 jaar met diabetes komt na de diagnose van een lage luchtweginfectie in het ziekenhuis terecht, of sterft binnen 30 dagen. Een twee keer zo hoge kans als in de totale populatie van ouderen. De voorspellende factoren voor een gecompliceerd beloop van deze lage luchtweginfecties bij diabetespatiënten zijn: leeftijd vanaf 80 jaar, hartfalen, één of meer ziekenhuisopnames in het afgelopen jaar, gebruik van antibiotica in de afgelopen maand, gebruik van diabetesmedicatie, gebruik van prednison en de diagnose exacerbatie COPD of longontsteking. Hoe meer factoren van toepassing zijn, hoe groter de kans op een gecompliceerd beloop [Venmans 2008].

**Conclusies**

- Alle aandoeningen die gepaard gaan met koorts, braken of diarree, kunnen een ontregeling van de bloedglucose geven (te hoog of te laag).
- Insulinegebruikers die braken, moeten direct contact opnemen met een arts, omdat dit een uiting kan zijn van diabetische ketoacidose.
- Bij dreigende dehydratie dient het gebruik van metformine, diuretica, RAS- en/of SGLT-2-remmers tijdelijk te worden aangepast bij risicogroepen (staken of dosishalvering, zie hierboven).
- Mensen met diabetes hebben een verhoogd risico op lage luchtweginfecties.

## 58. Vastenperiode bij diabetes

Individuen kunnen om de meest uiteenlopende redenen vasten, vanwege religieuze of andere overwegingen. Nederland telt ruim 900.000 moslims; de meeste daarvan nemen deel aan de jaarlijkse vastenmaand ramadan. Uit de EPIDIAR-studie (Epidemiology of Diabetes and Ramadan) blijkt dat 79% van de mensen die moslim zijn en DM2 hebben, meedoet aan de ramadan [Salti 2004]. De Nederlandse Diabetes Federatie heeft een digitale toolbox over diabetes en ramadan uitgebracht met aandachtspunten die voor, tijdens en na de ramadan kunnen worden besproken met de patiënt (zie https://diabetesfederatie.nl/ndf-toolkit-persoonsgerichte-diabeteszorg/diabetes-en-ramadan).

- Ramadan
  De ramadan is de negende maand van de Islamitische kalender en duurt 29 tot 30 dagen. Aangezien het islamitische jaar gemiddeld 354 dagen duurt, valt de ramadan niet steeds in hetzelfde seizoen, maar verplaatst jaarlijks met 11 dagen terug in de tijd. Het vasten (niet eten en drinken) begint bij het aanbreken van de dageraad en eindigt met het ondergaan van de zon. Over het algemeen worden dagelijks twee maaltijden genuttigd: voor zonsopgang (Sahur) en na zonsondergang (Iftar). Chronisch zieken, zoals mensen met diabetes, hoeven niet deel te nemen aan de ramadan, maar kiezen er vaak voor dit wel te doen. Het vasten wordt afgesloten met het Suikerfeest, dat drie dagen duurt en waarbij veel en koolhydraatrijk wordt gegeten [NDF ramadan] [Ahdi 2008].

- Ontregeling van de bloedsuiker tijdens de ramadan
  De bloedsuikerinstelling kan ontregeld raken doordat men tijdens de ramadan op andere tijdstippen opstaat en eet en drinkt dan gebruikelijk. En doordat het aantal maaltijden, de hoeveelheid calorieën en koolhydraten, en de lichamelijke activiteit kunnen verschillen.

Het gebruik van medicatie tijdens de periode van zonsopgang tot zonsondergang wordt meestal gezien als het verbreken van het vasten. Dat leidt ertoe dat sommige moslims tijdens de ramadan stoppen met hun medicatie, of de inname ervan verschuiven naar de avond en/of nacht. Dit kan bij mensen met diabetes gezondheidsgevaar opleveren, zoals hypo- en hyperglykemie, dehydratie en diabetische ketoacidose.

Uit de EPIDIAR-studie blijkt dat het risico op hyper- en hypoglykemie is verhoogd tijdens de ramadan (n=12.914, 13 landen). Tijdens deze studie werd waargenomen dat het risico op hypoglykemie tijdens de ramadan toenam met een factor 4,5 bij DM1 en met een factor 7,5 bij DM2. Het risico op ernstige hyperglykemische gebeurtenissen nam bij DM2 toe met een factor 5. De verklaring hiervoor wordt gezocht in de aanzienlijke afname van het gebruik van orale medicatie tijdens de vastenperiode, aangezien deze toename het meest voorkwam bij patiënten die rapporteerden tijdens de ramadan meer voedsel en suiker te consumeren. Een verhoogd risico op ketoacidose werd gezien bij patiënten met DM1, met name als tijdens de vastenperiode de diabetes slecht was gereguleerd. De beperking van de vochtinname tijdens te ramadan resulteerde in een verhoogd risico op dehydratie. Patiënten met autonome neuropathie bleken meer last te hebben van orthostatische hypotensie, wat resulteerde in syncope, vallen en fracturen [Salti 2004].

### Risicocategorieën voor hypoglykemie tijdens vasten

Het is van belang per individuele diabetespatiënt het risico op ontregeling [47] tijdens het vasten in te schatten. Hiervoor kan de volgende indeling worden gebruikt [Al-Arouj 2010]:

- Laag risico: goed gecontroleerde DM2 behandeld met leefstijl, metformine, acarbose, DPP-4-remmers, GLP-1-agonisten, SGLT-2-remmer of pioglitazon bij overigens gezonde patiënten.
- Matig risico: goed gecontroleerde DM2 behandeld met kortwerkende insuline secretagogen
- Hoog risico:
  - matige hyperglykemie
  - nierinsufficiëntie
  - macrovasculaire complicaties
  - behandeling met insuline of (langwerkende) sulfonylureumderivaten, met name alleenwonenden
  - comorbiditeiten die additionele risico's veroorzaken
  - hoge leeftijd met slechte gezondheid
  - behandeling met middelen die de mentale toestand beïnvloeden
- Zeer hoog risico:
  - geschiedenis van terugkerende hypoglykemie of ernstige hypoglykemie (3 maanden voorafgaand aan vastenperiode)
  - hypoglykemie unawareness (niet bewust zijn van hypoglykemie)
  - voortdurend slechte glykemische controle
  - ketoacidose in de 3 maanden voorafgaand aan vastenperiode
  - diabetes type 1
  - acute ziekte
  - hyperglykemisch coma in de 3 maanden voorafgaand aan vastenperiode
  - zware fysieke arbeid
  - zwangerschap
  - chronische dialyse

- Begeleiding voor, tijdens en na de ramadan
  In principe moet vasten worden afgeraden, met name aan mensen met hoog tot zeer hoog risico op ontregeling tijdens de ramadan (zie hierboven de risicocategorieën) [Al Arouj 2010] [Hassanein 2010] [NDF ramadan]. De NDF heeft een factsheet ontworpen waarmee een risico-inschatting kan worden gemaakt, met daarbij een praktisch advies. Zie hiervoor https://diabetesfederatie.nl/images/NDF-Toolkit/2022_diabetes-en-ramadan_Factsheet_risicoinschatting.pdf. Deze toolkit bevat tevens wachtkamerposters in het Nederlands, Turks en Arabisch en ingesproken PowerPoint-presentaties over de ramadan in het Marokkaans-Arabisch, Riffijns en Turks. Voor de behandelaars is in de toolkit een handzame brochure met adviezen samengesteld.

  Het is belangrijk dat de behandelaar, ruim voor de start van de ramadan, zelf het initiatief neemt om het onderwerp ramadan en diabetes bespreekbaar te maken. Veel mensen gaan er namelijk vanuit dat zij zonder problemen kunnen vasten als de behandelaar dit niet aan de orde stelt. Mensen die deelnemen aan de ramadan dienen goed geïnformeerd te zijn over de consequenties van het vasten. Indien de behandelaar achterhaalt waarom iemand mee wil doen aan de ramadan, kan er een dialoog op gang komen. Het betrekken van familieleden bij de besluitvorming kan hierbij ondersteuning bieden.
  Daarbij dient misvatting over prikken van bloedglucose te worden weggenomen. Het bloedprikken verbreekt het vasten niet. Ook indien diabetespatiënten niet meedoen met de ramadan kan het dagritme veranderen, omdat men wel vaak meedoet met het gebed en eet als de rest van het gezin eet. Voor deze groep diabetespatiënten is eveneens een passend advies nodig [Hassanein 2010] [NDF ramadan].

  Aanpassing bloedsuikerverlagende medicatie
  Indien mensen met diabetes een weloverwogen keuze maken om te proberen te vasten dan is voorlichting, medicatie-aanpassing en zo nodig glucosemonitoring (bij indicatie eventueel continue of flash glucosemonitoring) de hoeksteen van de begeleiding. De eerste 4 dagen van het vasten zijn erg belangrijk, omdat men dan informatie krijgt over hoe het lichaam reageert op vasten (door middel van glucosedagcurves en het eventuele optreden van hypoglykemieën).

  Een 5-punts-dagcurve tijdens de ramadan bestaat uit bloedglucosemeting voor het ontbijt vroeg in de ochtend, 2 uur na het ontbijt, bij het middaggebed, voor het avondeten (= verbreken vasten) en voor het slapen gaan. In de regel wordt geadviseerd deze dagcurves in de eerste vier dagen tweemaal te bepalen, na de eerste vastenweek eenmaal per week en ten slotte een reguliere dagcurve circa drie dagen na het Suikerfeest. Bij ontregeling van de bloedsuikers kunnen vaker dagcurves worden geprikt. Aan de hand van de dagcurves kan de behandelaar beoordelen of het – aangepaste – medicatiebeleid gehandhaafd kan blijven of moet worden aangepast. Glucosecurves gemeten via continue of flash glucosemonitoring geven een beter inzicht in de regulatie dan punt-curves, maar hoge of lage glucosewaarden dienen te worden gecontroleerd middels een vingerprik. Bij een zeer lage bloedsuiker (< 4 mmol/l) dient het vasten te worden onderbroken, omdat er dan een reëel risico van een hypoglykemie is. Vaak kan na de ramadan het oude medicatieschema worden hervat [Al-Arouj 2010] [NDF ramadan].

  Het VUmc, de Nederlands Diabetes Federatie en de Jan van Ooijenstichting hebben gezamenlijk medicatie advieskaarten voor DM1 en DM2 opgesteld die kunnen worden gehanteerd tijdens de vastenperiode (zie ook https://diabetesfederatie.nl/ndf-toolkit-persoonsgerichte-diabeteszorg/diabetes-en-ramadan). Tabellen 8 en 9 zijn op de DM2-advieskaart gebaseerd.

## Tabel 8: Dosisaanpassing orale bloedglucoseverlagende medicatie tijdens de ramadan

| Middel | Voor de ramadan | Tijdens de ramadan | Opmerking |
|---|---|---|---|
| Acarbose | Maaltijdgebonden | Maaltijdgebonden | Kans op maagdarmklachten bij koolhydraatrijke maaltijd |
| Canagliflozine | Ochtend | Gebruikelijke dosis bij avondmaaltijd | Risico op dehydratie bij hyperglycaemie |
| Dapagliflozine | Ochtend | Gebruikelijke dosis bij avondmaaltijd | Risico op dehydratie bij hyperglycaemie |
| Empagliflozine | Ochtend | Gebruikelijke dosis bij avondmaaltijd | Risico op dehydratie bij hyperglycaemie |
| Glibenclamide | Ochtend<br>Avond | Ochtendmaaltijd: halve dosis<br>Avondmaaltijd*: gebruikelijke dosis | Let op: hoger risico op hypoglykemieën dan bij andere sulfonylureumderivaten. Bij hypo's dosis aanpassen of omzetten naar korterwerkend SUD (zoals gliclazide of tolbutamide) |
| Gliclazide 80 mg | Ochtend<br>Middag<br>Avond | Ochtendmaaltijd: halve dosis<br>Middag: geen<br>Avondmaaltijd*: gebruikelijke dosis | Bij hypo's dosis aanpassen |
| Glimepiride<br>Gliclazide 30 of 60 mg (MR) | Ochtend | Inname verplaatsen naar de avondmaaltijd*: gebruikelijke dosis | Glimepiride: Bij hypo's dosis aanpassen. Bij strakke instelling minder de dosis, bij 3 mg of hoger, met 1 mg<br>Gliclazide 30: Bij strakke instelling of hypo's omzetten op kortwerkende gliclazide 80 mg (het bloedsuikerverlagend effect van 1 tablet 30mg is vergelijkbaar met 1 tablet van 80mg). Zie ook [24] |
| Linagliptine | Ochtend | Inname verplaatsen naar de avond* (bij het verbreken van het vasten): gebruikelijke dosis | |
| Metformine | Ochtend (bv. 500 mg)<br>Middag (bv. 500 mg)<br>Avond (bv. 500 mg) | Ochtend: 500 mg<br>Middag: geen<br>Avond*: 500, 850 of 1000 mg | Bij 3dd inname omzetten naar 2dd (= ochtend en avond). De middagdosis kan dan worden weggelaten of verplaatst naar de avond.<br><br>Eventueel kan de ochtenddosis worden verlaagd naar 500 mg. Bijvoorbeeld bij 2x 1000 mg: eventueel ochtend 500 mg en avond 1000 mg geven |
| Metformine met vertraagde afgifte | Avond | Avond | |
| Pioglitazon | Ochtend | Avondmaaltijd*: gebruikelijke dosis | |
| Repaglinide | Maaltijdgebonden | Maaltijdgebonden | Bij hypo's dosis aanpassen |
| Saxagliptine /Sitagliptine | Ochtend | Inname verplaatsen naar de avond* (bij het verbreken van het vasten): gebruikelijke dosis | |
| Tolbutamide | Ochtend<br>Middag<br>Avond | Ochtendmaaltijd: dosis halveren<br>Middag: geen<br>Avondmaaltijd: gebruikelijke dosis | Bij hypo's dosis aanpassen |
| Vildagliptine** | Ochtend<br>Avond | Ochtendmaaltijd: gebruikelijke dosis<br>Avond* (bij het verbreken van het vasten): gebruikelijke dosis | |

* *Avond = bij het verbreken van het vasten.*

** *Bij nierfunctiestoornissen overwegen de ochtenddosis weg te laten; de reden voor (de dosis bij de) avondtoediening is omdat de kool hydratenintake bij het verbreken van het vasten ('s avonds) veelal hoger is dan in de ochtend.*

### Tabel 9: Dosisaanpassing insuline en GLP-1-agonisten tijdens ramadan

| Soort insuline | Voor de Ramadan | Tijdens de Ramadan | Opmerking |
|---|---|---|---|
| (Middel) Langwerkend *<br><br>Combinatie preparaat insuline-GLP-1 agonist** | Bij het ontbijt, de avondmaaltijd of voor het slapen gaan | Bij de avondmaaltijd of voor het slapen gaan | Alert zijn op hypo's. Bij hypo's eventueel de dosering verminderen. |
| Mix-insuline *** | Ochtend: mixinsuline<br>Avond: mixinsuline | Ochtend: vervangen door (ultra) kortwerkende insuline, 30% van mixdosis (bij dezelfde koolhydraten intake)<br>Avond: mixinsuline bij het verbreken van het vasten | Alert zijn op hypo's.<br>Op geleide van de bloedglucoses eventueel de mixverhouding aanpassen of dosis kortwerkende insuline verhogen of verlagen |
| (Ultra) kortwerkend **** | Ontbijt: (ultra) kortwerkende<br>Lunch: (ultra) kortwerkende<br>Avondmaal: (ultra) kortwerkende | Ontbijt: (ultra)kortwerkende<br>Lunch: geen<br>Avondmaal: (ultra)kortwerkende | Alert zijn op hypo's.<br>Op geleide van de bloedglucoses de insulinedosering aanpassen |
| Pomptherapie | Basale stand, maaltijd bolus (ochtend- en avondmaaltijd) | | |
| Dulaglutide | 1 x per week | 1 x per week | Nog geen advies geformuleerd, maar – conform de overige adviezen – lijkt toediening 1 x per week voor de hand liggend |
| Liraglutide | 1 x per dag | 1 x per dag | |
| Lixisenatide | 1 x per dag | 1 x per dag | |
| Semaglutide injectie | 1 x per week | 1 x per week | |
| Semaglutide oraal | 1 x per dag | 1 x per dag | Let op: inname op nuchtere maag met beperkte hoeveelheid vloeistof |

* *(Middel)langwerkend = insuline NPH, insuline detemir, insuline glargine, insuline degludec (verlengde werkingsduur)*
** *Combinatiepreparaat van insuline/GLP-1: glargine/lixisenatide en degludec/liraglutide*
*** *Mixinsuline = 30/70, 15/85, 25/75, 50/50, 70/30, 70% degludec/30% insuline aspart*
*** *Kortwerkend = Humuline regular, Insuman Rapid. Ultrakortwerkend = Insuline aspart, lispro, glulisine*
*NB: Reden voor avondtoediening is omdat de koolhydraten-intake bij het verbreken van het vasten ('s avonds) hoger is dan in de ochtend.*

## Conclusies

- Er is voor diabetespatiënten een grote kans op ontregeling van de bloedsuiker tijdens een vastenperiode (zoals de ramadan).
- Dit risico moet per individuele diabetespatiënt worden ingeschat worden.
- Indien een diabetespatiënt besluit deel te nemen aan de vastenperiode, is begeleiding en advies op maat aangewezen: voor, tijdens en na deze periode.
- Er is veel informatiemateriaal beschikbaar over de behandeling en begeleiding van diabetes tijdens de ramadan.

## 59. Reizen

Reizen heeft een directe invloed op het bloedglucosegehalte, of het nu een verre of korte reis is. De vakantiestress, de extra inspanning of juist ontspanning, andere slaap-, drink- en eetgewoontes, ander klimaat, reizen door tijdzones en jetlag, kunnen hiervan de oorzaak zijn. Bij warm weer is de huid beter doorbloed en wordt insuline sneller opgenomen. Reizigers met diabetes zijn gevoeliger voor huidinfecties, die ook nog een ernstiger kunnen verlopen.

De apotheker kan diabetespatiënten helpen bij een tijdige voorbereiding van de reis, door de punten van onderstaande checklist samen na te lopen [KB 2023] [Winap 2011]:

- Tijdig (= minstens 2 maanden van tevoren) benodigde vaccinaties navragen bij huisarts of GGD;
- In geval van een vliegreis tijdig informeren welke zaken met handbagage mogen worden vervoerd;
- Actueel medicatieoverzicht (reisdocument/-paspoort) waarop alle medicatie met generieke namen, dosering, contra-indicaties en intoleranties staan vermeld, in meerdere talen. Verder is het bij insulines verstandig om, naast een medicijnpaspoort, een ingevulde doktersverklaring mee te nemen voor de douane;
- Voldoende geneesmiddelen voor de hele vakantie en een reservevoorraad, bij voorkeur in originele verpakking om verwarring bij douane te voorkomen;
- Verklaring spuiten en naalden van de arts;
- Glucagon (eventueel) en extra koolhydraten, zoals druivensuiker/suikerklontjes;
- Extra kort/snelwerkend insuline bij reizen door tijdzones (zie hieronder) bij insulinegebruik;
- Extra recepten van receptgeneesmiddelen;
- Belangrijke zelfzorgproducten, zoals middelen tegen reisziektes, ORS, loperamide, paracetamol, wondverzorging;
- Profylactisch antibiotica voor insulinegebruikers in geval van reizigersdiarree [Brühl 2007] en informatie/ folder over hygiënische adviezen ter preventie en behandeling van reizigersdiarree. Bij diabetespatiënten die geen insuline gebruiken, geldt dit alleen bij reizen onder primitieve omstandigheden zonder toegang tot medische zorg;
- De uiterste houdbaarheid van de medicatie controleren;
- Lancetpen met voldoende lancetten;
- Bloedglucosemeter en voldoende teststrips en reservebatterij;
- Extra insulinepen bij insulinegebruik;
- Let op: in het buitenland wordt de bloedglucose vaak uitgedrukt in mg/dl terwijl in Nederland de bloedglucosewaarden uitgedrukt worden in mmol/l (omrekenfactor: 18 x waarde in mmol/l = waarde in mg/dl);
- Let op: in het buitenland is insuline vaak in andere concentratie verkrijgbaar (bijvoorbeeld 40 IE/ml) dan in Nederland (100IE/ml, 200IE/ml of 300 IE/ml);
- Reisgenoten instrueren wat zij kunnen doen bij een hypoglykemie;
- Alcoholdoekjes voor het schoonmaken van de injectieplaats;
- Koeltasje of speciaal reisetui voor bewaren van insuline en teststrookjes in warme landen. Let er hierbij op dat de insuline niet tegen de koelelementen aankomt om bevriezing te voorkomen. Neem geneesmiddelen (in ieder geval insuline) zoveel mogelijk mee in de handbagage in verband met de kans op bevriezing in bagageruimte van het vliegtuig, en verlies van koffer bij aankomst.

Verdeel indien mogelijk ook wat over de handbagage van reisgenoten. Informeer van tevoren bij de luchtvaartmaatschappij of het mogelijk is om tijdens de vlucht gebruik te maken van een koelkast (zie ook [50]);
- Tijdens de wintersport kan de insuline voor de betreffende dag dicht op het lichaam worden bewaard om te voorkomen dat de insuline bevriest en daardoor de werkzaamheid verliest (zie ook [50]);
- Een diabetesidentificatiekaart "ik heb diabetes" (verkrijgbaar in verschillende talen bij de DVN) en/of SOS-hanger of armband;
- Telefoonnummer van arts/diabetesverpleegkundige/praktijkondersteuner en apotheek.
  Via de website www.knmp.nl/opreis is publieksmateriaal verkrijgbaar en via de site www.apotheek.nl/opreis is gedetailleerde informatie beschikbaar (voor patiënten en zorgverleners) om goed voorbereid op reis te gaan.

- Tijdzones
  Reizen door tijdzones vergroot het risico op ontregeling van de glykemische instelling voor insulinegebruikers. Bij reizen naar het westen heeft de reisdag meer dan 24 uur en is er extra insuline nodig. Bij reizen naar het oosten heeft de reisdag minder dan 24 uur en is er dus minder insuline nodig. Om de kans op hypoglykemieën te verkleinen, worden tijdens de reisdag vaak niet te lage bloedglucosewaarden nagestreefd: tot 15 mmol/l is acceptabel. Tevens blijkt het verstandig om eten mee te menen voor onderweg, om niet te afhankelijk te zijn van het tijdstip waarop het eten wordt geserveerd en van de hoeveelheid energie die de maaltijden bevatten. De droge lucht in het vliegtuig in combinatie met minder beweging kan leiden tot hogere bloedsuikers: zorg voor voldoende vochtinname tijdens de vlucht.

  De reistijd kan worden overbrugd met snel/kortwerkende insuline voor de maaltijden (4-6 eenheden) en zo nodig te herhalen na de maaltijden (middels 2-4-6 regel, zie [58]). Tijdens de vlucht moet iedere 2 tot 3 uur de glucosespiegel worden gemeten. Tot aan het vertrek kan het gebruikelijke insulineschema worden gevolgd en bij aankomst kan dit schema worden hervat, na aanpassing (van horloge) aan de tijd van het land [Houweling 2013, Verhoeven 2013]. Gebruik na thuiskomst bij voorkeur geen insulines die mee zijn geweest op reis, met name als er twijfel is over de bewaartemperatuur tijdens de vakantie. Bij uiterlijke veranderingen is de insuline altijd onbruikbaar geworden [Winap 2011] (zie ook [50]).

**Conclusies**
- Reizen heeft een directe invloed op de bloedglucoseregulatie.
- Aan de hand van een checklist kan de diabetespatiënt goed voorbereid op reis gaan.
- Bij reizen door tijdzones kunnen insulinegebruikers de reistijd overbruggen met snel/kortwerkende insulines.

## 60. Bariatrische chirurgie

Bariatrie is een tak van de geneeskunde die zich bezighoudt met de medische behandeling van overgewicht. Indien er een operatie aan te pas komt, spreekt men van bariatrische chirurgie. Bariatrische chirurgie is een mogelijke behandeling voor diabetespatiënten met (morbide) obesitas. Een patiënt kan in aanmerking komen voor bariatrische chirurgie indien de BMI ≥ 35 kg/m2 is, én de gangbare niet-chirurgische behandelingen niet hebben geresulteerd in blijvend gewichtsverlies of -behoud.

Grofweg kunnen de bariatrische operaties worden ingedeeld in ingrepen die de voedselinname beperken (zoals een maagband of maagverkleining), ingrepen die de absorptie uit de darm verminderen (zoals een biliopancreatische omleiding), en een combinatie van deze ingrepen (zoals de gastric bypass = GBP) [KD M&B 2022] [NHG obesitas 2010].

### Effecten op bloedglucose en gewicht

Bij obese diabetespatiënten verbetert bariatrische chirurgie de glucosecontrole en geeft aanzienlijk gewichtsverlies. De insulinebehoefte neemt onmiddellijk na de bariatrische operatie sterk af bij mensen met DM2: hierdoor neemt het risico op hypoglykemieën toe. In de week na de operatie wordt beoordeeld of en in welke doseringen de bloedglucoseverlagende medicatie moet worden hervat. Gedurende de eerste maanden na een bariatrische operatie is intensieve begeleiding door een ervaren diabetesteam gewenst [KD M&B 2022] [NHG DM2 2021].

In een meta-analyse (147 RCT's, observationele onderzoeken en case-series, mediane follow-up 36 maanden) leidde chirurgie tot het verdwijnen of verbeteren van DM2 bij 64 tot 100% van de patiënten [Maggard 2005]. Een Cochrane-review (23 RCT's en 3 prospectieve cohortonderzoeken) vergeleek chirurgische met niet-chirurgische behandeling en diverse chirurgische technieken onderling. Het merendeel van de patiënten was vrouw (30 tot 48 jaar, BMI 39 tot 52 kg/m2). De prevalentie van diabetes en hypertensie nam af [Colquitt 2009].

Een meta-analyse van 21 prospectieve (3 RCT's) en 12 retrospectieve studies (n=1.375) vergeleek de effectiviteit van maagverkleinende ingrepen (gastric sleeve = GS) met GBP-ingrepen bij diabetespatiënten (DM2). Er bleek geen significant verschil in diabetes remissie (=HbA1c < 48 mmol/mol) of gewichtsverlies te zijn tussen de beide ingrepen. Zowel GBP als GS resulteerden na 3 maanden in een remissie van DM2 van 67% resp. 56%, met een additionele toename na 12 maanden (76% resp. 68%), en na 36 maanden (81% resp. 80%). Ten aanzien van gewichtsverlies resulteerden GBP en GS na 3 maanden in een afname van het BMI met 45,9% resp. 25,9%, en na 12 maanden in een afname van 72,5% resp. 66,7%. De onderzoekers concludeerden dat er langerdurende RCT's nodig zijn die GBP en GS vergelijken om de relatieve voordelen te evalueren [Yip 2013].
Een andere meta-analyse (3 RCT's) vergeleek bij diabetespatiënten (DM2) de effecten van bariatrische chirurgie (n=170) met medicamenteuze behandeling (n=100). In vergelijking met medicamenteuze behandeling verlaagde bariatrische chirurgie significant de HbA1c-spiegels, gewicht, triglyceriden en de dosering van bloedsuiker-, bloeddruk- en lipidenverlagende medicatie [Guo 2013]. In een 3 jaar durend onderzoek bij 150 obese diabetespatiënten (68% vrouwen, gem. 48 +/- 8 jaar, gem. uitgangs-HbA1c 78 mmol/mol) zijn vergelijkbare resultaten gevonden. Het primaire eindpunt (= HbA1c < 42 mmol/mol) werd door slechts 5% van de deelnemers gehaald die alleen intensieve medicamenteuze behandeling kregen, versus 38% in de GBP-groep en 24% in de GS-groep. In de medicamenteuze groep was het gewichtsverlies 4,2 +/- 8,3%, in de GBP-groep 24,5 +/- 9,1% en in de GS-groep 21,1 +/- 8,9% [Schauer 2014].

Het effect van bariatrische chirurgie lijkt te verschillen tussen etnische groeperingen. In een meta-analyse werd gevonden dat 1 tot 2 jaar na bariatrische chirurgie bij Kaukasiërs vergeleken met Afrikaanse-Amerikanen een sterkere gewichtsreductie werd gehaald (percentage overtollig gewichtsverlies): -8,36 (95%-BI -10,79- -5,93) [Admiraal 2012].

In veel gevallen worden bariatrische ingrepen toegepast bij mensen met een BMI boven de 35. Er zijn aanwijzingen dat ook bij diabetespatiënten met BMI < 35 kg/m2 bariatrische chirurgie een gunstig effect heeft op de glucose homeostase. Gewichtsvermindering lijkt niet de enige determinant voor verbetering van de glykemische controle na chirurgie [Ahn 2010]. Na bariatrische chirurgie stijgen de postprandiale plasmaconcentraties van 'glucagon-like' peptide-1 (GLP-1) en glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) 3- tot 5-voudig. De verbetering van de insulinerespons na bariatrische chirurgie werd niet in dezelfde mate gezien na gewichtsvermindering na dieettherapie [Laferrere 2011]. Een systematische review (3 RCT's, n=290) heeft onderzocht of bariatrie ook zinvol is bij diabetespatiënten met een BMI van 30 tot 35, in vergelijking met niet-chirurgische behandeling. De conclusie was dat op korte termijn (1 tot 2 jaar na de ingreep) bariatrie resulteert in meer gewichtsverlies en betere glucosewaarden. Er zijn echter nog geen lange-termijn-uitkomsten bekend van de effecten van bariatrische chirurgie op diabetes, glucosecontrole, of micro- en macrovasculaire uitkomsten [Maggard 2013].

### Dumpingsyndroom

Na bariatrische chirurgie kunnen patiënten binnen 1 uur na een maaltijd last krijgen van onder andere duizeligheid, transpiratie, hartkloppingen en hypotensie (= het vroege dumpingsyndroom). Door een snelle maagontlediging komt het voedsel te snel in de darmen terecht. Hierdoor wordt vocht uit de omliggende bloedvaten onttrokken, wat leidt tot een daling van de bloeddruk en bovengenoemde symptomen. Het late dumpingsyndroom, 1 tot 3 uur na een maaltijd, komt minder vaak voor en wordt veroorzaakt door een overschot aan insuline. Door een te snelle maagontlediging zijn de productie van insuline en de stijging van de bloedglucosespiegel niet goed op elkaar afgestemd. De symptomen hiervan lijken eveneens op die van een hypoglykemie, zoals vermoeidheid, trillen en zweten. Naast niet-medicamenteuze adviezen wordt soms acarbose geprobeerd bij dumpingsyndroom [NHG Obesitas 2010] [KD M&B 2022].

### Gevolgen voor farmacotherapie

Bariatrische chirurgie kan de prevalentie van comorbiditeit verminderen, waardoor het gebruik van onder andere bloedglucoseverlagende middelen en cardiovasculaire middelen kan dalen. Er zijn echter levenslang grote gevolgen van deze ingrepen. Behandelaren dienen zich bewust te zijn dat de opname en werking van medicatie (zoals bijvoorbeeld orale anticonceptie en antibiotica) bij patiënten die een biliopancreatische omleiding of een gastric by-pass hebben ondergaan, anders kan zijn dan verwacht. Door de afgenomen grootte van de maag zijn patiënten gevoeliger voor bijwerkingen van bepaalde geneesmiddelen. Vanwege de omleiding van de dunne darm bij deze ingrepen, is er minder mogelijkheid tot opname van medicatie, vitamines en mineralen. Dit kan op de lange termijn leiden tot deficiënties van onder andere ijzer, calcium, vitamines B en D. Er kan aanvullende medicatie of suppletie nodig zijn. Per patiënt zal moeten worden nagegaan welke geneesmiddelen nog nodig zijn en welke medicijnen qua dosering of formulering moeten worden aangepast op geleide van effect en bijwerkingen [KD M&B 2022, Yska 2013, NHG Obesitas 2010].

### Conclusies

- Bariatrische chirurgie geeft op korte termijn (< 3 jaar na de ingreep) een aanzienlijke afname van het gewicht en het HbA1c bij – obese – diabetespatiënten.
- Het gebruik van bloedglucoseverlagende en cardiovasculaire middelen kan vaak worden verminderd na een bariatrische ingreep.

- Houd bij patiënten die een biliopancreatische omleiding of een gastric by-pass hebben gehad, rekening met mogelijk verminderde opname en werking van geneesmiddelen.

## 61. SGLT-2-remmers

Canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine en ertugliflozine behoren tot de SGLT-2-remmers: ze remmen selectief de natrium/glucose-cotransporter 2 (SGLT-2) in de proximale niertubuli. SGLT-2 is een receptor die verantwoordelijk is voor reabsorptie van glucose uit het glomerulaire filtraat. Door remming van de renale glucoseabsorptie vindt excretie van glucose via de urine plaats, en daalt de glucose in het bloed. De hoeveelheid glucose die de nier onder invloed van SGLT-2-remming uitscheidt, is afhankelijk van de glucoseconcentratie in het bloed en van de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR). En onafhankelijk van de bètacelfunctie en de insulinegevoeligheid. In de officiële productinformatie van dapagliflozine (10 mg/dag) wordt melding gemaakt van ongeveer 70 gram glucose die per dag wordt uitgescheiden via de urine.

SGLT-2 remmers blokkeren naast glucose ook de natriumreabsorptie in de proximale tubulus, waardoor het natriumaanbod aan de macula densa (in de distale tubulus) toeneemt. Dit veroorzaakt - via tubuloglomerulaire feedback (TGF) – vasoconstrictie van de afferente arteriolen en mogelijk (enige) vasodilatatie van de efferente arteriolen, met als gevolg afname van de intra glomerulaire druk en reductie in glomerulaire hyperfiltratie. Dit, in combinatie met osmotische diurese, leidt tot een afname van intravasculair volume, verlaagde bloeddruk en lagere voor- en nabelasting ('pre- en afterload') van het hart. Andere effecten van SGLT-2-remmers omvatten een toename van hematocriet en een afname van lichaamsgewicht. Behalve voor DM2 zijn enkele SGLT-2-remmers ook geregistreerd voor de behandeling van chronisch hartfalen en/of nierschade [FK 2023] [Fioretto 2016] [KB 2023] [Beldhuis 2022] [CBG dapag].

### Contra-indicaties

Contra-indicaties diabetes mellitus type 1. De NHG-Standaard ontraadt het voorschrijven van SGLT-2-remmers aan: kwetsbare patiënten met levensverwachting ≤ 5 jaar, bij alcoholisme, ondervoeding, intermitterend vasten, dieet met < 70 gram koolhydraten per dag, actief voetulcus (voorzichtigheid bij voetulcus in verleden), recidiverende genitale mycotische infecties en te starten bij een eGFR < 15ml/min.
Bij ernstige levercirrose (Child-Pugh klasse C) kunnen verschillende doseeradviezen gelden (zie 2.4.5 en www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl).

Overweeg de SGLT-2-remmer tijdelijk te staken bij het behandelen van pyelonefritis of urosepsis. Bij een vermoeden van Fournier-gangreen het gebruik van de SGLT-2-remmer staken en direct behandelen. Onderbreek de behandeling tijdelijk bij een ziekenhuisopname voor een grote operatieve ingreep of ernstige acute ziekte. Onderbreek de behandeling tijdelijk bij volumedepletie, totdat de depletie is gecorrigeerd. Staak de SGLT-2-remmer direct bij verdenking op een DKA, en herstart niet meer tenzij een andere duidelijke oorzaak van de DKA is gevonden [NHG DM2 2021] [FK 2023] [KB2023].

- Glykemische effectiviteit

  SGLT-2 versus placebo

  In een systematische review over de effectiviteit van canagliflozine werden 10 RCT's geïncludeerd (n=6.701).

  Uit deze review blijkt dat canagliflozine monotherapie een gemiddelde HbA1c-daling geeft van 11 mmol/mol (-1,08%, 95% BI: -1,25 tot – 0,90%) in vergelijking met placebo [Yang 2014]. De effectiviteit van dapagliflozine therapie is onderzocht in een systematische review en meta-analyse van RCT's. Er werden 10 RCT's geïncludeerd met DM2-patiënten, die werden behandeld met dapagliflozine en HbA1c als uitkomst hadden. Uit de resultaten komt naar voren dat behandeling met dapagliflozine wordt geassocieerd met een gemiddelde HbA1c-daling van 6 mmol/mol (-0,53%; 95% BI: -0,58 tot -0,47%, p < 0,00001) [Zhang 2014b]. Uit een RCT onder 274 DM2-patiënten blijkt dat deze HbA1c-daling ook na langere tijd (102 weken) monotherapie met dapagliflozine (5 of 10 mg/dag) aanwezig is [Baily 2014c].

  In een 12 weken durende trial onder 547 diabetespatiënten gaf monotherapie met empagliflozine 5 of 10 mg/dag een HbA1c-daling van circa 9 mmol/mol (0,70 tot 0,72%, p < 0,001); doseringen van 25 of 50 mg/dag gaven versus placebo een HbA1c-daling van circa 10 mmol/mol (0,91 tot 0,95%, p < 0,001) [Kadowaki 2014]. In een andere RCT (n=899) gaf 10 mg resp. 25 mg empagliflozine een HbA1c-daling van 8 resp. 9 mmol/mol ten opzichte van placebo (-0,74% resp. -0,85; p < 0,0001) [Roden 2013]. Een systematische review van 10 RCT's (n=6.203) concludeert dat 10 mg resp. 25 mg empagliflozine een gemiddelde HbA1c-daling geeft van 7 mmol/mol (-0,62%, 95% BI: -0,68 tot -0,57) resp. 8 mmol/mol (-0,66%; 95% BI: -0,76 tot -0,57%) [Liakos 2014].

  SGLT-2 versus overige bloedsuikerverlagende middelen

  In drie verschillende RCT's – bij diabetespatiënten die ondanks metformine gebruik niet goed ingesteld waren – is het effect van toevoeging van SGLT-2-remmers versus sulfonylureumderivaten vergeleken. In de eerste studie was na 52 weken (n=814) behandeling met dapagliflozine (en metformine) of glipizide (en metformine) het HbA1c in beide groepen gedaald met gemiddeld 6 mmol/mol. Behandeling met dapagliflozine gaf een gewichtsafname van -3,2 kg versus gewichtstoename van +1,2 kg bij glipizide. Het aantal hypoglykemieën in de dapagliflozinegroep van 3,5% versus 40,8% in de glipizidegroep [Nauck 2011].

  In de tweede studie (52 weken, n=1.450) werden de combinaties van canagliflozine (en metformine) vergeleken met glimepiride (en metformine). De gemiddelde afnames van het HbA1c (9 mmol/mol) waren vergelijkbaar voor de glimepiridegroep en de laaggedoseerde canagliflozinegroep (100 mg/dag), en iets hoger (10 mmol/mol oftewel -0,93%, p < 0,05) in de groep van 300 mg canagliflozine per dag. Het percentage patiënten met minstens 1 episode of voorval van hypoglykemie over de periode van 52 weken was bij canagliflozine 4,9 tot 5,6%, en bij de groep behandeld met glimepiride 34,2. Canagliflozine gaf een gewichtsafname van -4,4 tot -4,2 kg, vergeleken met een gewichtstoename van +0,8kg bij glimepiridegebruik [Cefalu 2013].

  In de derde studie (n=1.549) werd toevoeging van empagliflozine versus glimepiride (aan metforminebehandeling) vergeleken. Na 104 weken bleek toevoeging van empagliflozine het HbA1c gemiddeld 1 mmol/mol (-0,11%, 95% BI: -0,19 tot -0,02) méér te verlagen dan toevoeging van glimepiride. Tevens waren er minder hypoglykemieën in de empagliflozinegroep (2%) dan in de glimepiridegroep (24%) [Ridderstråle 2014].

In een grote meta-analyse is het effect onderzocht van SGLT-2-remmers versus placebo (45 RCT's, n=11.232) en versus andere bloedsuikerverlagende middelen (metformine, SUD's, DPP-4-remmers of insuline, 13 RCT's, n=5.175). Ten opzichte van placebo gaven de SGLT-2-remmers een gemiddelde HbA1c-daling van 7 mmol/mol (-0,66%, 95% BI: -0,73 tot -0,58%), maar ten opzichte van de andere medicatie was er geen significant verschil (-0,06%, 95% BI: -0,18 tot +0,05%) [Vasilakou 2013].

### Tripeltherapie (oraal) met SGLT-2-remmers

Het effect van tripeltherapie met de verschillende SGLT-2-remmers is in diverse trials onderzocht. In een dubbelblinde RCT werd de toevoeging van dapagliflozine (10 mg/dag) en saxagliptine (5 mg/dag) aan diabetespatiënten, die slecht waren gereguleerd met metforminetherapie, vergeleken met toevoeging van alleen saxagliptine (5 mg/dag) of alleen dapagliflozine (10 mg/dag). Bij aanvang van de studie was het gemiddelde HbA1c 74 mmol/mol (8,9%), de gemiddelde duur van de diabetes 7,6 jaar en het BMI 32 kg/m2. Na 24 weken was de gemiddelde HbA1c-daling in de saxagliptine- + dapagliflozinegroep (n=179) 16,1 mmol/mol (-1,5%), in de saxagliptinegroep (n=176) 9,6 mmol/mol (-0,9%), en in de dapagliflozinegroep (n=179) 13,1 mmol/mol (-1,2%) [Rosenstock 2014b].

In een andere RCT werd tripeltherapie van 300 mg canagliflozine (n=377), toegevoegd aan therapie met metformine en een sulfonylureumderivaat, vergeleken met 100 mg sitagliptine (n=378). Tripeltherapie met canagliflozine gaf een extra HbA1c-daling van 11 mmol/mol (-1,03%) versus 7 mmol/mol (-0,66%) bij tripeltherapie met sitagliptine. Deze resultaten dienen echter met enige voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd, omdat circa 40% van de deelnemers de studieduur (52 weken) niet heeft volbracht [Schernthaner 2013b].

Voor het beoordelen van het effect van tripeltherapie met empagliflozine is eveneens een studie uitgevoerd. Diabetespatiënten (n=686, 52 weken) die ondanks metforminebehandeling onvoldoende controle van hun bloedsuiker hadden, kregen een toevoeging van empagliflozine (10 of 25 mg), of linagliptine (5 mg), of de combinatie empagliflozine/linagliptine (25/5 mg of 10/5 mg). Na 24 weken was het HbA1c gedaald met 11,8 resp. 13,1 mmol/mol in de empagliflozine-/linagliptinegroep (10/5 mg resp. 25/5 mg), versus 6,8 resp. 7,2 mmol/mol in de empagliflozinegroep (25 mg resp. 10 mg), versus 7,6 mmol/mol in de linagliptinegroep ($p < 0,001$ in alle vergelijkingen) [DeFronzo 2015]. Toevoeging van empagliflozine (10 resp. 25 mg) versus placebo, aan behandeling met pioglitazon ± metformine is onderzocht bij 498 DM2-patiënten. Na 24 weken gaf empagliflozine 7 (0,6%) resp. 8 (0,7%) mmol/mol HbA1c-daling in vergelijking met 1 mmol/mol bij placebo ($p < 0,001$) [Kovacs 2014].

### SGLT-2 toegevoegd aan insuline

In een trial met 808 DM2-patiënten is onderzocht wat de meerwaarde is van toevoeging van dapagliflozine 2,5, 5 of 10 mg (versus placebo) aan insulinegebruik. Alle deelnemers gebruikten reeds insuline, en 1 of 2 orale bloedsuikerverlagende middelen. Na 24 weken was het HbA1c in de dapagliflozinegroep 2,5 mg resp. 10 mg gedaald met 9 resp. 11 mmol/mol (0,79 resp. 0,96%), en in de placebogroep met 4 mmol/mol (0,39%). De dagelijkse insulinedosis nam in de dapagliflozinegroep af met 0,63 tot 1,95 internationale eenheden (IE), en in de placebogroep toe met 5,65 IE. Het gewicht nam af met 0,92 tot 1,61 kg in de dapagliflozinegroep, versus een toename van 0,43 kg in de placebogroep. Het aantal hypoglykemieën was iets hoger in de dapagliflozinegroep (56,6% versus 51,8%) [Wilding 2012].

Een vergelijkbaar resultaat komt naar voren uit een RCT met empagliflozine. Obese diabetespatiënten, die onvoldoende waren gereguleerd ondanks meerdere (dag)doses insuline met of zondermetformine, kregen gedurende 52 weken toevoeging van ofwel 10 mg empagliflozine (n=186), ofwel 25 mg empagliflozine (n=189), ofwel placebo (n=188). Bij aanvang van de studie was het gemiddelde BMI 34,8 kg/m2, de HbA1c 67 mmol/mol en werden gemiddeld 92 IE insuline per dag gebruikt. De insulinedosering werd stabiel gehouden in de weken 1-18 en 41-52. In de weken 19-40 mocht de insulinedosering worden bijgesteld om streefdoelen te behalen. Na 18 weken was het HbA1c (= primair eindpunt) in de 10 mg resp. 25 mg empagliflozinegroep gedaald met 10,3 mmol/mol (-0,94% ± 0,05%) resp. 11,1 mmol/mol (-1,02% ± 0,05%), versus 5,5 mmol/mol (0,50% ± 0,05%) in de placebogroep. Na 52 weken werden de secundaire eindpunten (gewicht en insulinedosis) beoordeeld. In de empagliflozinegroepen daalde het gewicht bij 10 mg resp. 25 mg met 2,4 resp. 2,5 kg, vergeleken met placebo ($p < 0,01$). Eveneens daalde de insulinedosering in de empagliflozinegroepen met 9 tot 11 IE/dag versus placebo ($p < 0,01$). Toevoeging van een SGLT-2-remmer aan insulinetherapie lijkt dus een gunstig (gering) effect te hebben op daling van het bloedsuiker, de insulinedagdosis en het gewicht [Rosenstock 2014c].

Geconcludeerd kan worden dat SGLT-2-remmers als monotherapie of als toevoeging aan bestaande behandeling een gemiddelde HbA1c-daling geven van 6 tot 11 mmol/mol.

Nierfunctievermindering

Een vermindering van de renale klaring heeft op twee manieren invloed op de bloedglucoseverlagende werking van SGLT-2-remmers. Enerzijds neemt de plasmaconcentratie van de SGLT-2-remmer toe bij een afname van de nierfunctie (in verband met een verminderde renale klaring). Anderzijds neemt daarbij het glykemische verlagend effect af (in verband met een verminderd vermogen van de nieren om glucose te filteren) [Sarashina 2014] [5].

SGLT-2-remmers blokkeren naast glucose ook de natriumreabsorptie in de proximale tubulus, waardoor het natriumaanbod aan de macula densa (= cellen va de distale tubulus) toeneemt. De macula densa verlaagt vervolgens de glomerulaire druk via vasoconstrictie van de afferente arteriolen en mogelijk (enige) vasodilatatie van de efferente arteriolen. In de klinische praktijk vertaalt dit renaal-hemodynamisch effect zich als een initiële dip in de eGFR na het starten van de SGLT-2-remmer, die reversibel is nadat het medicijn wordt gestaakt. Een initiële afname van de eGFR van circa 7,5 ml/min is te verwachten, maar deze herstelt zich enigszins en is na 2 weken met gemiddeld 4-5 ml/min gedaald ten opzichte van de start [Jensen 2021]. Een (geleidelijke) afname van de eGFR tijdens de behandeling is geen reden om de SGLT-2-remmer te staken, mits de afname niet heel fors is. Een eFR van 15-20 ml/min tijdens de behandeling is acceptabel. Een praktisch advies over het omgaan met deze achteruitgang in eGFR wordt gegeven in een artikel van Beldhuis, wat mensen met hartfalen en chronische nierschade betreft [Beldhuis 2022]:

- Als het serumcreatinine minder dan 50% toeneemt na de start met een SGLT-2-remmer en de eGFR ≥ 30 ml/min: de SGLT-2-remmer continueren.
- Als het serumcreatinine met 50-100% toeneemt na de start met een SGLT-2-remmer, maar de eGFR ≥ 20 ml/min: de SGLT-2-remmer continueren en andere mogelijke oorzaken evalueren.
- Als het serumcreatinine met >100% toeneemt na start met een SGLT-2-remmer en de eGFR daalt onder de 20ml/min: nader onderzoek is nodig naar de reden van afname van de nierfunctie. Als het klinisch geschikt lijkt, de SGLT-2-remmer continueren, anders de SGLT-2-remmer stoppen.

- Veiligheid/bijwerkingen

  Op korte termijn blijkt er een verhoogd risico op genitale infecties te zijn, zoals vaginale candida infecties, vulvovaginitis, balanitis [Zhang 2014b] [Liakos 2014] [Nyirjesy 2014] [Yang 2014] [Daily 2015]. Genitale schimmelinfecties vormen de meest voorkomende bijwerking van SGLT-2-remmers, en reageren over het algemeen goed op standaard anti-schimmelbehandeling [Bode 2013] [Zinman 2015] [Nyirjesy 2014]. Mogelijk is er een enigszins verhoogde kans op urineweginfecties bij gebruik van SGLT-2-remmers, maar de data hierover zijn niet consistent [Bode 2013] [Yale 2013] [Zinman 2015] [Neal 2017]. Rugpijn, dysurie, polyurie, duizeligheid, obstipatie, dyslipidemie en rash komen ook vaak voor als bijwerking. Bij ouderen ≥ 75 jaar en/of personen met een verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 60 ml/min) komen bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie vaker voor, zoals houdingsafhankelijke duizeligheid, hypotensie [FK 2023].

  Risico op uitdroging

  Met betrekking tot kwetsbare ouderen geldt dat deze groep extra gevoelig is voor uitdroging, met name indien er reeds sprake is van een verminderde nierfunctie (eGFR < 60 ml/min). Het gebruik van SGLT-2-remmers kan het risico op uitdroging verder vergroten. Het diuretisch effect van thiazide- en lisdiuretica kan toenemen bij gelijktijdig gebruik van een SGLT-2-remmer, en daarmee de kans op dehydratie en hypotensie. Alertheid is daarom geboden indien SGLT-2-remmers gelijktijdig worden gebruikt metgeneesmiddelen die tot volumedepletie kunnen leiden (zoals diuretica, ACE-remmers). Het (tijdelijk) staken van de inname van SGLT-2-remmers is aan te raden bij situaties waarbij fors minder gegeten wordt dan normaal; een koolhydraatbeperkt dieet (< 70 gram/dag);  alcoholisme; koortsende ziekte, misselijkheid, braken, diarree; extreme dorst of te weinig vochtinname bij hittegolf of koorts en voorafgaand aan een chirurgische ingreep. [FK 2023[KB 2023] [NHG DM2 2021].

  Risico op hyponatriëmie

  Op basis van het farmacologisch werkingsmechanisme van SGLT-2-remmers zou er - in theorie - een risico kunnen zijn op het ontstaan van hyponatriëmie. In de officiële productinformatie van de SGLT-2-remmers wordt hyponatriëmie echter niet genoemd als bijwerking. Bij dapagliflozine wordt gemeld dat gedurende de eerste 12 weken van het gebruik de tijdelijke toename in het urinevolume (door glucose-uitscheiding) gepaard gaat met een lichte toename in de natriumuitscheiding in de urine. Dit is echter van voorbijgaande aard en wordt niet in verband gebracht met veranderingen in de natriumconcentraties in serum [CBG dapag].

  In een artikel van het Bijwerkingencentrum Lareb wordt dit effect op het natriumgehalte als volgt verklaard. Natrium wordt in het tubulaire systeem geresorbeerd, zowel in de proximale tubulus (67%), in het dikke stijgende deel van de lis van Henle (25%), in de distale tubulus (5%) als in de verzamelbuis (3%). Hierbij zijn verschillende enzymen en transporters betrokken, waaronder de Natrium-Kalium-pomp, NHE-3, Na-K-2Cl-cotransporter en de Na-Cl-cotransporter. Wanneer natriumresorptie proximaal via SGLT-2 wordt geremd, zal dit na enige tijd worden gecompenseerd door de andere transportmechanismen. Hierdoor neemt het risico op een symptomatische hyponatriëmie af. Het is dan ook minder waarschijnlijk dat remming van SGLT-2 op zichzelf aanleiding zal geven tot hyponatriëmie.

Wanneer SGLT-2-remmers echter gelijktijdig met thiazide- en/of lisdiuretica worden toegepast, kan dit theoretisch een verhoogde kans geven op hyponatriëmie. Lisdiuretica remmen de Na-K-2Cl-cotransporter en thiazidediuretica remmen de Na-Cl-cotransporter. Het is lastig te voorspellen of deze mogelijke interactie klinisch relevant is. In de officiële productinformatie van de SGLT-2-remmers wordt een farmacodynamische interactie met thiazide- en lisdiuretica vermeld, die het risico op dehydratie en hypotensie zou verhogen. Een verhoogde kans op hyponatriëmie bij gelijktijdig gebruik wordt echter niet vermeld [Harmark 2014] [Giebisch 2003] [Komoroski 2009].

Diabetische ketoacidose (DKA)

Er zijn meldingen van diabetische ketoacidose bij behandeling met SGLT-2-remmers, soms bij alleen matig verhoogde bloedglucosewaarden (normoglykemische ketoacidose) [FDA 2015a]. Alhoewel het een zelden voorkomende bijwerking is, is het belangrijk om alert te zijn op risicofactoren voor diabetische ketoacidose, zoals een lage bètacelfunctiereserve, aandoeningen die leiden tot beperkte inname van voedsel of ernstige uitdroging, een koolhydraatbeperkt of ketogeen dieet (< 70 gram koolhydraten/dag), dosisverlaging van insuline of een verhoogde insulinebehoefte als gevolg van acute ziekte, operatie of alcoholisme [NHG DM2 2021] [PRAC 2016].

Bij verdenking op een diabetische ketoacidose dient de behandeling met de SGLT-2-remmer direct te worden gestopt, en niet meer herstart indien geen andere duidelijke oorzaak van de diabetische ketoacidose is gevonden. In verband met dit risico op ketoacidose, dient ook voorafgaand aan een ziekenhuisopname voor een grote operatieve ingreep of bij een ernstige acute ziekte, de behandeling met de SGLT-2-remmer te worden onderbroken. Herstart kan plaatsvinden als de toestand van de patiënt weer stabiel is en de keton waarde normaal [FK 2023] [CBG 2016].

Het absolute risico op diabetische ketoacidose tijdens SGLT-2-gebruik onder DM2-patiënten blijkt overigens zeer gering te zijn [Linneman 2017, Tang 2016]. Uit een meta-analyse van RCT's blijkt het risico op DKA 0,1% te zijn [Tang 2016]. Bij nadere analyse van 25 DKA-casus die optraden bij DM2-gediagnosticeerde patiënten, bleek een deel hiervan LADA (latent auto immuun diabetes of adulthood) te hebben, of recent een grote chirurgische ingreep te hebben ondergaan, of de toediening van insuline te hebben verlaagd of gestopt [Burke 2016].

Amputaties

Er is weinig tot geen bewijs voor de effecten van SGLT-2-remmers op amputaties. Vanwege het amputatierisico in de CANVAS-trial zijn tijdens de DECLARE-TIMI-studie mensen met een amputatie in de voorgeschiedenis geëxcludeerd, en werd het gebruik van dapagliflozine gestaakt bij symptomen van perifeer vaatlijden, zoals perifere ischemie of infectie. De netwerk meta-analyse van Palmer uit 2021 geeft aan dat behandeling met SGLT-2-remmers mogelijk resulteert in een toename van het aantal amputaties. Afhankelijk van de risicogroep (eerder bewezen hart- en vaatziekten, chronische nierschade, of beide) 6-13 extra amputaties per 1000 mensen na 5 jaar behandeling. De effectschattingen zijn echter erg onnauwkeurig, de betrouwbaarheidsintervallen lopen van 2-4 minder amputaties tot 16-23 meer amputaties, en de bewijskracht volgens GRADE is laag. Volgens de NHG-Standaard dient men zich niettemin bewust te zijn van deze mogelijke bijwerking, ook al is er (nog) geen causaal verband aangetoond.

Post-hoc studies van de EMPA-REG en DECLARE-TIMI-58 bevestigen dat de patiënten met perifeer vaatlijden een sterk verhoogd risico hebben op sterfte aan hart- en vaatziekten, hartfalen en chronische nierschade, maar net zoveel baat hadden bij behandeling met een SGLT-2-remmer als patiënten zonder perifeer vaatlijden. Het aantal amputaties was hoger bij patiënten met perifeer vaatlijden, maar hing niet samen met het empagliflozine- of dapagliflozinegebruik. In DECLARE-TIMI-58 en EMPA-REG was perifeer vaatlijden een belangrijk inclusiecriterium. Zelfs in CREDENCE was perifeer vaatlijden geen exclusiecriterium. Wel werd in de CREDENCE het gebruik van canagliflozine gestaakt bij symptomen die het amputatierisico mogelijk verhogen, zoals een ulcus en/of wondinfectie. Bij ontstaan van een voetulcus/wondinfectie dient de SGLT-2-remmer daarom te worden gestaakt, maar SGLT-2 remmers zijn niet gecontra-indiceerd bij perifeer vaatlijden [NHG DM2 2021] [Palmer 2021].

### Fracturen

In de CANVAS-trial werd het gebruik van canagliflozine geassocieerd met een verhoogd risico op botfracturen in vergelijking met placebo [Watts 2016] [Neal 2017], maar in trials met dapagliflozine en empagliflozine werd geen verhoogd fractuurrisico gezien [Ljunggren 2012] [Bolinder 2014] [Zinman 2015] [Kohler 2016]. Een meta-analyse uit 2019 vond geen verhoogd risico op botfracturen bij gebruik van SGLT-2-remmers [Cheng 2019] [NHG DM 2 2021].

### Gangreen van Fournier

Er zijn meldingen van gangreen van Fournier bij gebruik van SGLT-2-remmers met de werkzame stof canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine of ertugliflozine. Gangreen van Fournier is een zeldzame, maar ernstige en levensbedreigende infectie (necrotiserende fasciitis van het perineum). Een urogenitale infectie of perineaal abces kan hieraan voorafgaan.

In de netwerk meta-analyse van Palmer uit 2021 wordt geconcludeerd dat er mogelijk geen effect is op gangreen van Fournier, maar de bewijskracht is laag. Volgens de NHGStandaard dient men zich niettemin bewust te zijn van deze mogelijke bijwerking, ook al is er (nog) geen causaal verband aangetoond. Patiënten wordt geadviseerd om met spoed medische hulp in te roepen bij symptomen als hevige pijn, gevoeligheid, erytheem of zwelling in het genitale of perineale gebied, in combinatie met koorts of malaise. Bij vermoeden van gangreen van Fournier dient het gebruik van de SGLT-2-remmer te worden gestaakt, en direct met behandeling te worden begonnen, inclusief antibiotica en chirurgisch debridement [NHG DM2 2021] [Palmer 2021] [FK 2023] [KB 2023].

### Hypoglykemieën

Het risico op hypoglykemieën bij monotherapie van SGLT-2-remmers is vergelijkbaar met placebo. Echter, in combinatie met middelen die kans op hypo's geven (zoals sulfonylureumderivaten en insuline), neemt het risico op het krijgen van een hypoglykemie toe [FK 2023] [KB 2023] [Zhang 2014b] [Liakos 2014] [Daily 2015].

### Gewicht

SGLT-2-remmers geven gewichtsverlies. Dapagliflozine geeft ten opzichte van placebo een gemiddelde gewichtsreductie van 1,63 kg (95% BI: -1,83 tot -1,43 kg, p < 0,00001) [Zhang 2014b]. Canagliflozine geeft ten opzichte van placebo een gemiddelde gewichtsreductie van 2,81 kg (95% BI: -3,26 tot -2,37kg) [Yang 2014]. Empagliflozine geeft ten opzichte van placebo een gemiddelde gewichtsreductie van 1,84 kg (95% BI: -2,30 tot -1,38kg) [Liakos 2014].

### Kanker

In een studie in Taiwan is de incidentie van kanker onderzocht tussen patiënten met diabetes die - tussen 2016 en 2019 - wel of geen SGLT-2-remmer gebruikten. Het aantal gebruikers in de niet-SGLT-2-remmer-cohort was 325.989 en in de SGLT-2-remmer-cohort 325.990. De patiënten die SGLT-2-remmers kregen, hadden een significant lager risico op het ontwikkelen van kanker dan de patiënten die geen SGLT-2-remmer kregen (adjusted HR=0,79, 95% BI: 0,76-0,83). De onderzoekers concludeerden dat het gebruik van SGLT-2-remmers een lager risico geeft op het ontwikkelen van kanker [Hu 2023].

Een meta-analyse van RCT's uit 2022 geeft eveneens aan dat het gebruik van SGLT-2-remmers significant is geassocieerd met een overall verminderd risico op kanker vergeleken met placebo (RR = 0,35, 95% BI: 0,33-0,37, p = 0,00) [Benedetti 2022]. Zie [12].

### Cardiovasculaire veiligheid

Er zijn verschillende cardiovasculaire uitkomststudies (COVT's) van SGLT-2-remmers verschenen: de EMPA-REG-studie met empagliflozine, de CANVAS-trials met canagliflozine, de DECLARE-TIMI-58 met dapagliflozine en de VERTIS-CV-trial met ertugliflozine.

In de EMPA-REG-studie is onderzocht wat de effecten op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit zijn van toevoeging van empagliflozine, aan de bestaande behandeling bij diabetespatiënten met een hoog cardiovasculair risico. In totaal werden 7.020 patiënten gevolgd, waarbij de patiënten gerandomiseerd ofwel placebo ofwel 10 mg of 25 mg empagliflozine kregen. De mediane follow up was 3,1 jaar. De primaire uitkomsten waren cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct of niet-fataal CVA. De primaire uitkomst kwam voor bij 490 van de 4.687 (=10,5%) patiënten in de gepoolde empagliflozinegroep en bij 282 van de 2.333 (=12,1%) patiënten in de placebogroep. Er was geen significant verschil tussen de groepen rondom myocardinfarct of CVA. In de empagliflozinegroep was wel significant minder cardiovasculaire sterfte (3,7% vs. 5,9% in de placebogroep; 38% relatieve risicoreductie), minder ziekenhuisopname voor hartfalen (2,7% vs. 4,1% resp.; 35% relatieve risicoreductie) en minder sterfte (alle oorzaken) (5,7% vs. 8,3% resp.; 32% relatieve risicoreductie). Ten aanzien van bijwerkingen was er een verhoogd risico op genitale infecties in de empagliflozinegroep, maar geen toename van andere bijwerkingen. Diabetische ketoacidose kwam voor bij 1 persoon (= 0,04%) in de placebogroep (n=2.333) en bij 4 personen (= 0,08%) in de gepoolde empagliflozinegroep (n=4.687). De onderzoekers concluderen dat bij diabetespatiënten (DM2) met een hoog cardiovasculair risico de behandeling met empagliflozine in vergelijking met placebo minder cardiovasculaire incidenten geeft [Zinman 2015] [Zinman 2014].

In het CANVAS-programma is onderzocht wat de invloed van de behandeling met canagliflozine (versus placebo) is op cardiovasculaire, renale en veiligheidsuitkomsten. Hierbij werden data geïntegreerd van twee RCT's met in totaal 10.142 DM2-patiënten met een hoog cardiovasculair risico. In de CANVAS-trial werden deelnemers 1:1:1 gerandomiseerd naar ofwel 100 mg of 300 mg canagliflozine of placebo. In de CANVAS-R-trial werden deelnemers 1:1 gerandomiseerd naar startdosering met 100 mg canagliflozine met de optie te verhogen naar 300 mg per dag, versus placebo. De gemiddelde leeftijd bij aanvang was 63,3 jaar, 35,8% was vrouw, gemiddelde diabetesduur was 13,5 jaar en 65,6% had een historie met een cardiovasculaire ziekte. De gemiddelde follow-up was 3,6 jaar, de mediane follow-up was 2,4 jaar. De primaire uitkomst was een samengesteld eindpunt: cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct of niet-fatale beroerte. Secundaire uitkomsten waren mortaliteit (alle oorzaken), cardiovasculaire mortaliteit, progressie van albuminurie en samengesteld cardiovasculaire sterfte en ziekenhuisopname ten gevolge van hartfalen.

Uit de resultaten bleek dat het primaire samengestelde eindpunt significant lager was in de canagliflozinegroep dan in de placebogroep (HR= 0,86; 95% BI: 0,75-0,97). Echter, voor mortaliteit (alle oorzaken. HR= 0,87; 95% BI: 0,74-1,01) en cardiovasculaire mortaliteit (HR= 0,87; 95% BI: 0,72-1,06) waren er geen significante verschillen tussen de canagliflozine- en de placebogroepen. Er was wel een verlaagd risico op ziekenhuisopname vanwege hartfalen in de canagliflozinegroep. Er waren positievere effecten op renale uitkomsten voor de canagliflozinegroep (minder progressie van albuminurie, vaker regressie, minder samengestelde renale eindpunten). Opvallende bevindingen waren een verhoogd risico op amputaties (HR= 1,97; 95% BI: 1,41-2,75) en fracturen (HR= 1,26; 95% BI: 1,04-1,52) in de canagliflozinegroep. De amputaties betroffen met name tenen en voetwortelbeentjes, en het hoogste risico hadden deelnemers met een historie van amputaties of perifeer vaatlijden. Ten aanzien van het risico op hypoglykemieën, acuut nierfalen, pancreatitis, maligniteiten of veneuze trombo embolieën waren er geen verschillen tussen de canagliflozine- en de placebogroep. Het aantal gevallen van ketoacidose was zeer gering: 0,6 versus 0,3/1000 patiëntjaren in de canagliflozine- versus placebogroep (HR=2,33; 95% BI 0,76-7,17). De onderzoekers concluderen dat bij DM2-patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico de behandeling met canagliflozine in vergelijking met placebo minder cardiovasculaire incidenten geeft, maar wel een hoger risico op amputaties [Neal 2017].

In de DECLARE-TIMI-58-trial is de cardiovasculaire veiligheid van dapagliflozine onderzocht. Mensen met DM2 en een hoog cardiovasculair risico werden gerandomiseerd naar dapagliflozine of placebo. De primaire uitkomst was een samengesteld eindpunt: cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale ischemische beroert (= MACE) en ziekenhuisopname door hartfalen. Secundaire uitkomsten waren mortaliteit (alle oorzaken) en samengestelde renale uitkomsten (≥ 40% afname in eGFR tot < 60ml/min/1,73 m2, nieuw eindstadium nierfalen, renale of cardiovasculaire mortaliteit). De resultaten van 17.160 patiënten werden geëvalueerd, inclusief 10.186 zonder atherosclerotische cardiovasculaire ziekte, mediane follow up 4,2 jaar.

In de effectanalyse resulteerde dapagliflozine niet in een lager aantal MACE dan in de placebogroep (8,8% in dapagliflozine- versus 9,4% in placebogroep, HR=0,93: 95% BI 0,84-1,03; p = 0,17), maar resulteerde wel in een lager aantal cardiovasculaire sterfte of ziekenhuisopname door hartfalen (4.9% vs. 5.8%; HR= 0.83; 95% BI, 0.73- 0.95; p = 0.005).

Een renale gebeurtenis trad op bij 4,3% in de dapagliflozinegroep en bij 5,6% in de placebogroep (HR=0,75, 95% BI 0,67-0,87) en sterfte (alle oorzaken) bij 6,2% resp. 6,6% (HR=0,93; 95% BI 0,82-1,04). Diabetische ketoacidose trad meer op in de dapagliflozine- dan de placebogroep (0,3% versus 0,1%, p = 0,02). De conclusie van de onderzoekers was dat bij mensen met DM2 en een hoog cardiovasculair risicobehandeling met dapagliflozine niet resulteert in een lager aantal MACE dan bij placebo, maar wel in minder cardiovasculaire sterfte en ziekenhuisopname door hartfalen [Wiviott 2019].

In de VERTIS-CV-trial is het cardiovasculaire effect van ertugliflozine in een RCT onderzocht (n=8246, mediane follow-up 3,5 jaar). Mensen met DM2 en een atherosclerotisch cardiovasculair aandoening ontvingen per dag 5 of 15 mg ertugliflozine of placebo. De primaire uitkomst was samengesteld: cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct of niet-fatale beroerte (= MACE). De secundaire uitkomst was een samengesteld eindpunt van cardiovasculaire sterfte en ziekenhuisopname door hartfalen. De primaire uitkomst (= MACE) trad op bij 11,9% in de ertugliflozinegroep en ook 11,9% in de placebogroep (HR=0,97; 95,6 % BI 0,85-1,11). Het secundaire eindpunt trad op bij 8,1% van ertugliflozinegroep versus 9,1% in de placebogroep (HR=0,88; 95,8% BI 0,75-1,03). Amputaties werden uitgevoerd bij 2% resp. 2,1% van de patiënten die 5 mg resp. 15 mg ertugliflozine per dag innamen, tegenover 1,6% bij de placebogroep. De onderzoekers concludeerden dat bij mensen met DM2 en een cardiovasculaire aandoening ertugliflozine niet inferieur was aan placebo ten aanzien van MACE [Cannon 2020].

In de systematische review en netwerk meta-analyse van Palmer uit 2021 zijn de resultaten van meerdere trials met SGLT-2-remmers geanalyseerd. Deze netwerkanalyse vormt de basis voor de aanpassing van de medicamenteuze stappenplannen van de NHG-Standaard in 2021. De conclusies zijn dat bij personen met DM2 én eerder bewezen hart- en vaatziekten, een toevoeging van een SGLT-2-remmer aan de standaardzorg (gedurende 5 jaar) leidt tot een afname in totale sterfte (18 minder per 1000 personen), sterfte door hart- en vaatziekten (12 minder per 1000 personen), niet-fatale hartinfarcten (13 minder per 1000 personen), eindstadium nierfalen (6 minder per 1000 personen), en ziekenhuisopnames voor hartfalen (23 minder per 1000 personen), met weinig tot geen effect op het risico op een niet-fatale beroerte of diabetische ketoacidose [Palmer 2021] [NHG DM2 2021].

### Chronische nierschade

In de CREDENCE-trial is de effectiviteit en veiligheid van canagliflozine onderzocht bij mensen met DM2 en nefropathie.Er werden 4.401 diabetespatiënten geïncludeerd met een eGFR tussen 30 en 90ml/min en een albumine creatinineratio tussen 300-5000 mg/g. De deelnemers werden gerandomiseerd naar 100 mg canagliflozine of placebo. De comorbiditeit hartfalen was aanwezig bij 15% van de deelnemers. De primaire uitkomst was een samengesteld eindpunt van eindstadium nierfalen (= dialyse, transplantatie of blijvend eGFR< 15 ml/min), een verdubbeling van het serumcreatinine, renale of cardiovasculaire sterfte. De trial werd voortijdig gestopt na een geplande interimanalyse vanwege de positieve effecten van de SGLT-2-remmer. De mediane follow-up was 2,6 jaar. Het relatieve risico op de primaire uitkomst was 30% lager in de canagliflozinegroep dan in de placebogroep (HR=0,70; 95% BI 0,59-0,82). Daarnaast bleek canagliflozine ook een lager risico te hebben op cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct of beroerte (HR=0,80; 95% BI 0,67-0,95) en ziekenhuisopname door hartfalen (HR=0,61; 95% BI 0,47-0,80).

De onderzoekers concludeerden dat het gebruik van canagliflozine bij mensen met DM2 en chronische nierschade, het risico op nierfalen en cardiovasculaire gebeurtenissen significant verlaagt ten opzichte van placebo [Perkovic 2019].

In de DAPA-CKD trial werden de effecten van dapagliflozine op renale, cardiovasculaire en mortaliteitsuitkomsten onderzocht bij mensen (met en zonder DM2) met een chronische nierziekte (albumine-creatinine ratio 200-5000 mg/dag en eGFR tussen 25 en 75 ml/min). Het effect van dagelijks 10 mg dapagliflozine werd vergeleken met placebo, toegevoegd aan de standaardbehandeling. De primaire uitkomst was een samengesteld eindpunt van blijvende afname van eGFR van tenminste 50% eindstadium nierfalen, of niergerelateerde of cardiovasculaire sterfte. Er namen 4.304 mensen deel aan deze RCT, met een mediane follow-up van 2,4 jaar. Hiervan had 68% de diagnose DM2 en van deze groep had 14% een chronische nieraandoening met een andere oorzaak dan diabetische nefropathie. De relatieve risicoreductie voor de primaire uitkomst met behandeling van dapagliflozine was consistent bij zowel de mensen met DM2 (HR=0,64, 95% BI 0,52-0,79) als zonder diabetes (HR=0,5; 95% BI 0,35-0,72). De onderzoekers concludeerden dat dapagliflozine het risico reduceert op grote renale en cardiovasculaire gebeurtenissen en sterfte (alle oorzaken) bij mensen met chronische nierschade. Dit betreft zowel mensen met als zonder DM2 [Wheeler 2021].

In de EMPA-KIDNEY-trial zijn de effecten van empagliflozine bij mensen met chronische nierschade onderzocht. Er werden 6.609 patiënten geïncludeerd met een eGFR tussen de 20-45 ml/min of een eGFR tussen 45-90 ml/min met een albumine-creatinine ratio van minstens 200 mg/g. Hiervan had 44% DM2 en 1% DM1. Mensen werden gerandomiseerd naar dagelijks 10 mg empagliflozine of placebo, mediane follow-up 2,0 jaar. De primaire uitkomst was een samengesteld eindpunt van progressie van nierschade (= eindstadium nierziekte, een blijvende afname in eGFR tot < 10 ml/min, een blijvende afname in eGFR van ≥ 40% vanaf baseline, of sterfte door renale oorzaak) of cardiovasculaire sterfte. Progressie van nierziekte of cardiovasculaire sterfte trad op bij 13,1% van de empagliflozinegroep versus 16,9% in de placebogroep (HR=0,72; 95% BI 0,64-0,82, p < 0,001). De resultaten waren consistent onder zowel de mensen met als zonder diabetes, tussen de subgroepen ingedeeld op eGFR bereik. De onderzoekers concludeerden dat bij mensen met chronische nierschade het gebruik van empagliflozine resulteerde in een lager risico op progressie van nierziekte of cardiovasculaire sterfte in vergelijking met placebo [Herrington 2023].

Op basis van de netwerk meta-analyse van Palmer (2021) worden in de NHG-Standaard de volgende conclusies getrokken:

- Bij personen met DM2 en chronische nierschade (gedefinieerd als eGFR 45-75 ml/min met ACR > 30 mg/mmol of eGFR 15-45 ml) leidt toevoeging van een SGLT-2-remmer aan de standaardzorg tot een afname in totale sterfte (26 minder per 1000 personen), sterfte door hart- en vaatziekten (16 minder per 1000 personen), niet-fatale hartinfarcten (14 minder per 1000 personen), eindstadium nierfalen (25 minder per 1000 personen), en ziekenhuisopnames voor hartfalen (29 minder per 1000 personen), met weinig tot geen effect op het risico op een niet-fatale beroerte of diabetische ketoacidose).
- Bij personen met DM2 en een combinatie van eerder bewezen hart- en vaatziekten en chronische nierschade (gedefinieerd als eGFR 45-75 ml/min/1,73 m2 met ACR > 30 mg/mmol of eGFR 15-45 ml/min/1,73 m2) leidt toevoeging van een SGLT-2-remmer aan de standaardzorg tot een afname in totale

sterfte (40 minder per 1000 personen), sterfte door hart- en vaatziekten (24 minder per 1000 personen), niet-fatale hartinfarcten (21 minder per 1000 personen), eindstadium nierfalen (38 minder per 1000 personen), en ziekenhuisopnames voor hartfalen (58 minder per 1000 personen), met weinig tot geen effect op het risico op een niet-fatale beroerte of diabetische ketoacidose.

Geconcludeerd kan worden dat SGLT-2-remmers (dapagliflozine, empagliflozine, canagliflozine) aangetoonde gunstige effecten op harde eindpunten (cardiovasculaire en renaal) hebben bij patiënten met een zeer hoog risico op HVZ. Van ertugliflozine is een eventuele meerwaarde vooralsnog onvoldoende aangetoond [FK 2023] [NHG DM2 2021].

**Conclusies**

- De SGLT-2-remmers zijn een groep bloedglucoseverlagende geneesmiddelen met een werkingsmechanisme dat afhankelijk is van de nierfunctie, maar onafhankelijk is van insuline (dus onafhankelijk van mate van bètacelfunctie en insulinegevoeligheid).
- De voordelen hiervan zijn HbA1c-verlaging (6 tot 11 mmol/mol), gewichtsreductie (2-3 kg), en geen hypoglykemieën (bij monotherapie).
- De nadelen zijn onder andere meer urogenitale infecties (met name schimmel) en verminderde bloedglucoseverlagende werkzaamheid bij afname van de nierfunctie.
- Naast verlaging van de bloedglucose hebben SGLT-2-remmers een gunstige invloed op renale en cardiovasculaire uitkomsten.
- Bij risico op dehydratie en/of hypotensie (bijvoorbeeld door een gastro-intestinale aandoening of intercurrente ziekte) dient te worden overwogen de behandeling met een SGLT-2-remmer te onderbreken. Dit geldt met name bij ouderen, bij gebruik van lisdiuretica en bij een verminderde nierfunctie.
- Het risico op diabetische ketoacidose (DKA) bij gebruik van SGLT-2-remmers is klein, maar zorgverleners en patiënten dienen alert te blijven bij mogelijke symptomen van DKA (zoals misselijk, braken en extreme dorst). Adviseer patiënten om bij deze symptomen en voorafgaand aan chirurgische ingrepen de inname van SGLT-2-remmers tijdelijk te staken en contact op te nemen met de arts.
- Ontraad het gebruik van een SGLT-2-remmer bij kwetsbare mensen, alcoholisme, ondervoeding, intermitterend vasten, dieet met < 70 gram koolhydraten per dag, actief voetulcus en recidiverende genitale mycotische infecties.
- Adviseer regelmatige controle van de voeten tijdens gebruik van SGLT-2-remmers, met name bij DM2-patiënten met een historie van perifeer vaatlijden.
- Na start met een SGLT-2-remmer is een initiële afname van circa 7,5 ml/min te verwachten, die vaak na twee weken herstelt tot 4-5 ml/min afname.
- Een (geleidelijke) afname van de eGFR tijdens behandeling met de SGLT-2-remmer is geen reden tot staken, tenzij er sprake is van een acute forse daling.

## 62. Metabool syndroom

Het metabool (= insuline resistentie) syndroom is gedefinieerd als een cluster van afwijkingen in de stofwisseling als gevolg van een verminderde insulinegevoeligheid. Het geeft een indruk van de metabole gezondheid van een persoon. Als belangrijkste symptomen gelden ophoping van buikvet (centrale adipositas), insulineresistentie, glucose-intolerantie, hyperinsulinemie, hypertensie, dyslipidemie (hoog plasmatriglyceriden en LDL-cholesterol, laag plasma HDL-cholesterol) en stoornissen in de bloedstolling. De meest gebruikte definitie voor metabool syndroom volgt de zogenaamde NCEP-ATP-III-criteria. Van een metabool syndroom is sprake indien ten minste 3 van de volgende 5 componenten aanwezig zijn: middelomtrek > 102 cm bij mannen en 88 cm bij vrouwen; triglyceride ≥ 1,7 mmol/l; HDL-cholesterol < 1,0 mmol/l bij mannen en < 1,3 mmol/l bij vrouwen; systolische bloeddruk ≥ 130 mmHg of diastolische bloeddruk ≥ 85 mmHg; en nuchtere serumglucosewaarde ≥ 6,1 mmol/l.

Er zijn echter ook andere factoren geassocieerd met het insulineresistentie syndroom, en met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten en diabetes. Deze factoren betreffen een verhoogde stollingsneiging, een ontstekingsreactie (licht verhoogd), C-reactief proteïne (high-sensitivity CRP) en/of endotheel disfunctie). Tevens maken andere belangrijke risicofactoren zoals roken, belaste familiegeschiedenis en verhoogd totaalcholesterol geen deel uit van de diagnose van het metabool syndroom [NHG DM2 2021] [Dekker 2005] [Kahn 2005]. Voor het verbeteren van de metabole gezondheid dient een behandeling gericht te zijn op het verbeteren van de vijf componenten van metabool syndroom: HDL, triglyceriden, bloeddruk, bloedglucose en buikomvang.

In de Health Professionals Study werden 27.270 mannen gedurende 13 jaar onderzocht op het ontstaan van DM2 in relatie tot hun buikomvang. Gecorrigeerd werd voor leeftijd, roken, lichamelijke activiteit, transvet, vezelinname en BMI. In de loop van het onderzoek kregen 884 mannen DM2. Het relatieve risico (RR) op DM2 vergeleken met de controlegroep (buikomvang 73,7 - 86,4 cm) was 1,7 bij een buikomvang van 87,0 - 91,4 cm (95% BI: 1,1-2,5) en 4,5 bij een buikomvang van 101,6 - 157,5 cm (95% BI: 3,0-6,7) [Wang 2005].

De vetverdeling (middelomtrek) blijkt volgens de NHG een betere voorspeller voor het optreden van diabetes te zijn dan de Body Mass index (BMI). Bij vrouwen is het risico op diabetes sterk verhoogd bij een buikomvang groter dan 88 cm en bij mannen bij een buikomvang > 102 cm. De NHG geeft daarom ter overweging om bij mensen met een vergrote buikomvang de criteria voor metabool syndroom als screeningsinstrument te gebruiken [NHG DM2 2021], zie ook [18][19].

**Conclusies**

- De vijf criteria voor metabool syndroom kunnen nuttig zijn als screeningsinstrument bij mensen met diabetes om een indruk te krijgen van de algehele metabole gezondheid.
- Voor het verbeteren van de metabole gezondheid dient een behandeling gericht te zijn op het verbeteren van de vijf componenten: HDL, triglyceriden, bloeddruk, bloedglucose en buikomvang.

## 63. Opsporing en preventie van diabetes type 2

Goede zorg voor diabetes is niet denkbaar zonder preventie. Om de toename van het aantal mensen met diabetes om te buigen, verdient preventie een duidelijke plek binnen de diabetesketenzorg. De Nederlandse Diabetes Federatie (NDF) heeft in 2012 een addendum over geïndiceerde preventie uitgebracht. Dit is preventie die zich richt op individuen die nog geen gediagnosticeerde ziekte hebben, maar wel risicofactoren. Hierbij kunnen grofweg twee groepen worden onderscheiden. Enerzijds de groep met een duidelijk verhoogd risico, maar met normale glucosewaarden. Anderzijds de groep met verhoogde (nuchtere) glucosewaarden, maar nog geen diabetes [NDF 2012]. In de meeste gevallen gaat een (geringe) glucoseverhoging niet gepaard met klachten. Mensen kunnen jarenlang met een verhoogde glucose rondlopen, zonder dat bekend is dat ze (pre)diabetes hebben. Tegelijkertijd hebben zij echter wel een verhoogd risico op het ontwikkelen van schade aan hart- en bloedvaten. Prediabetes is de voorfase van diabetes, waarbij er sprake kan zijn van een gestoord nuchterglucose of een gestoorde glucosetolerantie [21].

Geïndiceerde preventie van DM2 heeft op populatieniveau het meeste effect als ook het toeleidingstraject (selectieve preventie) goed is georganiseerd. Dit betekent dat niet alleen de mensen die zich al bewust zijn van hun gezondheidsrisico worden bereikt, maar juist ook de groep die zich nog niet bewust is van hun hoge risico. Met behulp van actieve opsporing kan deze laatstgenoemde groep wel worden bereikt. Actieve opsporing is het opsporen van mensen met een hoog risico op diabetes en is daarmee een vorm van selectieve preventie [NDF 2012].

Als onderdeel van het Nationaal Preventieakkoord van het ministerie van VWS is 2Diabeat geïnitieerd, met als doel om de opmars van diabetes type f2 te stoppen. Betrokken partijen bij 2Diabeat zijn onder meer de NDF, het Diabetes Fonds (DF) en de Diabetes Vereniging Nederland (DVN). 2Diabeat heeft een integrale aanpak ontwikkeld waarin lokale professionals - zoals de apotheker en het apotheekteam - en bewoners samenwerken aan gezondheidsbevordering in hun wijk of dorp. Een belangrijke rol in de aanpak spelen de ‘aanjagers’. Aanjagers zijn lokale sleutelfiguren die in hun eigen wijk medestanders verzamelen en actief aan de slag gaan. 2Diabeat heeft de ambitie om in 2027 in alle gemeenten ten minste in één wijk op deze manier actief te zijn (2diabeat.nl) [Diabeat 23].

### Screening risicogroepen

De NHG-Standaard adviseert om mensen te screenen die een verhoogd risico hebben op diabetes mellitus [NHG DM2 2021]:

- Geadviseerd wordt om eenmaal per 3 jaar het glucosegehalte te bepalen bij
  - mensen met een Hindoestaanse afkomst vanaf 35 jaar;
  - iedereen vanaf 45 jaar met:
  - een BMI ≥ 27 kg/m2;
  - DM2 bij ouders, broers of zussen;
  - hoge bloeddruk (SBD > 140 mmHg) of behandeling voor hoge bloeddruk;
  - HDL ≤ 0,90 mmol/l of triglyceride > 2,8 mmol/l;
  - HVZ of een verhoogd risico op HVZ volgens CVRM;
  - een Turkse, Marokkaanse of Surinaamse afkomst.

- Vrouwen die zwangerschapsdiabetes hebben doorgemaakt, moten gedurende de daaropvolgende 5 jaar, ongeacht hun leeftijd, jaarlijks een nuchter glucosebepaling krijgen. Vervolgens om de drie jaar. Indien er nog een kinderwens bestaat dienen zij jaarlijks te worden gecontroleerd.
- Indien mensen typische klachten of aandoeningen hebben, die gerelateerd kunnen zijn aan diabetes, kan dit tevens aanleiding zijn op het glucosegehalte te bepalen. Hieronder vallen: dorst, veel plassen, vermagering, recidiverende urineweginfecties en balanitis, pruritus vulvae op oudere leeftijd, mono neuropathie, neurogene pijnen en sensibiliteitsstoornissen.

Bij de screening kan gebruikgemaakt worden van een draagbare glucosemeter. Voor het stellen van de diagnose diabetes dient echter een laboratoriumbepaling te worden gedaan, omdat deze veel nauwkeuriger is. Bij een uitslag van een nuchter glucose vanaf 6,1 mmol/l of een niet-nuchter glucose vanaf 7,8 mmol/l kan er sprake zijn van (pre)diabetes [21] [NHG DM2 2021].

### Gevalideerde risicotesten

Voor het opsporen van personen met een verhoogd risico op diabetes heeft de 'Diabetes Risicotest' de voorkeur. De Diabetes Risicotest is afgeleid van de FINDRISK en voor de Nederlandse situatie gevalideerd. De resultaten van deze test zijn omgezet in een 'Diabetes risicotabel' voor mannen en voor vrouwen (zie https://diabetesrisicotest.online/) [NDF 2012] [NDF 2023]. Het advies is om alleen bij een vastgesteld hoog risico op DM2 de bloedglucosewaarden te meten. Daarom dient eerst het risico in kaart te worden gebracht via de bovengenoemde gevalideerde vragenlijst(en).

### Indicatie voor preventieve behandeling

Op basis van de uitgevoerde bloedglucosemeting zijn er twee risicogroepen te onderscheiden die mogelijk in aanmerking komen voor preventie van DM2, namelijk:

- mensen met een verhoogd risico, maar met een normaal nuchtere bloedglucosewaarde. Hieronder vallen mensen met een score ≥ 9 op de diabetesrisicotest/-tabel, mensen met een score op de diabetesrisicotest/-tabel ≥ 6 en van Turkse of Marokkaanse afkomst, mensen van Hindoestaanse en Creoolse afkomst > 35 jaar, vrouwen met doorgemaakte zwangerschapsdiabetes;
- mensen met gestoorde (nuchtere) glucosewaarden.

De NDF adviseert om iemand met een verhoogd risico (en normale bloedglucosewaarden) voorlichting te geven. Deze voorlichting bestaat uit algemene informatie over het risico op DM2, het belang van het kennen van de risico's, en de eigen mogelijkheden om de risico's waar het kan te verkleinen door een gezonde leefstijl [18][19]. Daarnaast is het belangrijk voorlichting te geven over de symptomen van DM2, zodat men hierop alert kan zijn. Er dienen tevens afspraken te worden gemaakt over de herhaalfrequentie van de controle van de bloedglucosewaarden eenmaal per 3 jaar.

De preventieve behandeling bij 'gestoorde (nuchtere) glucosewaarden' is gericht op een daling of gelijk blijven van de (nuchtere) bloedglucosewaarden, teneinde het ontstaan van DM2 te voorkomen of op zijn minst uit te stellen. Dit wordt bereikt door een gezonde(re) leefstijl [18] [19]. Indien sprake is van een BMI ≥ 25 is het belangrijk om een gewichtsafname (van 5-10% na 1 jaar) na te streven en te handhaven in de daarop volgende onderhoudsfase.

Geadviseerd wordt de glucosebepaling na 3 maanden te herhalen en vervolgens jaarlijks te controleren in het laboratorium. Indien in 2 achtereenvolgende jaren doorlopend normale bloedglucosewaarden zijn vastgesteld, kan de patiënt worden behandeld conform de groep met een verhoogd risico [NDF 2012] [NDF 2023] [NHG DM2 2021].

### Organisatie binnen de keten

Om de keten tussen actieve opsporing en geïndiceerde preventie sluitend te maken, adviseert de NDF een actieve opsporing van risicogroepen door een populatiegerichte benadering. Dit betreft het actief uitnodigen van groepen met een mogelijk verhoogd risico op DM2 om een gevalideerde risicovragenlijst in te vullen. Hiervoor is een toolkit ontwikkeld: https://diabetesfederatie.nl/ndf-toolkit-persoonsgerichte-diabeteszorg/vroegopsporing [NDF 2023]. Ook wordt het actief verspreiden van de diabetesgevalideerde risicovragenlijsten aanbevolen. GGD, de thuiszorg of apotheek kunnen, in samenwerking met bijvoorbeeld een huisartsenpraktijk, een populatiegerichte benadering uitvoeren. Afhankelijk van de samenstelling en omvang van het multidisciplinaire team, kunnen hier taken in worden verdeeld. Van belang is dat professionals onderling weten wie wat doet, en dat men onderling contact heeft over gemaakte keuzes, compliance en effectiviteit. Onderlinge doorverwijzing en adequate follow-up zijn cruciaal voor het slagen van de interventie. Het niveau van geboden zorg moet ook voor de patënt zelf inzichtelijk zijn [NDF 2012] [NDF 2023] [Diabeat 23].

Volgens de NDF zou goede (preventieve) diabeteszorg voor iedereen met een verhoogd risico op DM2 in ons land toegankelijk moeten zijn. De lokale apotheek in Nederland is een plaats waar mensen vaak komen of makkelijk naar binnen wandelen, en is daardoor een geschikte plek voor opsporing en preventie van diabetes. De apotheker kan hierover samenwerkingsafspraken in de keten maken en/of binnen de 2Diabeat samenwerking in de wijk.

De bijdrage vanuit de apotheek kan onder meer bestaan uit:

- het beschikbaar stellen van de 'Diabetes risicotest' in de publieksruimte van de apotheek of via de website;
- de mogelijkheid bieden om de bloedglucose te meten bij risicogroepen naar aanleiding van het invullen van de 'Diabetes risicotest';
- informatie geven aan mensen met een verhoogd risico, maar met een normaal bloedglucose:
  - Algemene informatie over het risico op DM2;
  - Het belang van het kennen van de risico's en de eigen mogelijkheden om de risico's waar het kan te verkleinen door een gezonde(re) leefstijl [18][19][20][45];
  - Voorlichting te geven over de symptomen van DM2, zodat men hierop alert kan zijn;
  - Afspraken rondom herhaalfrequentie van de bloedglucosecontrole (eenmaal per 3 jaar);
- een medicatiebeoordeling uitvoeren op medicatie die invloed kan hebben op bloedglucose [40][41][42][43], gewicht [18], inspanning of mondgezondheid [64];
- een verwijzing naar andere zorgverleners binnen de keten bij een meting van verhoogd bloedglucose.

## Conclusies

Actieve opsporing van mensen met een verhoogd risico op diabetes is noodzakelijk om de toename van het aantal mensen met DM2 te verminderen. De apotheker kan als laagdrempelige zorgverlener een actieve bijdrage leveren aan de opsporing en preventie van DM2.

## 64. Mondgezondheid en diabetes

Er bestaat een duidelijke relatie en wisselwerking tussen mondgezondheid en diabetes [NHG DM2 2021]. Ook kan het gebruik van bepaalde medicatie een negatieve invloed hebben op de mondgezondheid. Naarmate mensen ouder worden, staat de mondgezondheid onder druk. Onder andere door toename van kwetsbaarheid, ziekten, polyfarmacie, meer complexe monden, moeilijkheden bij persoonlijke verzorging en verminderde toegang mondzorg. Ook blijkt dat het tandartsbezoek afneemt naarmate mensen ouder worden [Orange 2022]. Vroegtijdig signaleren van problemen rondom mondgezondheid en tijdig behandelen, kan veel gezondheidswinst opleveren. Apothekers kunnen hierbij een rol spelen.

### Wisselwerking diabetes en mondgezondheid

Volgens de NHG-Standaard Diabetes hebben patiënten met diabetes vaker last van problemen in de mond, bijvoorbeeld parodontitis, xerostomie, schimmelinfecties, cariës, gingivitis, smaakstoornissen en mondkanker. Een slechte metabole instelling, zoals bijvoorbeeld chronische hyperglykemie en dyslipidemie, draagt bij aan een versterkte inflammatoire reactie in parodontium (= het steunweefsel voor tanden en kiezen). Dit brengt vervolgens (veelal irreversibele) schade toe aan het steunweefsel, waardoor tanden los gaan staan en uiteindelijk verloren kunnen gaan.

Anderzijds kan parodontitis bijdragen aan een verslechterde glucoseregulatie door het veroorzaken van een systemische stijging van cytokines, zoals interleukines -1 en -6, en tumornecrosefactor-alfa. Hierdoor wordt de insulineresistentie bevorderd en daarmee de kans op verslechtering van de glykemische regulatie. Indien de parodontitis wordt behandeld, kan een HbA1c-daling worden bereikt van 3 tot 6 mmol/mol [NHG DM2 2021] [Simpson 2020].

Behalve met diabetes, zijn er ook sterke associaties tussen parodontitis, verlies van gebitselementen, cariës en cardiovasculaire ziekten. Maar er zijn ook - minder sterke - associaties met cerebrovasculaire ziekte, COPD, psoriasis en dementie [Seitz 2019].

Medicatie kan invloed hebben op de mondgezondheid met als gevolg droge mond, tandvleeszwelling (gingiva), kaakbotnecrose of orale candidiasis [GEBU 2012a en b] [GEBU 2015].

### Droge mond

Bepaalde medicijnen kunnen als bijwerking een droge mond geven, doordat de speekselproductie afneemt. Een tekort aan speeksel veroorzaakt ook demineralisatie van het gebit, toename van cariës, atrofie van de mucosa, en secundaire infecties zoals Candida.

Chronisch gebruik van medicatie met een anticholinerg effect is de meest voorkomende oorzaak van verminderde speekselproductie. Dit betreft onder andere parasympaticolytica, antihistaminica (promethazine, clemastine), antihypertensiva (clonidine), anti-emetica (meclozine, cyclizine), antiparkinsonmiddelen (trihexyfenidyl), antidepressiva (vooral de tricyclische en in mindere mate de SSRI's), antipsychotica (chloorpromazine, thioridazine), atropine (oogdruppels), H4-antagonisten [NHG Mond 2003]. Ook bij het gebruik van SGLT-2-remmers is droge mond gemeld als bijwerking [NHG DM2 2021].

In de richtlijn 'Wortelcariës bij (kwetsbare en zorgafhankelijke) ouderen' is een overzicht opgenomen van medicatie, waarvoor bewijs bestaat dat ze de bijwerking van een verminderde functie van de speekselklieren hebben. Het betreft alendroninezuur, amitryptilline, atropine, clonidine, fluoxetine, paroxetine, sertraline, furosemide, oxybutynine, solifenacine, tolterodine, darifenacine, scopolamine en metoprolol [KIMO 2019].

In 2021 is een klinische praktijkrichtlijn verschenen over 'xerostomie en hyposaliëmie die gerelateerd is aan medicatie en polyfarmacie'. Aanbevolen wordt om als (mond)zorgverlener extra alert te zijn op het optreden van xerostomie en/of hyposialie bij mensen met polyfarmacie. Ook wordt geadviseerd om het medicatiegebruik actief na te vragen, indien er klachten of verschijnselen zijn van een droge mond. Indien er tekenen zijn van aantasting van gebitselementen die met hyposaliëmie kunnen worden geassocieerd, wordt aanbevolen het interval tussen twee mondonderzoeken te verkleinen, en eventueel het gebruik van een speekselstimulantium of speekselsubstituut te adviseren. Bij medicatiegeassocieerde hyposaliëmie wordt ook het gebruik van fluoride tandpasta (5.000 ppm fluoride), fluoridebevattend mondspoelmiddel of fluoridegel (zuurgraadneutraal) aanbevolen. En aanvullend het gebruik van chloorhexidine (vernis, gel, spoelmiddel). De richtlijn beveelt ook aan dat arts, apotheker en tandarts de patiënten informeren die medicatie gebruiken, die geassocieerd is met xerostomie of hyposaliëmie. Hierbij dient de relatie tussen medicatiegebruik en mondgezondheid te worden uitgelegd, welke preventieve maatregelen genomen kunnen worden en wat de tekenen zijn van cariës en/of erosie. In geval van gediagnosticeerde hyposaliëmie wordt aanbevolen om te onderzoeken of de medicatie kan worden aangepast (stoppen of dosisverlaging). Overleg tussen tandarts, apotheker en voorschrijver wordt geadviseerd [KIMO 2021].

### Gingiva zwelling

Geneesmiddelen waarvan het vaakst is gemeld dat zij gingivazwelling kunnen veroorzaken, zijn de anti-epileptica fenytoïne en valproïnezuur, de calciumantagonisten (met name dihydropyridines) en het immunosuppressivum ciclosporine [GEBU 2012a].

### Kaakbotnecrose

Een belangrijke bijwerking waarmee bisfosfonaten worden geassocieerd, is osteonecrose (met name na intraveneuze toediening). Osteonecrose is afbraak van bot die in de kaak tot de vernietiging van kaakdelen kan leiden, en die moeilijk is te behandelen. Vaak heeft het verlies van een gebitselement of een lokale gebitspathologie (zoals parodontaal verval) hieraan ten grondslag gelegen. Staken van het gebruik van bisfosfonaten voorafgaand aan een tandheelkundige behandeling heeft vermoedelijk weinig zin, aangezien het effect van bisfosfonaten en daarmee de kans op het ontwikkelen van osteonecrose nog jaren aanwezig blijft [GEBU 2007a].

### Orale candidiasis

Een infectie van de mond door de gist Candida albicans komt het meest voor bij patiënten met afweerstoornissen, maar kan bijvoorbeeld ook worden veroorzaakt door geneesmiddelen (met name inhalatiecorticosteroïden) en kan voorkomen bij patiënten met een gebitsprothese [GEBU 2001].

### Signalering en preventie mondproblematiek bij diabetes

Het blijkt dat van de mensen met ernstige parodontitis één op de vier ook diabetes heeft, wat vaak nog niet gediagnosticeerd is. Parodontitis kan derhalve mogelijk een eerste signaal zijn van diabetes [Teeuw 2017].

In de NHG-Standaard Diabetes wordt mensen met diabetes geadviseerd om - vanwege de grotere kans op tandheelkundige problematiek - tweemaal per jaar een bezoek aan de tandarts en/of mondhygiënist te brengen. In de standaard wordt ook gesteld dat lang niet alle diabetespatiënten voor controle naar de tandarts of mondhygiënist gaan. Derhalve adviseert de standaard dat de zorgverleners tijdens de diabetescontroles kan bespreken of de patiënt de tandarts en/of mondhygiënist regelmatig bezoekt, en of er klachten zijn van pijn in de mond, een droge mond, veranderde smaak, slechte adem, bloedend en/of gezwollen tandvlees of losstaande gebitselementen. Het is niet duidelijk in hoeverre dit wordt nagevraagd bij de periodieke controles in de huisartspraktijk [NHG DM2 2021].

In 2021 is een klinische praktijkrichtlijn verschenen over xerostomie en hyposaliëmie die is gerelateerd aan medicatie en polyfarmacie. Aanbevolen wordt om als (mond)zorgverlener extra alert te zijn op het optreden van xerostomie en/of hyposialie bij mensen met polyfarmacie. Ook wordt geadviseerd om het medicatiegebruik actief na te vragen, indien er klachten of verschijnselen zijn van een droge mond.

De richtlijn beveelt ook aan dat arts, apotheker en tandarts de patiënten informeren die medicatie gebruiken, die geassocieerd is met xerostomie of hyposaliëmie. Hierbij dient de relatie tussen medicatiegebruik en mondgezondheid te worden uitgelegd, welke preventieve maatregelen genomen kunnen worden en wat de tekenen zijn van cariës en/of erosie. In geval van gediagnosticeerde hyposaliëmie wordt aanbevolen om te onderzoeken of de medicatie kan worden aangepast (stoppen of dosisverlaging). Overleg tussen tandarts, apotheker en voorschrijver wordt geadviseerd [KIMO 2021].

### Tool parodontitis screening

Zorgprofessionals kunnen heel eenvoudig mensen op parodontitis screenen via een online calculator op www.parodontitisscreening.nl. Hieruit volgt dan een advies wat de kans is op parodontitis, en of het nodig is om de tandarts te bezoeken voor controle.

### Behandeling mondproblematiek

Indien er tekenen zijn van aantasting van gebitselementen die met hyposaliëmie kunnen worden geassocieerd, wordt aanbevolen het interval tussen twee mondonderzoeken te verkleinen, en eventueel het gebruik van een speekselstimulantium of speekselsubstituut te adviseren. Bij medicatiegeassocieerde hyposaliëmie wordt ook het gebruik van fluoride tandpasta (5.000 ppm fluoride), fluoride bevattend mondspoelmiddel of fluoridegel (zuurgraadneutraal) aanbevolen. En aanvullend het gebruik van chloorhexidine (vernis, gel, spoelmiddel). In geval van gediagnosticeerde hyposaliëmie wordt aanbevolen om te onderzoeken of de medicatie kan worden aangepast (stoppen of dosisverlaging). De klinische praktijkrichtlijn beveelt overleg tussen tandarts, apotheker en voorschrijver aan [KIMO 2021].

In sommige gevallen (zoals ernstige parodontitis) schrijft de tandarts orale antibiotica voor, zoals amoxicilline en metronidazol of clindamycine [NVVP 2020].

### Apotheker en mondgezondheid

In de apotheek zijn diverse mogelijkheden om aandacht te besteden aan de mondgezondheid van de mensen die de apotheek bezoeken. Dit betreft het verstrekken van zelfzorgmiddelen die worden gebruikt om het gebit te reinigen of gezond te houden. Maar ook voorschriften van tandartsen of kaakchirurgen worden in de apotheek aangeboden, zoals antibiotica, mondspoelmiddelen of middelen bij een droge mond. Bij mensen met diabetes is extra alertheid geboden bij het verstrekken van eerder genoemde middelen.

Bij mensen met diabetes die medicatie (gaan) gebruiken met mogelijk orale bijwerkingen, zoals een droge mond, is het belangrijk om hierover voor te lichten. Bij periodieke medicatiebeoordelingen bij mensen met diabetes is het aan te bevelen dat de apotheker actief informeert naar de mondgezondheid, en beoordeelt of er sprake kan zijn van orale bijwerkingen van medicatie. Nagevraagd kan worden of er klachten zijn van pijn in de mond, een droge mond, veranderde smaak, slechte adem, bloedend en/of gezwollen tandvlees of losstaande gebitselementen. Bij vermoeden van mondproblemen kan de online calculator worden ingevuld via www.parodontitisscreening.nl. In FTO-verband kunnen screeningen worden gedaan op mensen met diabetes die middelen met orale bijwerkingen gebruiken.

Voorlichting ten aanzien van een goede mondhygiëne, voldoende vochtgebruik en het gebruik van (suikervrije) producten die de speekselvloed stimuleren, kan de symptomen van een droge mond verlichten en eventuele complicaties voorkómen. Indien mogelijk wordt de medicatie die de orale bijwerking veroorzaakt, afgebouwd of gestaakt en vervangen door een alternatief. Gebruik van kunstspeeksel geeft vaak verlichting van klachten, weliswaar van korte duur (twee uur). Er zijn verschillende producten verkrijgbaar als zelfzorgmiddel. Het is belangrijk om bij mensen met diabetes te blijven benadrukken dat minimaal twee keer per jaar een bezoek aan de tandarts noodzakelijk is, vanwege de wisselwerking tussen mondproblematiek en bloedglucoseregulatie [NHG Mond 2003] [NHG DM2 2021].

Gezien de duidelijke wisselwerking tussen diabetes en mondgezondheid, verdient het aanbeveling om binnen de ketenzorg diabetes afspraken te maken over vroegtijdige signalering van en communicatie over mondzorgproblemen tussen zorgverleners (tandartsen, huisartsen en praktijkondersteuners, apothekers).

### Conclusies

- Mensen met diabetes hebben vaak en verschillende soorten mondproblemen.
- Er zijn sterke associaties tussen parondontitis, verlies van gebitselementen, cariës en diabetes, cardiovasculaire en cerebrovasculaire ziekten.
- Mensen met parodontitis blijken vaak ongediagnosticeerde diabetes te hebben.
- Behandeling van parodontitis helpt om HbA1c verder te reduceren.
- Alertheid is geboden bij mensen met diabetes die mondzorgmiddelen gebruiken (met of zonder recept) en/of middelen met orale bijwerkingen.
- Tijdens een medicatiebeoordeling/vervolgconsult bij mensen met diabetes, is het aan te bevelen om naar de mondgezondheid te informeren en eventueel comedicatie met orale bijwerkingen te beoordelen en te bespreken.
- Het is belangrijk om bij mensen met diabetes te blijven benadrukken dat minimaal twee keer per jaar een bezoek aan de tandarts noodzakelijk is, vanwege de wisselwerking tussen mondproblematiek en bloedglucoseregulatie.

# Referenties


**Aarts 2009** Aarts S, van den Akker M, van Boxtel MP, Jolles J, Winkens B, Metsemakers JF. Diabetes mellitus type II as a risk factor for depression: a lower than expected risk in a general practice setting. Eur J Epidemiol 2009; 24: 641-648.

**Abd EL Aziz 2020** Abd El Aziz, Mirna, et al. "Incretin - based glucose - lowering medications and the risk of acute pancreatitis and malignancies: a meta-analysis based on cardiovascular outcomes trials." Diabetes, Obesity and Metabolism 22.4 (2020): 699-704.

**Abdelmoneim 2012** Abdelmoneim AS, Hassenbank SE, Seubert JM, Brocks DR, Light PE, Simpson SH. Variations in issue selectivity amongst insulin secretagogues: A systematic review. Diabetes, Obesity and Metabolism 2012; 14 (2): 130-138.

**ADA 1994** American Diabetes Association. Self monitoring of blood glucose (consensus Statement). Diabetes Care 1994; 17: 81-86.

**Add CVRM 2017** Addendum (kwetsbare) ouderen bij de multidisciplinaire richtlijn CVRM. 2017. https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/addendum_kwetsbare_ouderen_bij_cvrm/startpagina_addendum_kwetsbare_ouderen_cvrm.html.

**Admiraal 2012** Admiraal WM, Celik F, Gerdes VE, Dallal RM, Hoekstra JB, Holleman F. Ethnic differences in weight loss and diabetes remission after bariatric surgery: a meta-analysis. Diabetes Care 2012;35:1951-8.

**ADVANCE 2008** The ADVANCE collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2560-2572.

**Adhien 2013** Adhien P1, van Dijk L, de Vegter M, Westein M, Nijpels G, Hugtenburg JG. Evaluation of a pilot study to influence medication adherence of patients with diabetes mellitus type-2 by the pharmacy. Int J Clin Pharm. 2013 Dec;35(6):1113-9.

**Adler 2003** Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). Kidney Int 2003;63:225-32.

**AenL 202**2 Handleiding 'Afbouwen van medicatie bij diabetes type 2, Vereniging Arts en Leefstijl, oktober 2022. https://www.artsenleefstijl.nl/.

**Ahdi 2008** Ahdi M, Malki F, van Oosten W, Gerdes VEA, Meesters EW. Diabetes en ramadan. Ned Tijdsch Geneesk 2008; 152: 1871-1874.

**Ahn 2010** Ahn SM, Pomp A, Rubino F. Metabolic surgery for type 2 diabetes. Ann N Y Acad Sci 2010;1212:E37-E45.

**Al-Arouj 2010** Al-Arouj M, Assaad-Khalil S, Buse J et al. Recommendations for management of diabetes during ramadan. Update 2010. Diabetes Care 2010; 33: 1895-1902.

**Alto 2002** Alto WA, Meyer D, Schneid J, Bryson P, Kindig J. Assuring the accuracy of home glucose monitoring. J Am Board Fam Pract 2002; 15: 1-6.

**An 2016** An H, He L. Current understanding of metformin effect of the control of hyperglycemia in diabetes. Journ of Endocr 2016; 228 (3): 97-106.

**Anderson 2011** Anderson RJ, Bahn GD, Moritz TE, Kaufman D, Abraira C, Duckworth W; VADT study Group. Blood Pressure and cardiovascular disease risk in the Veterans Affairs Diabetes Trial. Diabetes Care 2011; 34 (1): 34-8.

**Andreadis 2018** Andreadis, Panagiotis, et al. "Semaglutide for type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta - analysis." Diabetes, Obesity and Metabolism 20.9 (2018): 2255-2263.

**Anom 1976** A study of the effects of hypoglycemia agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. VI. Supplementary report on nonfatal events in patients treated with tolbutamide. Diabetes 1976; 25:1129.

**Antoine 2014** Antoine SL1, Pieper D, Mathes T, Eikermann M. Improving the adherence of type 2 diabetes mellitus patients with pharmacy care: a systematic review of randomized controlled trials. BMC Endocr Disord. 2014 Jul 7;14:53.

**Apperloo 2007** Apperloo JJ, Gerlag PGG, Beerenhout CH, Vader HL. Schatting van de nierfunctie op grond van de creatinineklaring: bruikbaarheid van enkele formules en correctie bij obese patiënten. Ned Tijdschr Geneeskd 2007; 151: 1016-1023.

**Arguedas 2013** Arguedas JA, Leiva V, Wright JM. Blood pressure targets for hypertension in people with diabetes mellitus. Cochrane Database Sys Rev. 2013 Oct; 10: CD008277.

**Armor 2010** Armor BL, Britton ML, Dennis VC, Letassy NA. Review of Pharmacist Contributions to Diabetes Care in the United States. J Pharm Practice 2010; 23: 250-264.

**Aronoff 2000** Aronoff S, Rosenblatt S, Braithwaite S, et al. Pioglitazone hydrochloride monotherapy improves glycemic control in the treatment of patients with type 2 diabetes: a 6-month randomized placebo-controlled dose-response study. The Pioglitazone 001 Study Group. Diabetes Care 2000; 23:1605.

**Avendonk 2010** Avendonk M.J.P van. Insulin therapy in type 2 diabetes patients, balancing between evidence and experience. Proefschrift. Universiteit Utrecht 2010.

**Babinec 2010** Babinec PM1, Rock MJ, Lorenzetti DL, Johnson JA. Do researchers use pharmacists' communication as an outcome measure? A scoping review of pharmacist involvement in diabetes care. Int J Pharm Pract. 2010 Aug;18(4):183-93.

**Baily 1992** Bailey CJ. Biguanides and NIDDM. Diabetes Care 1992; 15:755.

**Baily 1996** Bailey CJ, Turner RC. Metformin. N Engl J Med 1996; 334:574.

**Baily 2014b** Baily CJ, Morales Villegas EC, Woo V, Tang W, Ptaszynska A, List JF. Efficacy and safety of placebocontrolled 102 week trial. Diabet Med 2014 nov 8. Doi: 10,111/dme.12624. dapagliflozin monotherapy in people with type 2 diabetes: a reandomized double-blind.

**Balamuthusamy 2009** Balamuthusamy S1, Molnar J, Adigopula S, Arora R. Comparative analysis of beta-blockers with other antihypertensive agents on cardiovascular outcomes in hypertensive patients with diabetes 10.1097/MJT.0b013e31817fd87e.

**Balena 2013** Balena R. Hensley IE, Miller S, Barnett AH. Combination therapy with GLP-1-receptor agonists and basal inxulin: a systematic review of the literature. Daibetes Obes Metab 2013; 15 (6); 485-502.

**Banini 2006** Banini AE, Boyd LC, Allen JC, Allen HG, Sauls DL. Muscadine grape products intake, diet and blood constituents of non-diabetic and type 2 diabetic subjects. Nutrition 2006; 22: 1137-1145.

**Barnett 2008** Barnett AH, Krentz AJ, Strojek K, Sieradzki J, Azizi F, Embong M et al. The efficacy of selfmonitoring of blood glucose in the management of patients with type 2 diabetes treated with a glicazide modified release-based regimen. A mulitcentre randomized, parallel-group, 6 month evaluation (DINAMIC 1 study). Diabetes Obes Metab 2008; 10: 1239-1247.

**Basu 2006** Basu A, Jensen MD, McCann F, et al. Effects of pioglitazone versus glipizide on body fat distribution, body water content, and hemodynamics in type 2 diabetes. Diabetes Care 2006; 29:510.

**Battelino 2019** Battelino T. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. Diabetes Care 1 August 2019; 42 (8): 1593– 1603. https://doi.org/10.2337/dci19-0028.

**Bauman 2000** Bauman WA, Shaw S, Jayatilleke E, et al. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. Diabetes Care 2000; 23:1227.

**Bautista 2003** Bautista LJ, Bugos C, Dirnberger G, et al. Efficacy and safetyprofile of glimepiride in Mexican American Patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. Clin Ther 2003; 25 (1): 194-209.

**Baxter 2012** Baxter K (ed). Stockley's drug interactions [ online]. London: Pharmaceutical Press, 2012. www.medicinescomplete.com.

**BBDC 2002** Bantin and Best Diabetes Centre. Approach to the management of diabetes mellitus. University of Toronto: Toronto, 2002.

**Becker 2014** Becker RH, Dahmen R, Bergmann K, Lehmann A, Jax T, Heise T. New insulin glargine 300 units·mL-1 provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 units·mL-1. Diabetes Care 2014; 38: 637–643.

**Belcher 2005** Belcher G, Lambert C, Edwards G, et al. Safety and tolerability of pioglitazones, metformin, and gliclazide in the treatment of type 2 diabetes. Diab Res Clin Pract 2005; 70: 53-62.

**Beldhuis 2022** Beldhuis IE et al. Evidence-Based Medical Therapy in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Chronic Kidney Disease. Circulation. 2022 Mar;145(9):693-712.

**Ben 2011** Ben Q, Xu M, Ning X, Liu J, Hong S, Huang W, et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. Eur J Cancer 2011;47:1928-37.

**Benedetti 2022** Benedetti, Rosaria, et al. "Effects of novel SGLT2 inhibitors on cancer incidence in hyperglycemic patients: a meta-analysis of randomized clinical trials." Pharmacological Research 175 (2022): 106039

**Bennet 2011** Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. Ann Intern Med 2011; 154:602.

**Ben Salem 2011** Ben Salem C, Fathallah N, Hmouda H, Bouraoui K.. Drug-induced hypoglycaemia: An Update. Drug Safety 2011; 34: 21-45.

**Bergenstal 2000** Bergenstal R, Pearson J, Cembrowski GS, Bina D, Davidson J, List S. Identifying variables associated with inaccurate self-monitoring of blood glucose: proposed guidelines to improve accuracy. The Diabetes Educator 2000; 26: 981-989.

**Berlie 2012** Berlie H, Hurren KM, Pinelli NR. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists as add-on therapy to basal insulin in patients with type 2 diabetes: a systematic review. Diabetes Metab Syndr Obes 2012; 5:165.

**Bethlehem 2017** Bethlehem C, Haver VG, Dekens K. Levensbedreigende bijwerking na toevoegen van DPP-4-remmer sitagliptine aan enalapril. Ned platform v Farm Onderzoek. 2017; 2: A1637.

**Bezin 2023** Bezin, Julien, et al. "GLP-1 receptor agonists and the risk of thyroid cancer." Diabetes Care 46.2 (2023): 384-390.

**Biessels 2007** Biessels GJ, Kerssen A, de Haan EH, Kappelle LJ. Cognitive dysfunction and diabetes: implications for primary care. Prim Care Diabetes 2007; 1: 187-193.

**Bilik 2010b** Bilik D, McEwen LN, Brown MB, et al. Thiazolidinediones and fractures: evidence from translating research into action for diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95:4560.

**Black 2007** Black C, Donnelly P, McIntyre L, et al. Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2007; CD004654.

**Blevins 2011** Blevins T, Pullman J, Malloy J, et al. DURATION-5: exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96:1301.

**Blom 2019** Blom L, van Amerongen K, Prins H. Diabetespatient kan wel wat hulp van de apotheek gebruiken. Pharm Weekbl 25 oktober 2019: 154-43.

**Bode 2013** Bode B, Stenlof K, Sullivan D, et al. Efficacy and safety of canagliflozin treatment in older subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. Hosp Pract (1995). 2013; 41 (2): 72-84.

**Bodenheimer 2002** Bodenheimer T, Lorig K, Holman H, Grumbach K. Patient self-management of chronic disease in primary care. JAMA 2002; 288: 2469-2475.

**Bodmer 2010** Bodmer M, Meier C, Krähenbühl S, Jick SS, Meier CR. Long-term Metformin Use is associated with decreased risk of breast cancer. Diabetes Care 2010; 33: 1304-1306.

**Bogacka 2004** Bogacka I, Xie H, Bray GA, Smith SR. The effect of pioglitazone on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma target genes related to lipid storage in vivo. Diabetes Care 2004; 27:1660.

**Bolen 2007** Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh H, Marinopoulos S, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. Annals of internal medicine 2007;147.6: 386-399.

**Bolinder 2014** Bolinder J, Ljunggren O, johansson L. et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. Diabetes Obes Metab 2014; 16 (2): 159-169.

**Bonds 2010** Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. BMJ 2010; 340: b4909.

**Bosetti 2013** Bosetti C, Rosato V, Bunioato D, Zambon A, La Vecchia C, Corrao G. Cancer risk for patients using thiazolidinediones for type 2 diabetes: a meta-analysis. Oncologist 2013; 18 (2): 148-56.

**v Boven 2014** van Boven JF1, Stuurman-Bieze AG, Hiddink EG, Postma MJ, Vegter S. Medication monitoring and optimization: a targeted pharmacist program for effective and cost-effective improvement of chronic therapy adherence. J Manag Care Spec Pharm. 2014 Aug;20(8):786-92.

**Brenner 2001** Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patiënts with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001;345:861-869.

**Burge 1999a** Burge MR, Zeise TM, Sobhy TA, Rassam AG, Schade DS. Low-dose ethanol predisposes elderly fasted patients with type 2 diabetes to sulfonylurea induced low blood glucose. Diabetes Care 1999; 22: 2037-2043.

**Burge 1999b** Burge MR, Sood V, Sobhy TA, Rassam AG, Schade DS. Sulphonylurea-induced hypoglycaemia in type 2 diabetes: a review. Diabetes Obes Metab 1999; 1: 199-206.

**Burke 2016** Burke KR, Schumacher CA, Harpe/ SE. SGLT-2- inhibitors: a systematich review of diabetic ketoacidosis and related risk factors in the primary literature. Pharmacotherapy 2016. doi: 10.1002/phar.1881.

**Buse 2009** Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). Lancet 2009; 374:39.

**Buse 2013** Buse JB, Nauck M, Forst T, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. Lancet 2013; 381:117.

**Butler 2013** Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T, et al. Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors. Diabetes 2013; 62:2595.

**Bijlsma 2013** Bijlsma AY, et al. Sarcopenie, op weg naar klinische toepasbaarheid. Ned. Tijdschr. Geneeskd. 2013;157:A5336.

**Bytzer 2001** Bytzer P, Talley NJ, Jones MP, Horowitz M. Oral hypoglycaemic drugs and gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15: 137-142.

**CADTH 2009** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Systematic review of use of blood glucose test strips for the management of diabetes mellitus. Ottawa (ON): The Agency; 2009.

**Calles-Escandon 2010** Calles-Escandón J1, Lovato LC, Simons-Morton DG, Kendall DM, Pop-Busui R, Cohen RM, et al. Effect of intensive compared with standard glycemia treatment strategies on mortality by baseline subgroup characteristics: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. Diabetes Care. 2010 Apr;33(4):721-7.

**Camargo 2021** De Camargo Catapan S, Nair U, Gray L et al. Same goals, different challenges: A systematic review of perspectives of people with diabetes and Helathcar professionals on Type 2 diabetes care. Diabetich Medicine 2021; 00:e14625.

**Campbell 2012** Campbell PT, Newton CC, Patel Av, Jacobs EJ, Gapstur SM. Diabetes and Cause-Specific Mortality in a Prospective Cohort of One Million U.S. Adults. Diabetes Care September 2012 vol. 35 no. 9 1835-1844.

**Cannon 2020** Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, Charbonnel B, Frederich R, Gallo S, Cosentino F, Shih WJ, Gantz I, Terra SG, Cherney DZI, McGuire DK; VERTIS CV Investigators. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2020 Oct 8;383(15):1425-1435. doi: 10.1056/NEJMoa2004967. Epub 2020 Sep 23. PMID: 32966714.

**Capelli 2012** Capelli C, Rotondi M, Pirola I, Agosti B, Formenti A, Zarra E, et al. Thyerotropin levels in diabetic patients on metformin treatment. Eur J of Endocr 2012; 167: 261-265.

**Carter 2013** Carter AA, Gomes T, Camacho X, Juurlink DN, Shah BR, Mamdani MM et al. Risk of incident diabetes among patients treated with statin: population based study. BMJ. 2013 May 23;346:f2610. doi: 10.1136/bmj.f2610.

**CBG 2012** Risico op cardiovasculaire en nierbijwerkingen aliskirenbevattende geneesmiddelen bij bepaalde diabetespatiënten. Mededeling 6 jan 2012. www.cbg-meb.nl/CBG/nl/humane-geneesmiddelenactueel/Risico_op_cardiovasculaire_en_nierbijwerkingen_aliskiren_bevattende_geneesmiddelen_bij_bepaalde_diab/default.htm.

**CBG 2015** Standpunt College ter Beoordeling van Geneesmiddelen ( CBG) over voorschrijven van 'biosimilars'. 31 maart 2015. https://www.cbg-meb.nl/actueel/nieuws/2015/03/31/standpunt-cbg-over-voorschrijven-van-biosimilars.

**CBG 2016** DHPC SGLT-2--remmers, 24 maart 2016. http://www.cbg-meb.nl/voor-mensen/voor-zorgverleners/documenten/brieven/2016/03/18/dhpc-SGLT-2--remmers.

**CBG dapag** SMPC dapagliflozine. Forxiga 10 mg, filmomhulde tabletten | Geneesmiddeleninformatiebank | College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (cbg-meb.nl). Geraadpleegd 28 aug 2023.

**CCT 2008** Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18686 people with diabetes in 14 randomised trials on statines: a meta-analysis. Lancet 2008; 371: 117-125.

**Cefalu 2013** Cefalu WT et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patiens with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin ( CANTATA-SU): 52 weeks results from a randomised, double-blind, phase 3 non inferiority trial. Lancet 2013 sep 14; 382 (9896): 941-950.

**Chadt 2020** Chadt, Alexandra, and Hadi Al-Hasani. "Glucose transporters in adipose tissue, liver, and skeletal muscle in metabolic health and disease." Pflügers Archiv-European Journal of Physiology 472 (2020): 1273-1298.

**Charbonnel 2004** Charbonnel B, Dormandy J, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Skene A.. The prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events (PROactive): can pioglitazone reduce cardiovascular events in diabetes? Study design and baseline characteristics of 5238 patients. Diabetes Care 2004; 27: 1647-1653.

**Charles 2011** Charles M, Ejskjaer N, Witte DR, Borch-Johnsen K, Lauritzen T, Sandbaek A. Prevalence of neuropathy and peripheral arterial disease and the impact of treatment in people with screen-detected type 2 diabetes: the ADDITION-Denmark study. Diabetes Care 2011;34:2244-9.

**Chen 2012** Chen X1, Yang L, Zhai SD. Risk of cardiovascular disease and all-cause mortality among diabetic patients prescribed rosiglitazone or pioglitazone: a meta-analysis of retrospective cohort studies. Chin Med J (Engl). 2012 Dec;125(23):4301-6.

**Cheng 2014** Cheng J, Zhang W, Zhang X et al. effect of Angiotensin-converting Enzme inhobitors and Angiotensin II receptor Blocker on All-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes Mellitus: A meta-analysis. JAMA intern Med 2014, Mar 31.

**Cheng 2019** Cheng L, Li YY, Hu W, et al . Risk of bone fracture associated with sodium–glucose cotransporter-2 inhibitor treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Metabol 2019;45:436-45.

**Chiasson 2003** Chiasson JL, Josse RG, Gomis R. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with Impaired Glucose toleranc. The STOP-NIDDM trial. JAMA 2003; 290 (4): 486-494.

**Chowdhury 2003** Chowdhury T, Escudier V. Poor glysemic control caused by insulin induced lipohypertrophy. Br Med J 2003; 327: 383-388.

**Clar 2009** Clar C1, Royle P, Waugh N. Adding pioglitazone to insulin containing regimens in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2009 Jul 1;4(7):e6112. doi: 10.1371/journal.pone.0006112

**Clar 2010** Clar C, Barnard K, Cummins E, Royle P, Waugh N. Self monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review. Health Technol Assess 2010; 14: 1-140.

**Cohen 2013** Cohen D. Has pancreatic damage from glucagon suppressing diabetes drugs been underplayed? BMJ 2013; 346:f3680.

**Cohen2013b** Cohen D. European drugs agency clashes with scientists over safety of GLP-1 drugs. BMJ 2013; 347:f4838.

**Collins 2011** Collins C1, Limone BL, Scholle JM, Coleman CI. Effect of pharmacist intervention on glycemic control in diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2011 May;92(2):145-52.

**Colmers 2012** Colmers IN, Bowker SL, Majumdar SR, Johnson JA. Use of thiazolidinediones and the risk of bladder cancer among people with type 2 diabetes: a meta-analysis. CMAJ 2012; 184:E675.

**Colquitt 2009** Colquitt JL, Picot J, Loveman E, Clegg AJ. Surgery for obesity. Cochrane Database Syst Rev 2009;CD003641. CREDENCE = Canagliflozin and Renal Eindpoints in Diabetes with Established Nepfropathy Clinical Evaluation Trial. Clinicaltrials.gov nummer NCT02065791).

**Crutzen 2021** Crutzen S, et al. Type 2 diabetes patients' view on prevention of hypoglycemaemia. BMC Family Practice (2021). Jun 14; 22 (1): 114.

**Cryer 2008** Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. Diabetes 2008; 57: 3169-3176.

**Cryer 2012** Cryer PE. Hypoglycemia in Diabetes. Pathophysiology, Prevalence and Prevention, 2nd ed, American Diabetes Association, Alexandria 2012.

**CTT 2008** Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators: Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18686 people with diabetes in 14 randomised trials on statines: a meta-analysis. Lancet 2008; 371: 117-125.

**Currie 2010** Currie CJ, Peters CR, Tynan A, Evans M, Heine RJ, Bracco OL, et al. Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. Lancet 2010; 375: 481-489.

**Cusi 1996** Cusi K, Consoli A, DeFronzo RA. Metabolic effects of metformin on glucose and lactate metabolism in Noninsulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Endocr and Metabolism 1996 ; 81: 4059-4067.

**Dalem 2016** Dalem van J, Brouwers MCGJ, Stehouwer CDA, Krings A, Leufkens HGM, Driessen JHM et al. Risk of hypoglycaemia in users of sulphonylureas compared with metformin in relation to renal function and sulphonylurea metabolite group: population based cohort study. BMJ 2016;354:i3625.

**Dahl 2022** Dahl, Dominik, et al. "Effect of subcutaneous tirzepatide vs placebo added to titrated insulin glargine on glycemic control in patients with type 2 diabetes: the SURPASS-5 randomized clinical trial." Jama 327.6 (2022): 534-545.

**Daily 2015** Daily G. Empagliflozin for the treatment of type 2 diabetes mellitus: An overview of safety and efficacy based on Phase 3 trials. J Diabetes. 2015 Feb 11. doi: 10.1111/1753-0407.12278.

**Dailey 2015** Dailey G, Lavernia F. A review of the safety and efficacy data for insulin glargine 300 units/ml, a new formulation of insulin glargine. Diabetes, Obesity and Metabolism 17: 1107–1114, 2015. Review article © 2015 John Wiley & Sons Ltd.

**Dargie 2007** Dargie HJ, Hildebrandt PR, Riegger GA, et al. A randomized, placebo-controlled trial assessing the effects of rosiglitazone on echocardiographic function and cardiac status in type 2 diabetic patients with New York Heart Association Functional Class I or II Heart Failure. J Am Coll Cardiol 2007; 49:1696.

**Davies 2017** Davies M, Pieber TR, Hartoft-Nielsen M, Hansen OKH, Jabbour S, Rosenstock J. Effect of Oral Semaglutide Compared With Placebo and Subcutaneous Semaglutide on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017;318(15):1460–1470. doi:10.1001/jama.2017.14752.

**Davies 2022** Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. 2022 Dec;65(12):1925-1966. doi: 10.1007/s00125-022-05787-2. Epub 2022 Sep 24. PMID: 36151309; PMCID: PMC9510507.

**DCCT 1993** The Diabetes Control Complications Trial (DCCT) Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329: 683-689.

**DCCT 1997** Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Diabetes 1997; 46:271. De Fine Olivarius 2006 De Fine Olivarius N, Andreasen AH, Siersma V, et al. Changes in patient weight and the impact of antidiabetic therapy during the first 5 years after diagnosis of diabetes mellitus. Diabetologia 2006; 49: 2058-67.

**DeFronzo 1995** DeFronzo RA, Goodman AM. . Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1995; 333: 541-549.

**DeFronzo 2015** DeFronzo RA1, Lewin A2, Patel S3, Liu D4, Kaste R4, Woerle HJ, et al. Combination of Empagliflozin and Linagliptin as Second-Line Therapy in Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Metformin. Diabetes Care. 2015 Jan 12. pii: dc142364. [Epub ahead of print].

**Delea 2003** Delea TE, Edelsberg JS, Hagiwara M, et al. Use of thiazolidinediones and risk of heart failure in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. Diabetes Care 2003; 26:2983.

**Del Prato 2021** Del Prato, Stefano, et al. "Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial." The Lancet 398.10313 (2021): 1811-1824

**Dejgaard 2009** Dejgaard A, Lynggaard H, Råstam J, Krogsgaard Thomsen M. No evidence of increased risk of malignancies in patients with diabetes treated with insulin detemir: a meta-analysis. Diabetologia 2009; 52: 2507-2512.

**De Jong 2016** De Jong, Härmark L, van Puijenbroek E. Time course, outcome and management of adverse drug reactions associated with metformin from patient's perspective: a prospective, observational cohort study in the Netherlands. European journal of clinical pharmacology 72.5 (2016): 615-622.

**Dekker 2005** Dekker JM, Girman C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, et al. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. Circulation 2005;112:666-73.

**Derosa 2010** Derosa G. Efficacy and tolerability of pioglitazone in patients with type 2 diabetes mellitus: comparison with other oral antihyperglycaemic agents. Drugs 2010; 70: 1945-1961.

**Derosa 2012** Derosa G1, Maffioli P..Efficacy and safety profile evaluation of acarbose alone and in association with other antidiabetic drugs: a systematic review. Clin Ther. 2012 Jun;34(6):1221-36. doi: 10.1016/j.clinthera.2012.04.012. Epub 2012 May 5.

**DF 2022a** Wat is een insulinepomp? (diabetesfonds.nl)

**DF 2022b** Insuline¬pomp even goed als insulinepen bij volwassenen (diabetesfonds.nl

**Diabeat 23** https://2diabeat.nl/, geraadpleegd juni 2023.

**Diabetesnl** Diabetes.nl, geraadpleegd juni 2023.

**Diamond 1994** Diamond I, Messing RO. Neurologic effects of alcoholism. West J Med 1994; 161: 279-287.

**DNSC 2023** Diabetes and Nutrition Study Group, and European Association for the Study of Diabetes (EASD. "Evidence-based European recommendations for the dietary management of diabetes." Diabetologia 66.6 (2023): 965-985.

**Dijk 2010** Dijk L van, Wensveen B. Alles over de nierfunctiewaarde. Pharm Weekbl 2010; 31: 22-23.

**Dijk 2016** Dijk van L, Hendriks M, Zwikker H, Jong de J, Vervloet M. Informatiebehoeften van patiënten over geneesmiddelen. Nivel 2016. ISBN/EAN 978-94-6122-416-3.

**Dorchy 2003** Dorchy H, Vlaenderen C van, Roggemans MP. Sources of errors in blood glucose self-monitoring in 100 young diabetics. Rev Med Brux 2003; 24: 77-81.

**Dore 2011** Dore DD, Bloomgren GL, Wenten M, et al. A cohort study of acute pancreatitis in relation to exenatide use. Diabetes Obes Metab 2011; 13:559.

**Dormandy 2005** Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet 2005;366:1279-89.

**Dormandy 2009** Dormandy J, Bhattacharya M, van Troostenburg de Bruyn AR, PROactive investigators. Safety and tolerability of pioglitazone in high-risk patients with type 2 diabetes: an overview of data from PROactive. Drug Saf 2009; 32:187.

**Dormuth 2014** Dormuth CR, Filion KB, Paterson JM, James MT, Teare GF, Raymond CB, et al . Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicentre, observational study of administrative databases. BMJ. 2014 May 29;348:g3244. doi: 10.1136/bmj.g3244.

**Dow 2018** Dow, C., et al., Diet and risk of diabetic retinopathy: a systematic review. Eur J Epidemiol, 2018. 33(2): p. 141-156.

**Drouin 2004** Drouin P, Standl E, Diamicorn MR study Group. Gliclazide modified release: results of a 2 -year study in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obese Metabol 2004; 6 (6): 414-21.

**Drucker 2008** Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. Lancet 2008; 372:1240.

**Du 2014** Du YF1, Ou HY1, Beverly EA2, Chiu CJ. Achieving glycemic control in elderly patients with type 2 diabetes: a critical comparison of current options. Clin Interv Aging. 2014 Nov 18;9:1963-1980.

**Dulmen 2007** Dulmen S, Sluijs E, van Dijk L, de Ridder D, Heerdink R, Bensing J. Patient adherence to medical treatment: a review of reviews. BMC Health Serv Res 2007; 7: 55-68.

**Duckworth 2009** Duckworth W1, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. N Engl J Med. 2009 Jan 8;360(2):129-39. doi: 10.1056/NEJMoa0808431. Epub 2008 Dec 17.Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes.

**Duckworth 2011** Duckworth WC1, Abraira C, Moritz TE, Davis SN, Emanuele N, Goldman S et al. The duration of diabetes affects the response to intensive glucose control in type 2 subjects: the VA Diabetes Trial. J Diabetes Complications. 2011 Nov-Dec;25(6):355-61. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2011.10.003.

**Dungan 2014** Dungan KM, Povedano ST, Forst T, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. Lancet 2014; 384:1349.

**DVN 2011** Diabetes Vereniging Nederland. www.dvn.nl/kenniscentrum/behandelingen/insuline, geraadpleegd februari 2011.

**DVN.** Helft mensen met diabetes type 2 kent gezondheidsrisico's eigen ziekte niet. Persbericht 13 juli 2021. Diabetes vereniging Nederland. https://www.dvn.nl/nieuws/nieuwsbericht/helft-mensen-met-diabetes-type-2-kent-gezondheidsrisicos-eigen-ziekte-niet.

**EADV/NAD** m.m.mv.o.a. NVKC. Richtlijn Zelfcontrole van glucosewaarden door mensen met diabetes, multidisciplinaire richtlijn juni 2012. www.eadv.nl en www.diabetesfederatie.nl.

**EADV 2017** EADV-richtlijn 'Het toedienen van insuline met de insulinepen' (herziening van 2008). Eerste Associatie van Diabetes Verpleegkundigen, 2017. http://www.venvndiabeteszorg.nl/kennisbank%20documenten/Kennisbank-open-insulinepennen/RLdef%20NW.pdf.

**Egan 2014** Egan AG, Blind E, Dunder K, et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs--FDA and EMA assessment. N Engl J Med 2014; 370:794.

**Eikenhorst 2019** Van Eikenhorst, L., et al. "How are medication related problems managed in primary care? An exploratory study in patients with diabetes and primary care providers." Research in Social and Administrative Pharmacy 16.5 (2020): 646-653.

**Elashoff 2011** Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, et al. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. Gastroenterology 2011; 141:150.

**EMA 2011** European Medicines Agency. Update on ongoing European review of pioglitazone-containing medicines. http://www.ema.europa.eu.proxy.library.uu.nl/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/ news/2011/06/news_detail_001275.jsp&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1&jsenabled=true (Accessed on June 16, 2011).

**EMA 2013** http://www.ema.europa.eu.proxy.library.uu.nl/ema/index.jsp?curl=pages/ news_and_ events/news/2013/07/news_detail_001856.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 (Accessed on August 02, 2013).

**Emdin 2015** Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood Pressure Lowering in Type 2 Diabetes. A Systematic Review and Meta-analysis JAMA. 2015;313(6):603-615. doi:10.1001/jama.2014.18574

**Eng 2014** Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2014

.

**Eppenga 2014** Eppenga WL, Lalmohamed A, Geerts AF, Derijks HJ, Wensing M, Egberts A, et al. Risk of Lactic Acidosis or Elevated Lactate Concentrations in Metformin Users With Renal Impairment: A Population-Based Cohort Study. diabetes Care 2014; 37:2218-24.

**Erdmann 2010** Erdmann E, Spanheimer R, Charbonnel B, PROactive Study Investigators. et al. Pioglitazone and the risk of cardiovascular events in patients with Type-2 diabetes receiving concomitant treatment with nitrates, renin-angiotensin system blockers, or insulin: results from the PROactive study (PROactive 20). J Diabetes 2010; 2: 212-220.

**Erqou 2014** Erqou S1, Lee CC, Adler AI. Statins and glycaemic control in individuals with diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetologia. 2014 Dec;57(12):2444-52. doi: 10.1007/s00125-014-3374-x. Epub 2014 Sep 23.

**Esposito 2014** Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Maiorino MI, Bellastella G, Giugliano D . Baseline glycemic parameters predict the hemoglobin A1c response to DPP-4 inhibitors : meta-regression analysis of 78 randomized controlled trials with 20,053 patients. Endocrine. 2014 May;46(1):43-51

**Evans 2005** Evans JMM et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. Br Med J 2005; 330: 1304-1305.

**Evans 2008** Evans JM, Ogston SA, Reimann F, et al. No differences in mortality between users of pancreatic-specific and non-pan¬creatic-specific sulphonylureas: a cohort analysis. Diabetes Obes Metab 2008; 10: 350–352

**Evert 2017** Evert, A.B., American Diabetes Association Guide to Nutrition Therapy for Diabetes. 3 ed. 2017, Arlington, Virginia: American Diabetes Association.

**Exton 1979** Exton JH. Regulation of gluconeogenesis by glucocorticoids. Monogr Endocrinol.

1979;12:535-46.

**Faille 2014** Faillie JL, Azoulay L, Patenaude V, et al. Incretin based drugs and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes: cohort study. BMJ 2014; 348:g2780.

**Feldman 2018** Feldman-Billard S, Larger, Massin P. Early worsening of diabetic retinopathy after rapid improvement of blood glucose control in patients with diabetes. Diabetes Metab. 2018;44(1):4-14. doi:10.1016/J.DIABET.2017.10.014.

**FDA 2007** U.S. Food and Drug Administration (2007). News. FDA issues safety alert on Avandia. www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01636.html.

**FDA 2013** http://www.fda.gov.proxy.library.uu.nl/Drugs/DrugSafety/ucm343187.htm (Accessed on June 14, 2013)

**FDA 2014b** http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/022200s012s013lbl.pdf (Accessed on June 06, 2014.

**FDA 2015a** FDA Drug Safety Communication: FDA warns that SGLT-2- inhibitors for diabetes may result in a serious condition of too much acid in the blood. 15 mei 2015. http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm446845.htm.

**FDA 2015b** FDA Drug Safety Communication: FDA warns that DPP-4 inhibitors for type 2 diabetes may cause severe joint pain. 28 aug 2015. https://www.fda.gov:80/FDAgov/Drugs/DrugSafety/ucm459579.htm.

**FDA 2016** FDA 2016 warning AKI and SGLT-2 inhibitors. http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm505860.htm.

**FK 2023** Farmacotherapeutisch Kompas (FK). Geraadpleegd 2023 online.

**Fioretto 2016** 6Fioretto P, Zambon A, Rossato M, Busetto L, Vettor R. SGLT-2- Inhibitors and the diabetic kidney. Diabetes Care 2016; 39 (suppl 2): S165-S171.

**Foote 2012** Foote C, Perkovic V, Neal B. Effects of SGLT-2- inhibitors on cardiovascular outcomes. Diab Vasc Dis Res 2012; 9:117

.

**Fontbonne 1996** Fontbonne A, Charles MA, Juhan-Vague l, Bard JM, Andre P, Isnard F, et al. The effect of metformin on the metabolic abnormalities associated with upper-body fat distribution. BIGPRO Study Group. Diabetes Care 1996; 19: 920-926.

**Fournier 2014** Fournier JP, Yin H, Yu OH, Azoulay L. Metformine and low levels of thyroid-stimulating hormone in patient with type 2 diabetes mellitus. CMAJ 2014; 186 (15): 1138-45.

**Freeman 2005** Freeman R. Autonomic peripheral neuropathy. Lancet 2005; 365: 1259-1270.

**Frias 2021** Frías, Juan P., et al. "Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes." New England Journal of Medicine 385.6 (2021): 503-515.Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA,

**Fried 2013** et al. VA NEPHRON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. N Engl J Med. 2013 Nov 14;369(20):1892-903.

**Fruhstorfer 1998** Fruhstorfer H. Pain and diabetes monitoring. Diabetes 1998; 19: 7-8.

**Furuya 2014** Furuya-Kanamori L1, Stone JC2, Doi SA. Putting the diabetes risk due to statins in perspective: 8. doi: 10.1016/j.numecd.2014.02.012. Epub 2014 Mar 1 a re-evaluation using the complementary outcome. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2014 Jul;24(7):705.

**Gangji 2007** Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, Goldsmith CH, Clase CM. A systematic review and en meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. Diabetes Care 2007; 30: 389-394.

**Garg 2010** Garg R, Chen W, Pendergrass M. Acute pancreatitis in type 2 diabetes treated with exenatide or sitagliptin: a retrospective observational pharmacy claims analysis. Diabetes Care 2010; 33:2349.

**GeBu 2001** Vissink A et al. Geneesmiddelen bij aandoeningen van mond, gebit en kaak. Geneesmiddelenbulletin 2001 (35) , nr 11: 119-126

**GeBu 2007** Veiligheid van de thiazolidinedionderivaten pioglitazon en rosiglitazon. Geneesmiddelenbulletin 2007; 41:105-112.

**GeBU 2007a** Kerremans A. Medicamenteuze behandeling van osteoporose. Geneesmiddelenbulletin 2007 (41), nr 3: 25-33.

**GeBu 2012a** Geneesmiddel geinduceerde gingiva zwelling. Geneesmiddelenbulletin 2012 (46), nr 3: 25-29.

**GeBu 2012b** Slee P. Medicamenteuze behandeling van primair syndroom van Sjogren. Geneesmiddelenbulletin 2012 (46) nr 9: 97-101.

**Gebu 2015** Geneesmiddel gerelateerde caries en erosie. Geneesmiddelenbulletin 2015(49), nr 7: 75-80

**Geng 2013** Geng DF, Jin DM, Wu W, Liang YD, Wang JF. Angiotnesin converting enzyme inhibitors for prevention of new-onset type 2 diabetes mellitus : a meta analysis of 72128 patients. Int J Cardiol 2013 Sept 10; 167 (60;2605-10).

**Getahun 2008** Getahun D, Nath C, Ananth CV, Chavez MR, Smulian JC. Gestational diabetes in the United States: temporal trends 1989 through 2004. Am J Obstet Gynecol. 2008;198:525. e1-5.

**Giebisch 2003** Giebisch G, Windhager E, Boron wf, Boulpaep el, editors. Medical Physiology. Saunders; 2003; 34, Transport of sodium and chloride. p. 774-89.

**Gilani 2013** Gilani A. The role of pharmacists in diabetes care. www.hospitalpharmacyeurope.com. Issue 70. September/october 2013.

**GLIM 2022** GLIM-protocol April 2022. KNMP Zorginnovatieprijs | KNMP.

**Goldenberg 2014** Goldenberg R. Insulin plus incretin agent combination therapy in type 2 diabetes: a systematic review. Curr Med Res Opin 2014; 30 (3): 431-45.

**Goldstein 1997** Goldstein DE, Little RR. Monitoring glycemia in diabetes. Short-term assessment. Endocrinol Metab Clin North Am 1997; 26: 475-486.

**Gong 2012** Gong L, Goswami S, Giacomini K.M., Altman RB, Klein TE. Metformin pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics. Pharmacogenet Genomics 2012; 22 (11): 820-827.

**Gorter 2012** Gorter KJ, van der Laar FA, Janssen PGH, Houweling ST, Rutten GEHM. Diabetes: glycaemic control in type 2 (drug treatments). BMJ Clin Evid 2012 :10.

**Goto 2013** Goto A1, Arah OA, Goto M, Terauchi Y, Noda M. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. BMJ. 2013 Jul 29;347:f4533.

**Goudswaard 2007** Goudswaard AN, Lutten GEHM, Bouma M. NHG-Standpunt diabetesmiddelen rosiglitazon en pioglitazon. Huisarts Wet 2007; 50: 458.

**GR 2015** Gezondheidsraad. Richtlijn goede voeding, 2015.

**GR 2017** Gezondheidsraad. Beweegrichtlijn 2017. Den haag: gezondheidsraad, 2017; publicatienr. 2017/08. https://www.gezondheidsraad.nl/nl/taak-werkwijze/werkterrein/preventie/beweegrichtlijnen-2017

**GR 2021** Gezondheidsraad. Richtlijnen goede voeding voor mensen met diabetes type 2, 2021. https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2021/11/16/richtlijnen-goede-voeding-voor-mensen-met-diabetes-type-2.

**Graham 2010** Graham DJ, Ouellet-Hellstrom R, MaCurdy TE, et al. Risk of acute myocardial infarction, stroke, heart failure, and death in elderly Medicare patients treated with rosiglitazone or pioglitazone. JAMA 2010; 304:411.

**Grauw 2009** Grauw WJC de, Kaasjager HAH, Bilo HJG, Faber EF, Flikweert S†, Gaillard CAJM, et al. Landelijke Transmurale Afspraak Chronische nierschade. Huisarts Wet 2009; 12: 586-597.

**Green 2015** Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. The TECOS study group. NEJM 2015 June. 2015DOI: 10.1056/NEJMoa1501352.

**Grey 2008** Grey A. Skeletal consequences of thiazolidinedione therapy. Osteoporos Int 2008; 19:129.

**Grey 2007** Grey A, Bolland M, Gamble G, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone decreases bone formation and bone mineral density in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92:1305.

**Gross 2011** Gross JL1, Kramer CK, Leitão CB, Hawkins N, Viana LV, Schaan BD. Et al. Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. Ann Intern Med. 2011 May 17;154(10):672-9.

**Guan 2005** Guan Y, Hao C, Cha DR, et al. Thiazolidinediones expand body fluid volume through PPARgamma stimulation of ENaC-mediated renal salt absorption. Nat Med 2005; 11:861.

**Gui 2013** Gui J, Liu Q, Feng l. Metformin vs Insulin in the management of gestational diabetes: a meta-analysis. PLos One, 2013 may 27; 8 (5): e64585.

**Guo 2013** Guo X1, Liu X, Wang M, Wei F, Zhang Y, Zhang Y. The effects of bariatric procedures versus medical therapy for obese patients with type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. Biomed Res Int. 2013;2013:410609. doi: 10.1155/2013/410609.

**Habib 2010** Habib ZA, Havstad SL, Wells K, et al. Thiazolidinedione use and the longitudinal risk of fractures in patients with type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95:592.

**Halfdanarson 2013** Halfdanarson TR, Pannala R. Incretins and risk of neoplasia. BMJ 2013; 346:f3750.

**Hanefeld 2008** Hanefeld M1, Schaper F, Koehler C. Effect of acarbose on vascular disease in patients with abnormal glucose tolerance. Cardiovasc Drugs Ther. 2008 Jun;22(3):225-31. doi: 10.1007/s10557-008-6091-1. Epub 2008 Feb 29.

**HARM 2009** HARM wrestling rapport 2009. www. Knmp.nl/downloads/ harmwrestlingrapportdefnov2009.pdf.

**HARM 2017** Eindrapport: Vervolgonderzoek Medicatieveiligheid. Ministerie van VWS in samenwerking met Erasmus MC, Nivel, Radboud UMC, PHARMO. Jan 2017. https://www.rijksoverheid.nl/documenten/rapporten/2017/01/31/eindrapport-vervolgonderzoek-medicatieveiligheid.

**Harmark 2014** Harmark L, et al. Hypotensie na start van SGLT-2-remmer. Pharm Weekblad 14 november 2014: 146-49. pub-filepreview (lareb.nl).

**Harrower 1994** Harrower AD. Comparison of efficacy, secondary failure rate, and complications of sulfonylureas. J Diabetes Complications 1994; 8: 201-203.

**Hassali 2015** Hassali MA, Nazir SU, Saleem F, Masood I. Literature review: pharmacists' interventions to improve control and management in type 2 diabetes mellitus. Altern Ther Health Med. 2015 Jan-Feb;21(1):28-35.

**Hassanein 2010** Hassanein MM. Diabetes and ramadan: how to achieve a safer fast for Muslims with diabetes. Br J Diabetes Vasc Dis 2010; 10: 246-250.

**Hateren 2010** van Hateren KJ1, Landman GW, Kleefstra N, Groenier KH, Kamper AM, Houweling ST, Bilo HJ. Lower blood pressure associated with higher mortality in elderly diabetic patients (ZODIAC-12).Age Ageing. 2010 Sep;39(5):603-9.

**Hauner 1996** Hauner H, Stockamp B, Haastert B. Prevalence of lipohypertrophy in insulin treated diabetic patients and predisposing factors. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1996; 104: 106-110.

**Havinga-Kosters 2010** Havinga-Kosters CM, Baggen M. Mag ORS worden gebruikt bij diabetes mellitus in geval van diarree? Apothekersvademecum 2010; 11; nr 1.

**Hayashi 2014** Hayashi T, Kubota K, Kawashima S, Sone H, Watanabe H, Ohrui T, et al. on behalf of Japan CDM group. Efficacy of HMG-CoA reductase inhibitors in the prevention of cerebrovascular attack in 1016 patients older than 75years among 4014 type 2 diabetic individuals. Int J Cardiol. 2014 Nov 5;177(3):860-866. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.10.093. [Epub ahead of print].

**Hayhoe 2019** Hayhoe B, Cespedes JA, Foley K, Majeed A, Ruzangi J, Greenfield G. Impact of integrating pharmacists into primary care teams on health systems indicators: a systematic review. Br J Gen Pract. 2019 Sep 26;69(687):e665-e674. doi: 10.3399/bjgp19X705461. PMID: 31455642; PMCID: PMC6713515.

**Health Base 2022** Commentaren Medicatiebewaking . Stichting Health Base, Houten, 2022.

**Heeg 2008** Heeg JE. Lichaamsbeweging draagt bij aan goede regulatie type 2 diabetes. Diabete Specialist juni 2008; 7 : 7-9.

**Heller 2008** Heller SR. Hypoglycaemia in Type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2008; 82: 108-111.

**Hemmingsen 2012** Hemmingsen B, Christensen LL, Weterslev J, Vaag A, Gluud C, Lund SS et al. Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomized clinical trials with meta analyses and trial sequential analyses. BMJ 2012; 19: 344: e1771.

**Hemmingsen 2013** Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal TP, Hemmingsen C et al. targeting intensive glycaemic controle versus targeting convetnional glycaemic control for type 2 diabetes melitus. Chochrane database syst rev 2013 nov 11; 11: CD008143 [ epub ahead of print.

**Hemmingsen 2013b** Hemmingsen B, Schroll JB, Lund SS, et al. Sulphonylurea monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2013; 4:CD009008.

**Hemmingsen 2014** Hemmingsen B, Schroll JB, Wetterslev J, et al. Sulfonylurea versus metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a Cochrane systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and trial sequential analysis. CMAJ Open 2014; 2:E162.

**Hendriks 2005** Hendriks M, Vervloet M, van Dijk L. Eindevaluatie Meer Jaren Afspraken Farmacie 2000-2004: invloed van de Diabetes Check op de farmaceutische zorg aan patiënten met diabetes in de apotheek. NIVEL, 2005.

**Hendriks 2019** Hendriks, Anne M., et al. "Sulfonylurea derivatives and cancer, friend or foe?." European Journal of Pharmacology 861 (2019): 172598.

**Herings 1995** Herings RMC, de Boer A, Stricker BHC, Leufkens HGM, Porsius A. Hypoglycaemia associated with use of inhibitors of angiotensin converting enzyme. Lancet 1995; 345, 1195-1198.

**Herrington 2023** Herrington WG et al. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2023 Jan 12;388(2):117-127. doi: 10.1056/NEJMoa2204233. Epub 2022 Nov 4. PMID: 36331190; PMCID: PMC7614055.

**Heijmans 2015** Heijmans M, Jansen D. Rijken M. Het gebruik van individuele zorgplannen in de zorg voor mensen met een chronische ziekte. NIVEL, 2015.

**Hirst 2012** Hirst JA1, Farmer AJ, Ali R, Roberts NW, Stevens RJ. Quantifying the effect of metformin treatment and dose on glycemic control. Diabetes Care. 2012 Feb;35(2):446-54. doi: 10.2337/dc11-1465.

**Hirst 2013** Hirst JA1, Farmer AJ, Dyar A, Lung TW, Stevens RJ. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetologia. 2013 May;56(5):973-84.

**Hirst 2017** Hirst, J.A., et al., Short- and medium-term effects of light to moderate alcohol intake on glycaemic control in diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Diabet Med, 2017. 34(5): p. 604-611.

**Hoekstra 2007** Hoekstra JB, Bossuyt PM, de Vries JH. Twijfels aan de cardiovasculaire veiligheid van rosiglitazon. Ned Tijdschr Geneeskd 2007; 151: 1449-1450.

**Holden 2015** Holden SE, Jenkins-Jones S, Morgan CL, Schernthaner G, Currie CJ. Glucoselowering with exogenous insulin monotherapy in type 2 diabetes: dose association with all-cause mortality, cardiovascular events and cancer. Diabetes Obes Metab. 2015;17:350–62.

**Holden 2016** Holden SA, Jenkins-Jones, Currie CJ.Association between Insulin Monotherapy versus Insulin plus Metformin and the Risk of All-Cause Mortality and Other Serious Outcomes: A Retrospective Cohort Study. Plos One 2016. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153594.

**Holman 2008a** Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive blood glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359: 1577-1589.

**Holman 2008b** Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type-2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359: 1565-1576.

**Holman 2017** Holman RR, et al. ACE Study Group. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 Nov;5(11):877-886. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30309-1.

**Holmes 2014** Holmes, M.V., et al., Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. Bmj, 2014. 349: p. g4164.

**Holstein 2010** Holstein A, Stege H, Kovacs P. Lipoatrophy associated with the use of insulin analogues: a new case associated with the use of insulin glargine and review of the literature. Expert Opin Drug Saf 2010; 9: 225-231.

**Home 2007** Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes--an interim analysis. N Engl J Med 2007; 357:28.

**Home 2009b** Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. Lancet 2009; 373:2125.

**Homer 2021** Homer, Ashleigh R., et al. "Different frequencies of active interruptions to sitting have distinct effects on 22 h glycemic control in type 2 diabetes." Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases 31.10 (2021): 2969-2978.

**Hong 2013** Hong, J., Zhang, Y., Lai, S., Lv, A., Su, Q., Dong, et al. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. Diabetes care 2013, 36(5), 1304-1311.

**HOPE 2000** Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Lancet 2000; 355: 253-259.

**Hortensius 2011** Hortensius J, Slingerland RJ, Kleefstra N, Logtenberg SJJ, Groenier KH, Houweling ST,Bilo HJ. Self-Monitoring of Blood Glucose: The Use of the First or the Second Drop of Blood. Diabetes Care March 2011 vol. 34 no. 3 556-560.

**Houweling 2002** Houweling ST, Timmerman GJ, Hoogstraten MF, Ubink-Veltmaat LJ, Verhoeven S, Bilo HJ. Aanbevelingen voor het instellen en aanpassen van insulinetherapie bij diabetes mellitus type 2. Ned Tijdschr Geneesk 2002; 146: 1823-1827.

**Houweling 2010** Houweling B, Willink M, Goudswaard AN, Rutten GEHM, Bilo H. Verwarring rond scherp instellen DM2. Huisarts Wet 2010; 5: 277-278.

**Houweling 2013** Houweling ST, Kleefstra N, Holleman F, Verhoeven S, Bilo HJG. Protocollaire diabeteszorg, mogelijkheden voor taakdelegatie. 5e herziene uitgave. Editie 2013/2014. Stichting Langerhans.

**Howard 2004** Howard AA, Arnsten JH, Gourevitch MN. Effect of alcohol consumption on diabetes mellitus: a systematic review. Ann Intern Med 2004; 140: 211-219.

**Htike 2017** Htike ZZ et al. Efficacy and Safety of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Mixed-Treatment Comparison Analysis. Diabetes Obes Metab 2017;19(4):524-536.

**Hu 2023** Hu WS, Lin CL. Patients with diabetes with and without sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors use with incident cancer risk, Journal of Diabetes and its Complications, Volume 37, Issue 5, 2023, 108468, ISSN 1056-8727.

**Huang 2011** Huang ES, Liu JY, Moffet HH, John PM, Karter AJ. Glycemic control, complications, and death in older diabetic patients: the diabetes and aging study. Diabetes Care 2011;34:1329-36.

**Huang 2017** Huang, J., X. Wang, and Y. Zhang, Specific types of alcoholic beverage consumption and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. J Diabetes Investig, 2017. 8(1): p. 56-68.

**Hulley 1981** Hulley SB, Gordon S. Alcohol and high density lipoprotein cholesterol: causal inference from diverse study designs. Circulation 1981; 64: III 57-63.

**Husband 2010** Husband AC, Crawford S, McCoy LA, Pacaud D. The effectiveness of glucose, sucrose, and fructose in treating hypoglycemia in children with type 1 diabetes. Pediatr Diabetes 2010; 11: 149-151.

**Inzucchi 2014** Inzucchi SE1, Lipska KJ1, Mayo H2, Bailey CJ3, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. JAMA. 2014 Dec 24-31;312(24):2668-75.

**Ismael-Beigi 2010** Ismael-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. Lancet 2010; 376: 419-430.

**Iwamoto 1996** Iwamoto Y, Kosaka K, Kuzuya T, et al. Effects of troglitazone: a new hypoglycemic agent in patients with NIDDM poorly controlled by diet therapy. Diabetes Care 1996; 19:151.

**Jager 2010** Jager J de, Kooy A, Lehert P, Wulfelle MG, van der Kolk J, Bets D, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. Br Med J 2010; 340: c2181.

**Jansen 2011** Jansen YJFM, Uitewaal PJM, Wijsman-Grootendorst A, Geelhoed-Duijvestijn PHLM. Sociale en culturele problemen bij het opvolgen van leefstijladviezen door allochtone diabetici. Ned Tijdschr Geneeskd 2011; 155: A3117.

**Jarvis 2013** Jarvis CI, Cabrera A, Charron D. Alogliptin: a new dipeptidyl peptidase-4 inhibior for type 2 diabetes mellitus. Ann Pharmacothr 2013; 47 (11): 1532-9.

**Jensen 2021** Jensen J,et al. Effects of empagliflozin on estimated extracellular volume, estimated plasma volume, and measured glomerular filtration rate in patients with heart failure (Empire HF Renal): a prespecified substudy of a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021 Feb;9(2):106-116. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30382-X. Epub 2020 Dec 22. PMID: 33357505.

**Johanssons 2005** Johanssons U, Amsberg S, Hannerz L, Wredling R, Adamson U, Arnqvist HJ, et al. Impaired absorption of insulin aspart from lipohypertrophic injection sites. Diabetes Care 2005; 28: 2025-2027.

**Jonnson 1994** Jönsson A, Rydberg T, Ekberg G, Hallengren B, Melander A. Slow elimination of glyburide in NIDDM subjects.Diabetes Care. 1994;17(2):142.

**Jorgensen 2013** Jorgensen D, Dalton D, Farell B et al. Guidelines for pharmacists integrating into primary care teams. Can Pharm J 2013;146:342-352.

**Jukema 2012** Jukema JW1, Cannon CP, de Craen AJ, Westendorp RG, Trompet S. The controversies of statin therapy: weighing the evidence. J Am Coll Cardiol. 2012 Sep 4;60(10):875-81. doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.007. Epub 2012 Aug 15.

**Juurlink 2009** Juurlink DN, Gomes T, Lipscombe LL, et al. Adverse cardiovascular events during treatment with pioglitazone and rosiglitazone: population based cohort study. BMJ 2009; 339:b2942.

**Kabadi 1994** Kabadi UM, O'Connell KM, Johnson J, Kabadi M. The effect of recurrent practice at home on the acceptability of capillary blood glucose readings. Accuracy of self blood glucose testing. Diabetes Care 1994; 17: 1110-1123.

**Kadowaki 2014** Kadowaki T1, Haneda M, Inagaki N, Terauchi Y, Taniguchi A, Koiwai K, et al. Empagliflozin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, 12-week, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. Adv Ther. 2014 Jun;31(6):621-38. doi: 10.1007/s12325-014-0126-8. Epub 2014 Jun 2.

**Kahn 2005** Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2005;28:2289-304.

**Kahn 2006** Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med 2006; 355: 2427-2443.

**Karagiannis 2012** Karagiannis T1, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2012 Mar 12;344:e1369. doi: 10.1136/bmj.e1369.

**Karagiannis 2022** Karagiannis, T., Avgerinos, I., Liakos, A. et al. Management of type 2 diabetes with the dual GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide: a systematic review and meta-analysis. Diabetologia 65, 1251–1261 (2022). https://doi.org/10.1007/s00125-022-05715-4.

**Karalliedde 2006** Karalliedde J, Buckingham R, Starkie M, et al. Effect of various diuretic treatments on rosiglitazone-induced fluid retention. J Am Soc Nephrol 2006; 17:3482.

**Kato 2003** Kato I, Kiyohara Y, Kubo M, Tanizaki Y, Arima H, Iwamoto H, et al. Insulin-mediated effects of alcoholintake on serum lipid levels in a general population: the hisayama study. J Clin Epidemiol 2003; 56: 196-204.

**Katout 2014** Katout M1, Zhu H, Rutsky J, Shah P, Brook RD, Zhong J, et al. Effect of GLP-1 mimetics on blood pressure and relationship to weight loss and glycemia lowering: results of a systematic meta-analysis and meta-regression. Am J Hypertens. 2014 Jan;27(1):130-9. doi: 10.1093/ajh/hpt196.

**KD BD 2020** Kennisdocument bloeddrukverlagende medicatie 2020. https://richtlijnen.nhg.org/files/2020-11/Eindversie%20Kennisdocument%20Bloeddrukverlagende%20middelen_0.pdf

**KD BG 2020** Kennisdocument bloedglucoseverlagende medicatie 2020. https://richtlijnen.nhg.org/files/2020-11/Eindversie%20Kennisdocument%20Bloedglucoseverlagende%20middelen_0.pdf

**KD Lip 2020** Kennisdocument Statines 2020. Eindversie Kennisdocument Statines_0.pdf (nhg.org)

**KD M&B 2022** KNMP Kennisdocument geneesmiddelen bij morbide obesitas en na bariatrie, mei 2022.

**Keefe 2018** O'Keefe, E.L., et al., Alcohol and CV Health: Jekyll and Hyde J-Curves. Prog Cardiovasc Dis, 2018. 61(1): p. 68-75.

**Khaira 2020** Khaira M, Mathers A, Benny Gerard N, Dolovich L. The Evolving Role and Impact of Integrating Pharmacists into Primary Care Teams: Experience from Ontario, Canada. Pharmacy (Basel). 2020 Dec 7;8(4):234. doi: 10.3390/pharmacy8040234. PMID: 33297509; PMCID: PMC7768418.

**Kim 2013** Kim YG, Hahn S, Oh TJ, Kwak SH, park KS, Cho YM. Differences in the glucose-lowering efficacy of dipeptydyl peptidase-4 inhibitors between Asians and non-asians: a systematic review and meta-analysis. Diabetologia 2013 apr; 56 (4): 696-708.

**KIMO 2019** Klinische praktijkrichtlijn 'wortelcaries bij ouderen'. Kennisinstituut mondzorg (KIMO) 2019.

**KIMO 2021** Klinische praktijkrichtlijn 'xerostomie en hyposaliemie gerelateerd aan medicatie en polyfarmacie'. Kennisinstituut mondzorg (KIMO) 2021.

**King 1998** King H. Epidemiology of glucose intolerance and gestational diabetes in women of childbearing age. Diabetes Care. 1998;21(Suppl 2):B9-B13.

**King 2003** King A, Armstrong D, Chinnapongse S. Clinical observations of weight gain associated with pioglitazone: 3 years. Diabetes 2003; 52 (Suppl 1):A123.

**Klok 2009** Klok T, Sulkers EJ, Kaptein AA, Duiverman EJ, Brand PLP. Therapietrouw bij chronisch zieken. Patiëntgerichte benadering is noodzakelijk. Ned Tijdschr Geneeskd 2009; 153: 2050-2054.

**Knapen 2016** Knapen LM, Van Dalem J, Keulemans YC, van Erp NP, Bazelier MT, De Bruin ML. Use of incretin agents and risk of pancreatic cancer: a population-based cohort study. Diabetes Obes metab. 2016; 18 (3): 258-65.

**KNMP 2014b** Standaarden voor Zelfzorg. KNMP/WINAp, 7e druk 2014.

**KNMP MBW** KNMP-richtlijn Medicatie bewaking. https://www.knmp.nl/patientenzorg/medicatiebewaking/knmp-richtlijn-medicatiebewaking.

**KNMP Consult** KNMP-richtlijn consultvoering. https://www.knmp.nl/praktijkvoering/richtlijnen/knmp-richtlijnen-farmaceutische-zorg/consultvoering-1/knmp-richtlijn-consultvoering.

**KNMP THS** KNMP-richtlijn Ter hand stellen. https://www.knmp.nl/praktijkvoering/richtlijnen/knmp-richtlijnen-farmaceutische-zorg/knmp-richtlijn-ter-hand-stellen.

**Knott 2015** Knott, C., S. Bell, and A. Britton, Alcohol Consumption and the Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Dose-Response Meta-analysis of More Than 1.9 Million Individuals From 38 Observational Studies. Diabetes Care, 2015. 38(9): p. 1804-12.

**Kohler 2016** Kohler S, Salsali A, Hantel S, et al. Safety and tolerability of empagliflozin in patients with type 2 diabetes. Clin Ther 2016; 38 (6): 1299-1313.

**Komoroski 2009** Komoroski B, Vachharajani N, Feng Y, Li L, Kornhauser D, Pfister M. Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. Clin Pharmacol Ther 2009;85(5):513-9.

**Komwong 2018** Komwong, D.; Greenfield, G.; Zaman, H.; Majeed, A.; Hayhoe, B. Clinical pharmacists in primary care: A safe solution to the workforce crisis? J. R. Soc. Med. 2018, 111, 120–124.

**Konig 2013** Konig M1, Lamos EM, Stein SA, Davis SN. An insight into the recent diabetes trials: what is the best approach to prevent macrovascular and microvascular complications? Curr Diabetes Rev. 2013 Sep;9(5):371-81.

**Kooy 2009** Kooy A, Jager J de, Lehert P, Bets D, Wulffelé MG, Donker AJM, et al. Meerwaarde van toevoeging metformine aan insulinetherapie bij type 2 diabetes. Gunstiger gewicht met minder macrovasculaire complicaties. Ned Tijdschr Geneeskd 2009; 153: 1005-1013.

**Kooy 2009a** Kooy A, Jager J de, Lehert P, Bets D, Wulffelé MG, Donker AJM, Stehouwer CDA. Long term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Archives of Internal Medicine 2009; 169: 616-625.

**Kooy 2010a** Kooy A. Diabetes mellitus: diagnostiek, complicaties en behandeling. Het handboek met nieuwe perspectieven. Mei 2010.

**Kooy 2014** Kooy MJ1, van Geffen EC, Heerdink ER, van Dijk L, Bouvy ML. Effects of a TELephone Counselling Intervention by Pharmacist (TelCIP) on medication adherence, patient beliefs and satisfaction with information for patients starting treatment: study protocol for a cluster randomized controlled trial. BMC Health Serv Res. 2014 May 15;14:219.

**Kooy 2015** Kooy MJ1, Van Geffen EC2, Heerdink ER3, Van Dijk L4, Bouvy ML. Patients' general satisfaction with telephone counseling by pharmacists and effects on satisfaction with information and beliefs about medicines: Results from a cluster randomized trial. Patient Educ Couns. 2015 Jun;98(6):797-804.

**Kordonouri 2002** Kordonouri O, Lauterborn R, Deiss D. Lipohypertrophy in young patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 2002; 25: 634.

**Kos 2012** Kos E, Liszek MJ, Emanuele MA, Durazo-Arvizu R, Camacho P. Effect of metformin therapy on vitamin D and vitamin B(1)(2) levels in patients with type 2 diabetes mellitus. Endocr Pract 2012;18:179-84.

**Kovacs 2014** Kovacs CS1, Seshiah V, Swallow R, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG PIO™ trial investigators. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial. Diabetes Obes Metab. 2014 Feb;16(2):147-58.

**Krass 2005** Krass I1, Taylor SJ, Smith C, Armour CL. Impact on medication use and adherence of Australian pharmacists' diabetes care services. J Am Pharm Assoc (2003). 2005 Jan-Feb;45(1):33-40.

**Krentz 1994** Krentz AJ, et al. Comparative tolerability profiles of oral antidiabetic agents. Drug Saf 1994; 11: 223-241.

**Kuo 2015** Kuo T, McQueen A, Chen TC, Wang JC. Regulation of Glucose Homeostasis by Glucocorticoids. Adv Exp Med Biol. 2015;872:99-126.

**Kwakernaak 2014** Kwakernaak AJ, Krikken JA, Binnenmars SH, Visser FW, Hemmelder MH, Woittiez AJ, et al. Effects of sodium restriction and hydrochlorothiazide on RAAS blockade efficacy in diabetic nephropathy: a randomised clinical trial. The Lancet diabetes and endocrinology 2014; vol 2, no 5: 385-395.

**Kymionis 2007** Kymionis GD, Panagiotoglou T, Tsilimbaris MK. The Effect of Intense, Short-Term Topical Dexamethasone Disodium Phosphate Eyedrops on Blood Glucose Level in Diabetic Patients. Ophthalmologica 2007; 221: 426–429.

**Laferrere 2011** Laferrere B. Diabetes remission after bariatric surgery: is it just the incretins? Int J Obes (Lond) 2011;35 Suppl 3:S22-S25.

**Lago 2007** Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. Lancet 2007;370:1129-36.

**Laikos 2014** Liakos A1, Karagiannis T, Athanasiadou E, Sarigianni M, Mainou M, Papatheodorou K, et al. Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2014 Oct;16(10):984-93. doi: 10.1111/dom.12307. Epub 2014 May 28.

**Lalau 2010** Lalau JD. Lactic acidosis induced by metformin: incidence, management and prevention. Drug Saf 2010; 33: 727-740.

**Landman 2010** Landman GW, Kleefstra N, van Hateren KJ, Groenier KH, Gans RO, Bilo HJ. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16. Diabetes Care 2010; 33: 322-326.

**Landman 2010b** Landman GW, Van Hateren KJ, Kleefstra N, Groenier KH, Gans RO, Bilo HJ. The relationship between glycaemic control and mortality in patients with type 2 diabetes in general practice (ZODIAC-11). Br J Gen Pract 2010;60:172-5.

**Landman 2014** Landman GWD, De Bock GH, van Hateren KJJ, van Dijk RR, Groenier KH, et al. Safety and efficacy of gliclazide as treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. PLoS PNE 9 (2): 382880.

**Lao 1994** Lao B, Czyzyk A, Szutowski M, Szczepanik Z.. Alcoholtolerance in patients with non-insulin-dependent (type 2) diabetes treated with sulphonylureaderivates. Arzneimittelforschung 1994; 44: 727-734.

**Lareb 2023** Lareb Nieuwsoverzicht: Risico's bij bloedsuikerverlagende geneesmiddelen voor afvallen. 17 maart 2023. https://www.lareb.nl/news/risico-s-bij-bloedsuikerverlagende-geneesmiddelen-voor-afvallen

**Lean 2017** Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. . Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. Lancet. 2018 Feb 10;391(10120):541-551. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33102-1. Epub 2017 Dec 5.

**Lee 2014** Lee MY1, Choi DS2, Lee MK3, Lee HW4, Park TS5, Kim DM6, et al. Comparison of acarbose and voglibose in diabetes patients who are inadequately controlled with basal insulin treatment: randomized, parallel, open-label, active-controlled study. J Korean Med Sci. 2014 Jan;29(1):90-7. doi: 10.3346/jkms.2014.29.1.90. Epub 2013 Dec 26.

**Leendertse 2011** Leendertse AJ, de Koning FHP, Goudswaard AN, Jonkhoff AR, Bogert SCA van den, Gier HJ de, et al. Preventing hospital admissions by reviewing medication (PHARM) in primary care: design of the cluster randomised, controlled, multi-centre PHARM-study. BMC Health Serv Res 2011; 11: 4.

**Leese 2003** Leese GP, Wang J, Broomhall J, Kelly P, Marsden A, Morrison W, et al. Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes: a population based study of health service resources use. Diabetes Care 2003; 26: 1176-1180.

**Leeuwen 2011** Leeuwen M van, Prins SM, de Valk HW, Evers IM, Visser GH, Mol BW. Stand van zaken: Diabetes gravidarum. Behandeling vermindert kans op complicaties. Ned Tijdschr Geneeskd 2011; 155: A2291.

**Lewis 2001** Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patiënts with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345: 851-860.

**Lewis 2011** Lewis JD, Ferrara A, Peng T, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. Diabetes Care 2011; 34:916.

**Li 2011** Li C1, Hung YJ, Qamruddin K, Aziz MF, Stein H, Schmidt B. International noninterventional study of acarbose treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract. 2011 Apr;92(1):57-64. doi: 10.1016/j.diabres.2010.12.033. Epub 2011 Jan 19.

**Li 2014** Li L1, Shen J, Bala MM, Busse JW, Ebrahim S, Vandvik PO, et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of  andomized and non-randomised studies. BMJ. 2014 Apr 15;348:g2366.

**Li 2016** Li, X.H., et al., Association between alcohol consumption and the risk of incident type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis. The American journal of clinical nutrition, 2016. 103(3): p. 818-29.

**Libby 2009** Libby G, Donnely LA, Donnan PT, Alessi DR, Morris AD,Evans JM. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. Diabetes Care 2009; 32: 1620-1625.

**Lincoff 2007** Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. JAMA 2007; 298:1180

**Linden 2023** Linden van der LJG, et al. Tirzepatide, een zwaargewicht in de strijd tegen de kilo's. Pharma Selecta 2023; 39:13-17.

**Linneman 2017** Linneman Jensen M, Persson F, Andersen GS, Ridderstrale M, Nolan JJ, carstensen B,et al. Incidence of ketoacidosis in the danish type 2 diabetes population before and after introduction of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. A nationwide, retrospective cohort study, 1995-2014. Diab care 2017; 40 (5): e57-e58.

**Lipscombe 2007** Lipscombe LL, Gomes T, Levesque LE, Hux JE, Juurlink DN, Alter DA. Thiazolidinediones and cardiovascular outcomes in older patients with diabetes. JAMA 2007; 298: 2634-2643.

**Little 2009** Little RR, Roberts WL. A review of variant hemoglobins interfering with hemoglobin A1c measurement. J Diabetes Sci Technol 2009;3:446-51.

**Ljunggren 2012** Ljunggren O, Bolinder J, Johansson L, et al. Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin. Diabetes Obes Metab 2012. 14 (11): 990-999.

**Loke 2011** Loke YK1, Kwok CS, Singh S. Comparative cardiovascular effects of thiazolidinediones: systematic review and meta-analysis of observational studies. BMJ. 2011 Mar 17;342:d1309. doi: 10.1136/bmj.d1309.

**Look 1998** Look D, Strauss K. Reuse of sharps in diabetic patients: is it completely safe? Diabetes J 1998; 10: 31-34.

**Lowe 2010** Lowe J. Self monitoring of blood glucose in type 2 diabetes. Australian Prescriber 2010; 33: 138-140.

**Lu 2011** Lu M, Sarruf DA, Talukdar S, et al. Brain PPAR-γ promotes obesity and is required for the insulin-sensitizing effect of thiazolidinediones. Nat Med 2011; 17:618.

**Ludvik 2021** Ludvik, Bernhard, et al. "Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial." The Lancet 398.10300 (2021): 583-598.

**Lund 2008a** Lund SS, Tarnow L, Stehouwer CDA, Schalkwijk CG, Teerlink T, Gram J, et al. Impact of metformin versus repaglinide on non-glycaemic cardiovascular risk markers related to inflammation and endothelial dysfunction in non-obese patients with type 2 diabetes. Eur J Endocrinol 2008; 158: 631-641.

**Lund 2008b** Lund SS, Tarnow L, Frandsen M, Smidt UM, Pedersen O, Parving H, et al. Impact of metformin versus the prandial insulin secretagogue, repaglinide, on fasting and postprandial glucose and lipid responses in non-obese patients with type 2 diabetes. Eur J Endocrinol 2008; 158: 35-46.

**Lv 2012** Lv J, perkovic V, Foote CV, Craig ME,Craig JC, Strippoli GF. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. Conchrane Databse Syst rev 2012 dec 12; 12: CD004136.

**Maclure 1993** Maclure M. Demonstration of deductive meta-analysis: ethanol intake and risk of myocardial infarction. Epidemiol Rev 1993; 15: 328-351.

**Maggard 2005** Maggard MA, Shugarman LR, Suttorp M, Maglione M, Sugerman HJ, Livingston EH, et al. Meta-analysis: surgical treatment of obesity. Ann Intern Med 2005;142:547-59.

**Maggard 2013** Maggard-Gibbons M, Maglione M, Livhits M, Ewing B, Maher AR, Hu J, et al. Bariatric surgery for weight loss and glycemic control in nonmorbidly obese adults with diabetes: a systematic review. JAMA 2013. 309 (21): 2250-61.

**Mahaffy 2013** Mahaffey KW, Hafley G, Dickerson S, et al. Results of a reevaluation of cardiovascular outcomes in the RECORD trial. Am Heart J 2013; 166:240.

**Makani 2013** Makani H1, Bangalore S, Desouza KA, Shah A, Messerli FH. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. BMJ. 2013 Jan 28;346:f360.

**Margolis 2014** Margolis KL, O'Connor PJ, Morgan TM, Buse JB, Cohen RM, Cushman WC et al. OUtcomes of combine cardiovascular risk factor management strategies in type 2 diabetes: The ACCORD randomized trial. Diabetes Care 2014 jun; 37 (6): 1721-8.

**Marso 2016a** Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. the LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375:311-322.

**Marso 2016b** Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. the SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes.N Engl J Med 2016; 375:1834-1844.

**Masoudi 2005** Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, et al. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. Circulation 2005; 111:583.

**McNally 1988** McNally PG, Jowett NI, Kurinczuk JJ, Peck RW, Hearnshaw JR.. Lipohypertrophy and lipoatrofy complicating treatment with highly purified bovine and porcine insulin. Postgrade Med 1988; 64: 850-853.

**MDR 2020** Multidisciplinaire richtlijn Polyfarmacie bij ouderen, module minderen en stoppen van medicatie. 2020. https://richtlijnen.nhg.org//files/2020-11/Final_Module%20Minderen%20en%20stoppen%20van%20medicatie.pdf

**Medscape 2013** http://www.medscape.com.proxy.library.uu.nl/viewarticle/808830 (Accessed on August 02, 2013).

**Mehuys 2008** Mehuys E1, De Bolle L, Van Bortel L, Annemans L, Van Tongelen I, Remon JP, Giri M. Medication use and disease management of type 2 diabetes in Belgium. Pharm World Sci. 2008 Jan;30(1):51-6

**Mehuys 2011** Mehuys E1, Van Bortel L, De Bolle L, Van Tongelen I, Annemans L, et al. Effectiveness of a community pharmacist intervention in diabetes care: a randomized controlled trial. J Clin Pharm Ther. 2011 Oct;36(5):602-13.

**Meier 2008** Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M, et al. Use of thiazolidinediones and fracture risk. Arch Intern Med 2008; 168:820.

**Miranda 2014** Miranda VC1, Barroso-Sousa R1, Glasberg J1, Riechelmann RP2. Exploring the role of metformin in anticancer treatments: a systematic review . Drugs Today (Barc). 2014 Sep;50(9):623-40. doi: 10.1358/dot.2014.50.9.2229920.

**Mitchell 2011** Mitchell B1, Armour C, Lee M, Song YJ, Stewart K, Peterson G, et al. Diabetes Medication Assistance Service: the pharmacist's role in supporting patient self-management of type 2 diabetes (T2DM) in Australia. Patient Educ Couns. 2011 Jun;83(3):288-94.

**Mogensen 2000** Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. Br Med J. 2000; 321: 1440-1444.

**Mogensen 2014** Mogensen UM, Andersson C, Loldrup Fosbol El, Schramm TK, Vaag A, Scheller NM, et al. Metformin in combination with various insulin secretagogues in type 2 diabetes and associated risk of cardiovascular morbidity and mortality—A retrospective nationwide study. Diabetes research and clinical practice (2014).

**Moll 2003** Moll R, Bosschieter-Lust M, Wezer-Merkelbagh E. Stageverslag: onderzoek naar het gebruik van de eerste of tweede druppel bloed bij het meten van de glucose bij een diabetespatiënt op de Accu-check Sensor. De Heel Zaans Medisch Centrum Zaandam 2003.

**Monami 2014b** Monami M, Dicembrini I, Nardini C, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and pancreatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Res Clin Pract 2014; 103:269.

**Moses 1999** Moses R, Slobodniuk R, Boyages S, et al. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 1999; 22:119

.

**Murphy 2008** Murphy, R., et al., Clinical features, diagnosis and management of maternally inherited diabetes and deafness (MIDD) associated with the 3243A>G mitochondrial point mutation. Diabet Med, 2008. 25(4): p. 383-99.

**Myers 2011** Myers MG Jr, Burant CF. PPAR-γ action: it's all in your head. Nat Med 2011; 17:544.

**MVM 2021** MVM 2021, https://www.moedersvanmorgen.nl/ geraadpleegd november 2021.

**Natali 2006** Natali A, Ferrannini E. Effects of metformin and thiazolidinediones on supression of hepatic glucose production and stimulation of glucose uptake in type 2 diabetes: a systematic review. Diabetologia 2006; 49: 434-441.

**Nathan 2009** Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2009; 32: 193-203.

**Nauck 2011** Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. Diabetes Care 2011; 34:2015-2022.

**Navarese 2013** Navarese EP, Buffon A, Andeotti F, et al. Meta-Analysis of Impact of Different Types and Doses of Statins on New-Onset Diabetes Mellitus. Am J of Cardiology Vol 111, Issue 8, Pages 1123–1130, April 15, 2013.

**NDF 2012** NDF addendum geindiceerd preventie NDF zorgstandaard. http://www.zorgstandaarddiabetes.nl

**NDF ramadan** NDF toolbox diabetes en ramadan. https://diabetesfederatie.nl/ndf-toolkit-persoonsgerichte-diabeteszorg/diabetes-en-ramadan

**NDF 2020** NDF Voedingsrichtlijn Diabetes 2020. Nederlandse Diabetes Federatie, Amersfoort. https://diabetesfederatie.nl/ndf-toolkit-persoonsgerichte-diabeteszorg/persoonsgerichte-voedingszorg

**NDF 2015b** Nederlandse Diabetes Federatie ( NDF) Standpunt Biosimilar insulines. 2015. http://www.diabetesfederatie.nl/images/NDF_Standpunt_Biosimilar_insulines

**NDF 2015c** Nederlandse diabetes Federatie (NDF): Addendum Farmaceutische Zorg als integraal onderdeel van de diabeteszorg. 2015.

**NDF 2015d** NDF zorgstandaard- zwangerschapsdiabetes. http://www.zorgstandaarddiabetes.nl

**NDF 2015e** NDF zorgstandaard- diabetes type 2 en zwanger. http://www.zorgstandaarddiabetes.nl

**NDF 2015f** NDF zorgstandaard- diabetes type 1 en zwanger. http://www.zorgstandaarddiabetes.nl

**NDF 2016** NDF handreiking 2016 'Digitale gegevensuitwisseling in de cardiometabole keten. Handreiking voor implementatie. Maart 2016.

**NDF 2017a** NDF handreiking. Zelfmanagement en zelfmanagementondersteuning als integraal onderdeel van de diabeteszorg. 2017. http://www.diabetesfederatie.nl/nieuwsberichten/603-ndf-publiceert-handreiking-implementatie-van-zelfmanagement-ondersteuning-in-de-dagelijkse-zorgpraktijk

**NDF 2017b** NDF Zorgstandaard. http://www.zorgstandaarddiabetes.nl

**NDF 2017c** Module Diabetes Hulpmiddelen/ Consensusdocument kwaliteitscriteria voor standaard bloedglucosemeting 2017. https://www.zorginzicht.nl/bibliotheek/hulpmiddelen-diabetes/Paginas/Home.aspx

**NDF 2017d** Nederlandse Diabetes Federatie. Toelichting op standpunt Biosimilar insulines. Mei 2017. http://www.diabetesfederatie.nl/nieuwsberichten/625-ndf-standpunt-biosimilar-insulines-adequate-klinische-monitoring

**NDF 2017e** http://www.diabetesfederatie.nl/nieuwsberichten/627-betrokken-partijen-stellen-module-hulpmiddelenzorg-diabetes-vast-keuze-voor-bloedglucosemeter-wordt-gemaakt-in-de-spreekkamer

**NDF 2018** NDF document: 'bewegen voor mensen met (een hoog risico op) diabetes type 2. https://diabetesfederatie.nl/images/NDF-Toolkit/NDF_Bewegen_voor_mensen_met_een_hoog_risico_op_diabetes_type_2.pdf ww

**NDF 2023** https://diabetesfederatie.nl/ndf-toolkit-persoonsgerichte-diabeteszorg/vroegopsporing

**NDF beweeg** https://diabetesfederatie.nl/ndf-toolkit-persoonsgerichte-diabeteszorg/persoonsgerichte-beweegzorg

**NDF div** https://diabetesfederatie.nl/ndf-toolkit-persoonsgerichte-diabeteszorg/diabetes-en-diversiteit

**Neuenschwander 2019** Neuenschwander, M., et al., Role of diet in type 2 diabetes incidence: umbrella review of meta-analyses of prospective observational studies. BMJ (Clinical research ed.), 2019. 366: p. l2368-l2368.

**NHG CVRM 2019** NHG-Standaard Cardiovasculair Risicomanagement 2019, M84. https://richtlijnen.nhg.org/#tab--nhgstandaarden

**NHG CNS 2018** NHG-Standaard Chronische nierschade 2018, M109. https://richtlijnen.nhg.org/#tab--nhgstandaarden

**NHG Diarree 2014** NHG-Standaard acute diarree 2014, M34. https://richtlijnen.nhg.org/#tab--nhgstandaarden

**NHG DM2 2021** NHG-Standaard Diabetes Mellitus type 2 2021, M01. https://richtlijnen.nhg.org/#tab--nhgstandaarden

**NHG DM2 2024** NHG-Standaard Diabetes Mellitus type 2 2024, M01. https://richtlijnen.nhg.org/standaarden

**NHG HF 2021** NHG-Standaard Hartfalen 2021, M 51. https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/hartfalen

**NHG Maag 2021** NHG-Standaard maagklachten 2021, M36. https://richtlijnen.nhg.org/#tab--nhgstandaarden

**NHG mond 2003** NHG-Behandelrichtlijn droge mond, xerostomie 2003. https://richtlijnen.nhg.org/behandelrichtlijnen/droge-mond-xerostomie#volledige-tekst

**NHG Obesitas 2010** NHG-Standaard Obesitas 2010, M95. https://richtlijnen.nhg.org/#tab--nhgstandaarden

**NHG Roken 2017** NHG-Behandelrichtlijn Stoppen met roken 2017. https://richtlijnen.nhg.org/behandelrichtlijnen/stoppen-met-roken#volledige-tekst

**Neal 2017** Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. the CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017; 377:644-657.

**Neumann 2012** Neumann A, Weill A, Ricordeau P, et al. Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. Diabetologia 2012; 55:1953.

**NICE 2010** National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). News: NICE recommends liraglutide for diabetes triple therapy. 15 february 2010. http://www.nice.org.uk/newsroom/news/newsdiabetes.jsp

**NICE 2015** National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). News: NICE recommends liraglutide for diabetes triple therapy. Geraadpleegd op 10 januari 2016. https://www.nice.org.uk/news/article/new-recommended-drinking-guidelines-welcomed-by-nice

**Nieuwlaat 2014** Nieuwlaat R1, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keepanasseril A, et al. Interventions for enhancing medication adherence. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Nov 20;11:CD000011.

**Nijpels 2003** Nijpels G, Serrée MJ, Dekker JM, Heine RJ. Zelfcontrole door patiënten met diabetes mellitus type 2, een jaar na aanvang: gebruikersfouten bij een kwart. Ned Tijdschr Geneesk 2003; 147: 1068-1070.

**Nissen 2007** Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med 2007; 356: 2457-2471.

**Nissen 2010** Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone revisited. Arch Intern Med 2010; 170: 1191-1201.

**NIV 2020** Richtlijn Diabetische nefropathie: monitoring, diagnostiek en behandeling. Nederlandsche Internisten Vereniging, 2020.

**NIV 2014a** NIV richtlijn diabetes type 1: kortwerkende insulineanalogen en insuline. 2014. https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/diabetes_mellitus/dm_type_1/humaan_of_analoog_insuline_diabetes_mellitus/kortwerkende_insulineanalogen_en_insuline.html

**NIV 2014b** NIV richtlijn diabetes type 1: detemir, glargine en protamine Hagedorn. 2014. https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/diabetes_mellitus/dm_type_1/humaan_of_analoog_insuline_diabetes_mellitus/detemir_glargine_en_protamine_hagedor.html

**NIV 2017** Richtlijn Diabetische retinopathie. Nederlands vereniging van internisten 2017. https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/diabetische_retinopathie/startpagina_diabetische_retinopathie.html#algemeen

**NIV 2018** Richtlijn Diabetes Mellitus type 2 in de tweede lijn. Ned ver van Internisten, 2018. https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/diabetes_mellitus_type_2_in_de_tweede_lijn/startpagina_bij_dm2_in_de_tweede_lijn.html

**Nivel 2022** Nivel rapport juli 2022. Huisarts, diëtist en patiënten met Diabetes Mellitus type 2: Een eerste verkenning op basis van registratiedata en interviews. ISBN 978-94-6122-744-7. https://www.nivel.nl/sites/default/files/bestanden/1004178.pdf

**Nolan 1994** Nolan JJ, Ludvik B, Beerdsen P, et al. Improvement in glucose tolerance and insulin resistance in obese subjects treated with troglitazone. N Engl J Med 1994; 331:1188.

**Nolte 1992** Nolte MS. Insulin therapy in insulin dependent diabetes mellitus. Endocrinol Metab Clin North Am 1992; 21: 281-312.

**Norris 2007** Norris SL1, Carson S, Roberts C. Comparative effectiveness of pioglitazone and rosiglitazone in type 2 diabetes, prediabetes, and the metabolic syndrome: a meta-analysis.Curr Diabetes Rev. 2007 May;3(2):127-40.

**Norris 2009** Norris SL, Lee N, Thakurta S, Chan BKS. Exenatide efficacy and safety: a systematic review. Diabet Med 2009; 26: 837-846.

**Noto 2012** Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M. Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2012;7:e33411.

**Nyirjesy 2014** Nyirjesy P1, Sobel JD, Fung A, Mayer C, Capuano G, Ways K, et al. Genital mycotic infections with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of clinical studies. Curr Med Res Opin. 2014 Jun;30(6):1109-19.

**NVVP 2020** Richtlijn parodontale screening, diagnostiek en behandeling in de praktijk. Nederlandse vereniging voor parodontologie (NVVP) 2020.

**Obesitas 2023** Richtlijn overgewicht en obesitas bij volwassenen en kinderen 2023. Diagnostiek van overgewicht en obesitas bij volwassenen - Richtlijn - Richtlijnendatabase

**Odegard 2013** Odegard PS1, Carpinito G, Christensen DB. Medication adherence program: adherence challenges and interventions in type 2 diabetes. J Am Pharm Assoc (2003). 2013 May-Jun;53(3):267-72.

**Odegard 2012** Odegard PS1, Christensen DB. MAP study: RCT of a medication adherence program for patients with type 2 diabetes. J Am Pharm Assoc (2003). 2012;52(6):753-62.

**Orange 2022** ORANGEHealth . https://orangehealth.nl/ geraadpleegd sept 2022.

**Osterberg 2005** Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Eng J Med 2005; 353: 487-497.

**Palmer 2016** Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Craig JC, et al. Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. JAMA 2016;316:313-24.

**Palmer 2021** Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2021;372:m4573. DOI:10.1136/bmj.m4573.

**Pani 2008** Pani LN, Korenda L, Meigs JB, Driver C, Chamany S, Fox CS, et al. Effect of aging on A1C levels in individuals without diabetes: evidence from the Framingham Offspring Study and the National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2004. Diabetes Care 2008;31:1991-6.

**Pantalone 2012** Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, et al. Increase in over¬all mortality risk in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide or glimepiride monotherapy versus metformin: a retrospective analysis. Diabetes Obes Metab. Epub ahead of print 6 April 2012. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2012.01604.x

**Park 2012** Park H, Park C, Kim Y, Rascati KL. Efficacy and safety of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis. Ann Pharmacother. 2012 nov 7 ( epub ahead of print).

**Partanen 2000** Partanen T, Rissanen A. . Insulin injection practices. Pract Diab Int 2000; 17: 252-254.

**Parving 2001** Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patiënts with type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345: 870-878.

**Parving 2008** Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK; AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2008; 358: 2433-2446.

**Passier 2007** Passier A, Puijenbroek E van. Lactaatacidose door metformine. Zeldzaam én gevaarlijk. Pharm Weekbl 2007; 7 september: 45-46.

**Patel 2008** Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med

2008;358:2560-72.

**Perkovic 2019** Perkovic V,et al. The CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy, N Engl J Med 2019; 380:2295-2306.DOI: 10.1056/NEJMoa1811744.

**Peter 2014** Peter SAE, Huxley RR, Woudward M. diabetes as a risk factor in women compared with men: a systematic review and met analysis of 64 cohort, including 775385 individuals and 12539 strokes. lancet 2014; 383 (9933): 1973-1980.

**Pinelli 2008** Pinelli NR1, Cha R, Brown MB, Jaber LA. Addition of thiazolidinedione or exenatide to oral agents in type 2 diabetes: a meta-analysis. Ann Pharmacother. 2008 Nov;42(11):1541-51.

**Pfeffer 2003** Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Køber L, Maggioni AP, et al. Valsartan, Captopril, or Both in Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure, Left Ventricular Dysfunction, or Both. N Engl J Med 2003; 349: 1893-1906.

**Pfeffer 2015** Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. the ELIXA Investigators.Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med 2015; 373:2247-2257.

**Pflipsen 2009** Pflipsen MC, Oh RC, Saguil A, et al. The prevalence of vitamin B(12) deficiency in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. J Am Board Fam Med 2009; 22:528.

**Pietraszek 2010** Pietraszek A, Gregersen S, Hermansen K. Alcohol and type 2 diabetes. A review. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2010; 20: 366-375.

**Polak 2008** Polak BC, Hartstra WW, Ringens PJ, Scholten RJ. Richtlijn diabetische retinopathie: screening, diagnostiek en behandeling (herziening), Ned Tijdschr Geneesk 2008; 152: 2406-2413.

**Polsky 2017** Polsky, S. and H.K. Akturk, Alcohol Consumption, Diabetes Risk, and Cardiovascular Disease Within Diabetes. Curr Diab Rep, 2017. 17(12): p. 136.

**Pratley 2014** Pratley RE, Nauck MA, Barnett AH, et al. Once-weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study. Lancet Diabetes Endocrinol 2014; 2:289.

**Priebe 2011** Priebe S, Sandhu S, Dias S, Gaddini A, Greacen T, Ioannidis E, et al. Good practice in health care for migrants: views and experiences of care professionals in 16 European

countries. BMC Public Health 2011; 11: 187.

**Raaijmakers 2013** Raaijmakers LG1, Hamers FJ, Martens MK, Bagchus C, de Vries NK, Kremers SP. Perceived facilitators and barriers in diabetes care: a qualitative study among health care professionals in the Netherlands. BMC Fam Pract. 2013 Aug 10;14:114.

**Radermecker 2007** Radermecker R, Piérard GE, Scheen AJ. Lipodystrophy reactions to insulin: effects of continuous infusion and new insulin analogs. Am J Clin Dermatol 2007; 8: 21-28.

**Raile 2001** Raile K, Noelle V, Landgraf R, Schwarz HP. Insulin antibodies are associated with lipoatrophy but also with lipohypertrophy in children en adolescents with type 1 diabetes. Exp Clin Endocrinol Diab 2001; 109: 393-396.

**Rajeev 2016** Rajeev SP, Wilding J. GLP-1 as a target fot therapeutic intervention. Curr Opin Pharmacol. 2016; 31: 44-49.

**Reeves 1980** Reeves WG, Allen BR, Tattersall RB. Insulin-induced lipoatrophy an immune pathogenesis. Br Med J 1980; 280: 1500-1503.

**Reynolds 2016** Reynolds, Andrew N., et al. "Advice to walk after meals is more effective for lowering postprandial glycaemia in type 2 diabetes mellitus than advice that does not specify timing: a randomised crossover study." Diabetologia 59.12 (2016): 2572-2578.

**Richardson 2003** Richardson T, Kerr D. Skin related complications of insulin therapy. Am J Dermatol 2003; 4: 661-667.

**Richardson 2005** Richardson T, Weiss M, Thomas P, Kerr D. Day after the night before: influence of evening alcohol in risk of hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 2005; 28: 1801-1802.

**Richter 2008** Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch CL. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2008; 16: CD006739.

**Ridderstråle 2014** Ridderstråle M1, Andersen KR2, Zeller C3, Kim G4, Woerle HJ4, Broedl UC4; EMPA-REG H2H-SU trial investigators. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014 Sep;2(9):691-700. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70120-2.

**Ridker 1994** Ridker PM, Vaughan DE, Stampfer MJ, Glynn RJ, Hennekens CH. Association of moderate alcohol consumption and plasma concentrations of endogenous tissue-type plasminogen activator. JAMA 1994; 272: 929-933.

**RIVM 2007** Poortvliet MC, Schrijvers CTM, Baan CA . Diabetes in Nederland. Omvang, risicofactoren en gevolgen, nu en in de toekomst. RIVM Rapport 260322001/2007.

**RIVM 2013** Nationaal Kompas volksgezondheid RIVM, www.nationaalkompas.nl, geraadpleegd 2013. http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/endocriene-voedings-en-stofwisselingsziekten-en-immuniteitsstoornissen/diabetes-mellitus/omvang/#incidentiesterfte

**Rizos 2013** Rizos EC, Ntzani EE, Papanas N, Tsimihodimos V, Mitrogianni Z, Maltezos E. Combination therapie of DPP-4- inhibitors and GLP-1- analogues with insulin in type 2 diabetic patients: a systematic review. Curr Vasc Pharmacol 2013; 11 (6): 992-1000.

**RL DV 2020** Richlijn Diabetische Voet, 2020. https://iwgdfguidelines.org/wp-content/uploads/2020/10/Diabetische_voet.pdf

**Rohatgi 2008** Rohatgi A, McGuire DK. Effects of the thiazolidinedione medications on micro- and macrovascular complications in patients with diabetes--update 2008. Cardiovasc Drugs Ther 2008;22:233-40.

**Romley 2012** Romley JA, Goldman DP, Solomon M, et al. Exenatide therapy and the risk of pancreatitis and pancreatic cancer in a privately insured population. Diabetes Technol Ther 2012; 14:904.

**Roden 2013** Roden M1, Weng J2, Eilbracht J3, Delafont B4, Kim G5, Woerle HJ5, Broedl UC5; EMPA-REG MONO trial investigators. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2013 Nov;1(3):208-19. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70084-6.

**Rosenstock 2013** Rosenstock J, Raccah D, Koranyi L, Maffei L, Boka G, Miossec P, et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. (GetGoal-X). Diabetes Care 2013, doi: 10.2337/dc12-2709.

**Rosenstock 2014** Rosenstock J, Fonseca VA, Gross JL, et al. Advancing basal insulin replacement in type 2 diabetes inadequately controlled with insulin glargine plus oral agents: a comparison of adding albiglutide, a weekly GLP-1 receptor agonist, versus thrice-daily prandial insulin lispro. Diabetes Care 2014; 37:2317.

**Rosenstock 2014b** Rosenstock J, Hansen L, Zee P, Li Y, Cook W,Hirshberg B, et al. Dual add-on therapy in type 2 diabetes poorly controlled with metformin monotherapy: a randomized dounle-blind trial of saxagliptin plus dapagliflozin addition versus single addition of saxagliptin or dapagliflozin to metformin. Diabetes care 2014 oct 28. Pii: DC_1441142.

**Rosenstock 2014c** Rosenstock J1, Jelaska A2, Frappin G3, Salsali A2, Kim G4, Woerle HJ4, et al. EMPA-REG MDI Trial Investigators. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. .Diabetes Care. 2014 Jul;37(7):1815-23.

**Rosenstock 2019** Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;322(12):1155–1166. doi:10.1001/jama.2019.13772.

**Rosenstock 2019b** Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019 Jan 1;321(1):69-79. doi: 10.1001/jama.2018.1826

**Rosenstock 2021** Rosenstock, Julio, et al. "Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial." The Lancet 398.10295 (2021): 143-155.

**Rosetti 2008** Rosetti P, Porcelatti F, Bolli GB, Fanelli CG. Prevention of hypoglycemia while achieving good glycemic control in type 1 diabetes: the role of insulin analogs. Diabetes Care 2008; 31 Suppl 2: 113-120.

**Roumie 2012** Roumie , Hung AM, Greevy RA, Grijalva CG, Liu X, Murff HJ, Elasy TA, Griffin MR. Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monontherapy on cardiovascular events in type 2 diabebetes mellitus: a cohort study. Ann intern med 2012 Nov 6; 157 (9): 601-10.

**Rubin 1994** Rubin R, Rand ML. Alcohol and platelet function. Alcohol Clin Exp Res 1994; 18 105-110.

**Ryan 2011** Ryan KK, Li B, Grayson BE, et al. A role for central nervous system PPAR-γ in the regulation of energy balance. Nat Med 2011; 17:623.

**Rydberg 1994** Rydberg T, Jönsson A, Røder M, Melander A. Hypoglycemic activity of glyburide (glibenclamide) metabolites in humans. Diabetes Care. 1994;17(9):1026.

**Sacks 2002** Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. Clin Chem 2002; 48: 436-472.

**Saenz 2005** Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, et al. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2005; :CD002966.

**Salas 2002** Salas M, Caro JJ. Are hypoglycaemia and other adverse effects similar among sulphonylureas? Adverse Drug React Toxicol Rev 2002; 21: 205-217.

**Salpeter 2010** Salpeter SR,Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. Cochrane Databas Syst Rev 2010, Issue 4. Art.No.:CD002967.

**Salti 2004** Salti I, Benard E, Detournay B, Bianchi-Biscay M, Le Brigand C, Voinet C, et al. Results of the epidemiology of diabetes and ramadan 1422/2001 ( EPIDIAR) study. Diabetes Care 2004; 27: 2306-2311.

**Salvo 2016** Salvo F, Moore N, Arnaud M, et al. Addition of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors to sulphonylureas and risk of hypoglycemia;systematic review and meta-analysis. BMJ 2016; 353: i2331.

**Sambol 1995** Sambol NC, Chiang J, Lin ET, Goodman AM, Liu CY, Benet LZ, et al. Kidney function and age are both predictors of pharmacokinetics of metformin. J Clin Pharmacol 1995; 35: 1094-1102.

**Santschi 2012** Santschi V1, Chiolero A, Paradis G, Colosimo AL, Burnand B. Pharmacist interventions to improve cardiovascular disease risk factors in diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials . Diabetes Care. 2012 Dec;35(12):2706-17.

**Sarashina 2014** Sarashina A1, Ueki K2, Sasaki T3, Tanaka Y4, Koiwai K4, Sakamoto W. et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. Clin Ther. 2014 Nov 1;36(11):1606-15.

**Sarwar 2010** Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. The emerging risk factors collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet 2010, 375: 2215-2222.

**Sattar 2022** Sattar, N., McGuire, D.K., Pavo, I. et al. Tirzepatide cardiovascular event risk assessment: a pre-specified meta-analysis. Nat Med 28, 591–598 (2022). https://doi.org/10.1038/s41591-022-01707-4

**Sawicki 2001** Sawicki PT, Siebenhofer A. Betablocker treatment in diabetes mellitus. J Intern Med 2001; 250: 11-17.

**Schauer 2014** Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Brethauer SA, Navaneethan SD et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes-3-Year outcomes. STAMPEDE investigators. NEJM 2014; 370 (21): 2002-2013.

**Schernthaner 1993** Schernthaner G. Immunogenicity and allergenic potential of animal and human insulines. Diabetes Care 1993; 16 (suppl 3): 155-165.

**Schernthaner 2004** Schernthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, Drzewoski J, Kempler P, Kvapil M, et al. GUIDE Study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. Eur J Clin Invest 2004; 34: 535-542.

**Schernthaner 2013b** Schrenthaner G et al. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: a 52-week randomized trial. Diabetes Care 2013 sep; 36 (9): 2508-2515.

**Schopman 2009** Schopman JE, Geddes J, Frier BM. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia and frequency of hypoglycaemia in insulin-treated type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2009; 87: 64-68.

**Schopman 2014** Schopman JE1, Simon AC, Hoefnagel SJ, Hoekstra JB, Scholten RJ, Holleman F. The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylureas: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Res Rev. 2014 Jan;30(1):11-22.

**Schramm 2011** Schramm TK., Gislason GH., Vaag A., Rasmussen JN , Folke F, Hansen ML, et al.(2011). Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. European heart journal 2011, ehr077.

**Schrot 1999** Schrot RJ, Foulis PR, Morrison AD, Farese RV. A computerized model for home glucose monitoring proficiency testing: efficacy of an innovative testing program. The Diabetes Educ 1999; 25: 48-55.

**Schwartz 2006** Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittinghoff E, et al. Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91:3349.

**Schweizer 2014** Schweizer A, Halimi S, Dejager S. Experience with DPP-4-inhibitors in the management of patients with type 2 diabetes during Ramadan. Vasc Health Risk Manag. 2014; 10: 15-24.

**Scirica 2013** Scirica BM1, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. N Engl J Med. 2013 Oct 3;369(14):1317-26.

**Scirica 2014** Scirica BM, Braunwald E, Raz I,Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P, et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. Circulation 2014; 130 (18): 1579-88.

**Scott 2013** Scott, D. A., Boye, K. S., Timlin, L., Clark, J. F., & Best, J. H. (2013). A network meta-analysis to compare glycaemic control in patients with type 2 diabetes treated with exenatide once weekly or liraglutide once daily in comparison with insulin glargine, exenatide twice daily or placebo. Diabetes, Obesity and Metabolism, 15(3), 213-223.

**Seaquist 2013** Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98:1845.

**Seidell 2007** Seidell JC. Het metabool syndroom bestaat niet. Ned Tijdschr Geneesk 2007; 151: 812.

**Seitz 2019** Seitz MW, Listl S, Bartols A, et al. Current Knowledge on Correlations Between Highly Prevalent Dental Conditions and Chronic Diseases: An Umbrella Review. Prev Chronic Dis. 2019 Sep 26;16:E132. doi: 10.5888/pcd16.180641. PMID: 31560644; PMCID: PMC6795069.

**SFK 2007** SFK. Succesvolle diabeteszorg. Pharm Weekbl 2007; 39: 15.

**SFK 2021** SFK Data en Feiten 2021 van de Stichting Farmaceutische Kengetallen (SFK). https://www.sfk.nl/publicaties

**SFK 2022** SFK Data en Feiten 2022 van de Stichting Farmaceutische Kengetallen (SFK). https://www.sfk.nl/publicaties.

**SFK 2023** SFK Data en Feiten 2023 van de Stichting Farmaceutische Kengetallen (SFK). https://www.sfk.nl/publicaties

**Shadid 2003** Shadid S, Jensen MD. Effects of pioglitazone versus diet and exercise on metabolic health and fat distribution in upper body obesity. Diabetes Care 2003; 26:3148.

**Shaw 2007** Shaw JS, Wilmot RL, Kilpatrick ES: Establishing pragmatic estimated GFR thresholds to guide metformin prescribing. Diabet Med 2007; 24: 1160–1163.

**Shojania 2006** Shojania KG, Ranji SR, McDonald KM, Grimshaw JM, Sundaram V, Rushakoff RJ, et al. Effects of quality improvement strategies for type 2 diabetes on glycemic control: a meta-regression analysis. JAMA 2006; 296: 427-440.

**Shorr 1997** Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Antihypertensives and the risk of serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. JAMA 1997; 278, 40-43.

**Shorr 1997b** Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. Arch Intern Med. 1997;157(15):1681.

**Shurter 2013** Shurter A, Genter P, Ouyang D, Ipp E. Euglycemic progression: worsening of diabetic retinopathy in poorly controlled type 2 diabetes in minorities. Diabetes Res Clin Pract. 2013;100(3):362-367. doi:10.1016/J.DIABRES.2013.03.018.

**Shyangdan 2011** Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A. . Intervention Review. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus . Editorial Group: Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group . Published Online: 5 OCT 2011. Assessed as up-to-date: 1 MAR 2011. DOI: 10.1002/14651858.CD006423.pub2.

**Simonson 1997** Simonson DC, Kourides IA, Feinglos M, et al. Efficacy, safety and dose-response characteristics of glipizide gastrointestinal therapeutic system on glycemic control and insulin secretion in NIDDM: results of two multicenter, randomized, placebo controlled clinical trials. The Glipizide Gastrointestinal Thera peutic System Study Group. Diabetes Care 1997; 20 (4): 597-606.

**Simpson 2015** Simpson SH lee J, Choi s, Vandermeer B, Abdelmoneim AS, Featherstone TR. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. The Lancet Diabetes & Endocrinology 2015; vol 3 (1): 43–51.

**Simpson 2022** Simpson TC, Clarkson JE, Worthington HV, et al. Treatment of periodontitis for glycaemic control in people with diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2022 Apr 14;4(4):CD004714. doi: 10.1002/14651858.CD004714.pub4. PMID: 35420698; PMCID: PMC9009294.

**Singh 2007** Singh S, Loke YK, Furberg CD. Thiazolidinediones and heart failure: a teleo-analysis. Diabetes Care 2007; 30:2148.

**Singh 2013** Singh S, Chang HY, Richards TM, et al. Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based

matched case-control study. JAMA Intern Med 2013; 173:534.

**Slingerland 2015** Slingerland R, Telting D. Veel ophef over kwaliteit van bloedglucosemeters. Diabetes pro ( EADV). mei 2015. 34-37

**Skyler 2009** Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al.; American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a posi¬tion statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. Diabetes Care 2009; 32: 187–192.

**Slama 1990** Slama G, Traynard PY, Desplanque N, Pudar H, Dhunputh I, Letanoux M, et al.. The search for an optimized treatment of hypoglycemia. Carbohydrates in tablets, solutin, or gel for the correction of insulin reactions. Arch Intern Med 1990; 150: 589-593.

**Sloten 2011** van Sloten TT, Savelberg HH, Duimel-Peeters IG, Meier k, Henry RM, Stehouwer CD, et al. Peripheral neuropathy, decreased muscle strength and obesity are strongly associated with walking in persons with type 2 diabetes without manifest mobility limitations. Diabetes Res Clin Pract 2011; 91: 32-39.

**Sluik 2017** Sluik, D., et al., Alcoholic beverage preference and diabetes incidence across Europe: the Consortium on Health and Ageing Network of Cohorts in Europe and the United States (CHANCES) project. Eur J Clin Nutr, 2017. 71(5): p. 659-668

**Starup-Linde 2013** Starup-Linde J, Karlstad O, Eriksen SA, Vestergaard P, Bronsveld HK, de Vries F, et al. CARING (CAncer Risk and INsulin analoGues): the association of diabetes mellitus and cancer risk with focus on possible determinants - a systematic review and a meta-analysis. Curr Drug Saf. 2013 Nov;8(5):296-332.

**Standl 2012** Standl E1, Schnell O. Alpha-glucosidase inhibitors 2012 - cardiovascular considerations and trial evaluation. Diab Vasc Dis Res. 2012 Jul;9(3):163-9. doi: 10.1177/1479164112441524.

**Standl 2014** Standl E1, Theodorakis MJ, Erbach M, Schnell O, Tuomilehto J. On the potential of acarbose to reduce cardiovascular disease. Cardiovasc Diabetol. 2014 Apr 16;13:81. doi: 10.1186/1475-2840-13-81.

**Steel 1994** Steel LG. Identifying Technique Errors. Self monitoring of blood glucose in the home setting. J Gerontol Nurs 1994; 20: 9-12.

**Stehouwer 2007** Stehouwer CDA. Het metabool syndroom bestaat. Ned Tijdschr Geneesk 2007; 151: 813

**Stevens 2012** Stevens RJ, Ali R, Bankhead CR, Bethel MA, Cairns BJ, Camisasca RP, et al. Cancer outcomes and all-cause mortality in adults allocated to metformin: systematic review and collaborative meta-analysis of randomised clinical trials. Diabetologia 2012;55:2593-603.

**Strauss 2002** Strauss K, Gols H, Hannet I, Partanen TM, Frid A. A pan European epidemiologic study of insulin injection technique in patient with diabetes. Pract Diab Int 2002; 19: 71-76.

**STZ 2011** Oogcentra Samenwerkende Topklinische Ziekenhuizen (STZ). www.oogartsen.nl, geraadpleegd januari 2011.

**Su 2011** Su JB1, Wang XQ, Chen JF, Wu G, Jin Y. Glycemic variability in insulin treated type 2 diabetes with well-controlled hemoglobin A1c and its response to further treatment with acarbose. Chin Med J (Engl). 2011 Jan;124(1):144-7.

**Suissa 2010** Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. Am J Med 2010; 123: 1001-1006.

**Sun 2012** Sun F1, Yu K, Yang Z, Wu S, Zhang Y, Shi L, et al. Impact of GLP-1 receptor agonists on major gastrointestinal disorders for type 2 diabetes mellitus: a mixed treatment comparison meta-analysis. Exp Diabetes Res. 2012;2012:230624. doi: 10.1155/2012/230624. Epub 2012 Dec 26.

**Swerdlow 2014** Swerdlow DI1, Sattar N. A dysglycaemic effect of statins in diabetes: relevance to clinical practice? Diabetologia. 2014 Dec;57(12):2433-5. doi: 10.1007/s00125-014-3409-3.

**Tan 2010** Tan A1, Cao Y, Xia N, Mo Z, Gao F. The addition of pioglitazone in type 2 diabetics poorly controlled on insulin therapy: a meta-analysis. Eur J Intern Med. 2010 Oct;21(5):398-403.

**Tang 2016** Tang H, Li D, wang T, Zhai S, Song Y. Effect of sodium-Glucose Cotransporter 2 inhibitors on diabetic ketoacidosis among patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. Diab Care 2016; 39 (8):e123-e124.

**Teft 2002** Teft G. Lipohypertrophy: patient awareness and implications for practice. Journal of Diabetes Nursing, January 1, 2002.

**Tetzscnher 2018** Tetzschner, R., K. Norgaard, and A. Ranjan, Effects of alcohol on plasma glucose and prevention of alcohol-induced hypoglycemia in type 1 diabetes-A systematic review with

GRADE. Diabetes Metab Res Rev, 2018. 34(3).

**Teeuw 2017** Teeuw WJ, Kosho MX, Poland DC et a. Periodontitis as a possible early sign of diabetes mellitus. BMJ Open Diabetes Res Care. 2017 Jan 19;5(1):e000326. doi: 10.1136/bmjdrc-2016-000326. PMID: 28316794; PMCID: PMC5337701.

**Thadhani 2002** Thadhani R. Prospective study of moderate alcohol consumption and risk of hypertension in young women. Arch Intern Med 2002; 162: 569-574.

**Thakkar 2013** Thakkar B, Aronis KN, Vamvini MT, Shields K, Mantzoros CS. Metformin and sulfonylureas in relation to cancer risk in type II diabetes patients: a meta-analysis using primary data of published studies. Metabolism feb 2013. Pii: S0026-0495(13)0018-8.

**Thamer 1999** Thamer M, Ray NF, Taylor T. Association between antihypertensive drug use and hypoglycemia: a case-control study of diabetic users of insulin or sulfonylureas. Clin Ther 1999; 21, 1387-1400.

**Thau 2022** Thau L, Gandhi J, Sharma S. Physiology, Cortisol. [Updated 2022 Aug 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538239/

**Thomas 2001** Thomas ML, Lloyd SJ. Pulmonary edema associated with rosiglitazone and troglitazone. Ann Pharmacother 2001; 35:123.

**Thompson 2014** Thompson AM, Linneburg SA, Vande Griend JP, Saseen JJ. Glycemic targets and medication limitations for type 2 diabetes mellitus in the older adult. Consult Pharm. 2014 Feb;29(2):110-23. doi: 10.4140/TCP.n.2014.110.

**Ting 2006** Ting RZ, Szeto CC, Chan MH, et al. Risk factors of vitamin B(12) deficiency in patients receiving metformin. Arch Intern Med 2006; 166:1975.

**TIS 2021** TIS 2021, TIS kenniscentrum (lareb.nl, geraadpleegd november 2021.

**Tourkmani 2018** Tourkmani, A.M., et al., Hypoglycemia in Type 2 Diabetes Mellitus patients: A review article. Diabetes Metab Syndr, 2018. 12(5): p. 791-794.

**Turner 1996** Turner R, Cull C, Holman R. United Kingdom prospective diabetes study 17: a 9-year update of a randomized, controlled trial on the effect of improved metabolic control on complications in NIDDM. Ann Intern Med 1996; 124: 136-145.

**Turner 1999** Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. JAMA

1999; 281:2005.

**Uiters 2007** Uiters. Primary health care use among ethnic minorities in the Netherlands Proefschrift]. Utrecht: NIVEL, 2007. ISBN 978-90-6905-868-9.

**UKPDS 1995** UK Prospective Diabetes Study Group. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). 13: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. Br Med J 1995; 310: 83-88

**UKPDS 1998a** UK prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patient with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352: 837-853.

**UKPDS 1998b** UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. Br Med J 1998; 317: 703-712.

**UKPDS 1998c** UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352: 854-865.

**Ulcickas Yood 2008** Ulcickas Yood M, Oliveria SA, Campbella UB, Korod CE. Incidence of cancer in a population based cohort of patients with type 2 diabetes. Diabetes Metab Syndr 2008; 3: 12-16.

**US FDA 2007** US Food and Drug Administration. MedWatch The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program: Safety Information - Byetta (exenatide) October 2007.http://www.fda.gov.proxy.library.uu.nl/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm150839.htm (Accessed on October 18, 2007).

**US FDA 2008** US Food and Drug Administration. Postmarket drug safety information for patients and providers. Information for healthcare professionals: Exenatide (marketed as Byetta) - 8/2008 update.http://www.fda.gov.proxy.library.uu.nl/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124713.htm (Accessed on September 08, 2008).

**US FDA 2010** US Food and Drug Administration. Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers - Victoza (liraglutide). http://www.fda.gov.proxy.library.uu.nl/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm198543.

htm (Accessed on February 03, 2010).

**US FDA 2010b** US Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: Ongoing safety review of Actos (pioglitazone) and potential increased risk of bladder cancer after two years exposure - September 17, 2010. http://www.fda.gov.proxy.library.uu.nl/Drugs/DrugSafety/ucm226214.htm (Accessed on September 20, 2010).

**US FDA 2012b** US Food and Drug Administration. Safety Alerts - Duetact (pioglitazone and glimepiride) http://www.fda.gov.proxy.library.uu.nl/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm152118.htm (Accessed on July 19, 2012).

**Van Avendonk 2009** Van Avendonk MJ, Rutten GE. Insulin therapy in type 2 diabetes: what is the evidence? Diabetes Obes Metab 2009b;11:415-32.

**Van Dijk 2016** Van Dijk L, Bouvy M, de Bakker D et al. Kennisynthese samenwerking tussen huisarts en openbaar apotheker: stand van zaken en mogelijkheden voor de toekomt. NIVEL 2016.

**Van Hassel 2015** Van Hassel D, Korevaar J, Batenburg et al. De toekomstvisie Huisartsenzorg 2022, waar staat de huisartsenzorg anno 2014?. NIVEL 2015.

**Van de Laar 2005** Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, et al. Alpha-glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes: results from a Cochrane systematic review and meta-analysis. Diabetes Care 2005; 28:154.

**Vasilakou 2013** Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, mainou M, Liakos A, Bekiari E et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2013 aug 20; 159 (4): 262-74.

**Vardar 2007** Vardar B, Kizilci S. Incidence of lipohypertrophy in diabetes patients and a study of influencing factors. Diabetes Res Clin Pract 2007; 77: 231-236.

**Venmans 2008** Venmans LM, Bont J, Gorter KJ, Verheij TJ, Rutten GE, Hak E. Prediction of complicated Lower resipratory tract infections in older patients with diabetes. Br J Gen Pract 2008; 58: 564-568.

**Verenso 2011** Verenso, vereniging van specialisten ouderengeneeskunde en sociaal geriaters. Persoonlijke mededeling op basis van de Multidisciplinaire Richtlijn Verantwoorde Diabeteszorg bij kwetsbare ouderen in thuissituatie, verzorgings- en verpleeghuizen (verschijningsdatum herfst 2011).

**Verhoeven 2013** Verhoeven S, Kleefstra N, vanderleeden MB, Verhoeven RP, Bilo HJG, Houweling ST. Insulinetherapie in de eerste lijn. Editie 2012/2013. Stichting Langerhans.

**Vidal-Puig 1997** Vidal-Puig AJ, Considine RV, Jimenez-Liñan M, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gene expression in human tissues. Effects of obesity, weight loss, and

regulation by insulin and glucocorticoids. J Clin Invest 1997; 99:2416.

**Vilsboll 2012** Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. BMJ 2012; 344:d7771.

**Volksgezondheid 2020** volksgezondheid 2020 -> https://www.vzinfo.nl/diabetes-mellitus/leeftijd-en-geslacht, geraadpleegd augustus 2020.

**Vries 2014** de Vries FM, Kolthof J, Postma MJ, Denig P, Hak E. Efficacy of standard and intensive statin treatment for the secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events in diabetes patients: a meta-analysis. PLoS One. 2014 Nov 5;9(11):e111247. doi: 10.1371/journal.pone.0111247. eCollection 2014.

**V&VN 2011** V&VN Dialyse en nefrologie, werkgroep diabetes. Richtlijn 2: Dialyse Document Diabetes. Februari 2011.

**VWS 2009** HARM-wrestling. Een voorstel van de Expertgroep Medicatieveiligheid m.b.t. concrete interventies die de extramurale medicatieveiligheid op korte termijn kunnen verbeteren. Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Den Haag, 2009.

**Wang 2003** Wang CH, Weisel RD, Liu PP, et al. Glitazones and heart failure: critical appraisal for the clinician. Circulation 2003; 107:1350

.

**Wang 2005** Wang Y, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. Am J Clin Nutr 2005; 81: 555-563.

**Wang 2011** Wang, Jun-Sing, et al. "Effects of acarbose versus glibenclamide on glycemic excursion and oxidative stress in type 2 diabetic patients inadequately controlled by metformin: a 24-week, randomized, open-label, parallel-group comparison." Clinical therapeutics 33.12 (2011): 1932-1942.

**Wannamethee 2003** Wannamethee SG, Shaper AG. Alcohol, body weight, and weight gain in middle aged men. Am J Clin Nutr 2003; 77: 1312-1317.

**Watts 2016** Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, et al. Effects of canagliflozin on fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101 (1); 157-166.

**Weil 2000** Weil J, Langman MJ, Wainwright P, Lawson DH, Rawlins M, Logan RF, et al. Peptic ulcer bleeding: accessory risk factors and interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs. Gut 2000; 46: 27-31.

**Weismann 2014** Weissman PN, Carr MC, Ye J, et al. HARMONY 4: randomised clinical trial comparing once weekly albiglutide and insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin with or without sulfonylurea. Diabetologia 2014; 57:2475.

**Wheeler 2021** Wheeler DC, et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021 Jan;9(1):22-31. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30369-7. PMID: 33338413.

**White 2013** White WB1, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2013 Oct 3;369(14):1327-35.

**Wiersma 2014** Wiersma T, Woutersen-Koch H. NHG-Standpunt diagnostiek van vitamine B12 deficientie. Huisarts en Wetenschap september 2014; 75(9): 472-475.

**Wilding 2012** Wilding JP, Woo V, Soler NG, et al. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. Ann Intern Med 2012; 156:405.

**Winap 2011** Wetenschappeljk instituut nederlandse apothekers (Winap). Chuah SY.Insulines op reis. Pharmaceutisch Weekblad juni 2011; 22/23: 37.

**Winkelmayer 2008** Winkelmayer WC, Setoguchi S, Levin R, Solomon DH. Comparison of cardiovascular outcomes in elderly patients with diabetes who initiated rosiglitazone vs pioglitazone therapy. Arch Intern Med 2008; 168:2368.

**Wiviott 2019** Wiviott SD et al. DECLARE–TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2019 Jan 24;380(4):347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389. Epub 2018 Nov 10. PMID: 30415602.

**Wolever 2008** Wolever TM, Gibbs AL, Mehling C, Chiasson JL, Connelly PW, Josse RG et al. The Canadian Trial of Carbohydrates in Diabetes (CCD), a 1-y controlled trial of low-glycemic-index dietary carbohydrate in type 2 diabetes: no effect on glycated hemoglobin but reduction in C-reactive protein. Am J Clin Nutr 2008; 87: 1114-1125.

**Wolffenbuttel 1999** Wolffenbuttel BH, Landgraf R. A 1-year multicenter randomized double-blind comparison of repaglinide and glyburide for the treatment of type 2 diabetes. Dutch and German Repaglinide Study Group. Diabetes Care 1999; 22:463.

**Wu 1990** Wu MS, Johnston P, Sheu WH, et al. Effect of metformin on carbohydrate and lipoprotein metabolism in NIDDM patients. Diabetes Care 1990; 13:1.

**Wu 2013** Wu HY, Huang JW, Lin HJ, Liao WC, Peng YS, Hung KY, et al. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis. BMJ 2013: 347; f6008.

**Wu 2014** Wu D, Li L, Liu C. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformine as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2014; 16 (1): 30-7.

**Wulffelé 2002** Wulffelé MG, Kooy A, Lehert P, Bets D, Ogterop JC, Borger van der Burg B, et al. Combination of insulin and metformin in the treatment of type 2 diabetes. Diabetes Care 2002; 25: 2133-2140.

**Wysham 2014** Wysham C, Blevins T, Arakaki R, et al. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). Diabetes Care 2014; 37:2159.

**Xu 2014** Xu CX, Zhu HH, Zhu YM. Diabetes and cancer: Associations, mechanisms, and implications for medical practice. World J Diabetes. 2014 Jun 15;5(3):372-80. doi: 10.4239/wjd.v5.i3.372.

**Yale 2013** Yale JF, Bakris G, Cariou B, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. Diabetes Obes Metab 2013; 15 (5): 463-473.

**Yang 2013** Yang L1, He Z, Tang X, Liu J. Type 2 diabetes mellitus and the risk of acute pancreatitis: a meta- analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2013 Feb;25(2):225-31.

**Yang 2014** Yang Q, Zhang Z, Gregg EW, Flanders D, Merritt R, Hu FB. Added sugar intake and cardiovascular diseases mortality amon US adult. JAMA Intern Med 2014. Doi:10.1001/jamainternmed.2013.13563.

**Yang 2014b** Yang W1, Liu J2, Shan Z3, Tian H4, Zhou Z5, Ji Q6, et al. Acarbose compared with metformin as initial therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: an open-label, non-inferiority randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014 Jan;2(1):46-55. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70021-4.

**Yang 2016** Yang W, Cai X, Han X, Ji L. DPP-4 inhibitors and risk of infections: a meta-analysis f randomized controlled trials. Diab Metab 2016; 32 (4): 391-404.

**Yin 2013** Yin M, Zhou J, Gorak EJ, Quddus F. Metformin is associated with survival benefit in cancer patients with concurrent type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Oncologist. 2013;18(12):1248-55.

**Yip 2013** Yip S1, Plank LD, Murphy R. Gastric bypass and sleeve gastrectomy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outcomes. Obes Surg. 2013 Dec;23(12):1994-2003.

**Yki-Jarvinnen 1999** Yki-Järvinen H, Ryysy L, Nikkilä K, et al. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1999; 130:389.

**Yki-Järvinen 2004** Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. N Engl J Med 2004; 351: 1106-1118.

**Young 1984** Young RJ, Hannan WJ, Frier BM, Steel JM, Duncan LJ. Diabetic lipohypertrophy delays insulin absorption. Diabetes Care 1984; 7: 479-480.

**Yska 2013** Yska JP, Van der Linde S, Tapper VV, Apers JA, Emouw M, Totte ER, et al. Influence of bariatric surgery on the use and pharmacokinetics of some major drug classes. Obes Surg. 2013 jun; 23 (6): 819-25.

**Yusuf 2008** Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358: 1547-1559.

**Yaturu 2007** Yaturu S, Bryant B, Jain SK. Thiazolidinedione treatment decreases bone mineral density in type 2 diabetic men. Diabetes Care 2007; 30:1574.

**Zammitt 2005** Zammitt NN, Frier BM. Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. Diabetes Care 2005; 28:2948.

**Zhang 2013** Zhang W, Kim D, Philip E, Miyan Z, Barykina I, Schmidt B, Stein H; Gluco VIP study. A multinational, observational study to investigate the efficacy, safety and tolerability of acarbose as add-on or monotherapy in a range of patients: the Gluco VIP study. Clin Drug Investig. 2013 Apr;33(4):263-74.

**Zhang 2014** Zhang Y, Hong J, Chi J, gu W, ning G, Wang W. Head-to-head comparison of dipeptidyl peptidase-IV inhibitors and sulfonylureas – a meta-analysis from randomized trials. Diabetes Metab Res Rev 2014; 30 (3): 241-56.

**Zhang 2014b** Zhang M, Zhang L, Wu B, Song H, An Z, Li S. Dapagliflozin treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta analysis of randomized controlled trials. Diabetes Metab Res Rev 2014; 30 (3): 204-21.

**Zheng 2013** Zheng MY1, Yang JH, Shan CY, Zhou HT, Xu YG, Wang Y, Ren HZ, et al.. Effects of 24-week treatment with acarbose on glucagon-like peptide 1 in newly diagnosed type 2 diabetic patients: a preliminary report. Cardiovasc Diabetol. 2013 May 4;12:73. doi: 10.1186/1475-2840-12-73.

**Zhu 2013** Zhu Q1, Tong Y, Wu T, Li J, Tong N. Comparison of the hypoglycemic effect of acarbose monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus consuming an Eastern or Western diet: a systematic meta-analysis. Clin Ther. 2013 Jun;35(6):880-99. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.03.020. Epub 2013 Apr 18

.

**Zhu 2017** Zhu, W., et al., Association of alcohol intake with risk of diabetic retinopathy: a meta-analysis of observational studies. Sci Rep, 2017. 7(1): p. 4.

**ZIN 2016** Zorginstituut Nederland: Pakketscan Diabetes, 2016. www.pakketscan.nl.

**Zomahoun 2015** Zomahoun HTV, de Bruin M, Guillaumie L, Moisan J, Grégoire JP, Pérez N, et al. Effectiveness and content Analysis of Interventions to Enhance Oral Antidiabetic Drug Adherence in Adults with Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-Analysis. Value in Health. Published Online: May 22, 2015. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2015.02.017

**Zoungas 2010** Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Severe hypoglycemia and risks of vas¬cular events and death. N Engl J Med 2010; 363: 1410–1418.

**Zoungas 2014** Zoungas S, Chalmers j, Neal B, Billot L, Li Q, Hirakawa Y et al. the ADVANCE_ON Collaborative group. Follow-up of Blood-Pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. NEJM 2014; 371; 15: 1392-1406.

**Zinman 2014** Zinman B1, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D,et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME™).Cardiovasc Diabetol. 2014 Jun 19;13:102. doi: 10.1186/1475-2840-13-102.

**Zinman 2015** Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, Cardiovascualr Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. NEJM 2015; DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.

# Addendum:

## Bevorderende en belemmerende factoren implementatie KNMP-richtlijn Diabetes Mellitus type 2

De KNMP heeft tussen maart 2018 en september 2018 een kwalitatief implementatieonderzoek uitgevoerd met als thema "Implementatie van de KNMP-richtlijn Diabetes Mellitus type 2". Daarvoor is in tien workshops de conceptrichtlijn voorgelegd aan ongeveer zestig praktijkapothekers. Deze workshops werden begeleid door de ontwikkelaars van de richtlijn. Voorafgaand aan de workshop werd de concept KNMP-richtlijn Diabetes aan de deelnemers toegestuurd met een uitnodiging om per e-mail knelpunten, wensen of aanbevelingen voor de implementatie van de richtlijn in te zenden. Tijdens de workshop werden de deelnemers bevraagd op de volgende onderwerpen:

- Reikwijdte van de richtlijn (inclusief verantwoordelijkheden en taken van de apotheker);
- Organiseren van ketensamenwerking met andere disciplines (zowel lokaal en regionaal), alsook met andere stakeholders (zoals regionale verzekeraar);
- Uitwisseling van patiëntengegevens met andere disciplines (lokaal, regionaal);
- Consultvoering met de patiënt door de apotheker en zijn team.

Tijdens de workshop werden de vragen, knelpunten en wensen besproken, die voorafgaand aan de workshop waren ingebracht. Aan het eind van de workshop werd aan de deelnemers een impactvraag voorgelegd. Hen werd gevraagd waarmee de apotheker, die volgens de aanbevelingen van de richtlijn werkt, het grootste kwaliteitsverschil in de behandeling van de diabetespatiënt maakt.

### Resultaten

De belangrijkste bevorderende en belemmerende implementatiefactoren, die tijdens de workshops naar voren kwamen, zijn weergegeven in de onderstaande tabel. In de tabel zijn deze geordend voor een aantal kernaanbevelingen die door de deelnemers van de workshops werden aangemerkt als zijnde nieuw of specifiek voor de diabeteszorg.

Op de impactvraag waarmee de apotheker het grootste verschil in de behandeling maakt, werden in nagenoeg alle tien de workshops dezelfde drie aspecten benoemd:

1. Op het gebied van zijn/haar expertise: de apotheker is de geneesmiddelenexpert op het gebied van diabetes, en is met name in de behandeling van de meer complexe diabetespatiënt een farmacotherapeutisch adviseur voor de patiënt alsook voor de ketenzorgpartners;
2. Op het gebied van consultvoering: de patiënt met diabetes komt periodiek in de apotheek voor zijn geneesmiddelen en bouwt een relatie op met de patiënt. Door consultvoering begeleidt en ondersteunt de apotheker de patiënt in zijn genees- en hulpmiddelengebruik;
3. Op het gebied van samenwerking met lokale/regionale ketenpartners. Door samenwerkingsafspraken verwacht de apotheker dat de diabeteszorg veiliger, effectiever

| (Kern)aanbevelingen KNMP-richtlijn DM2 | Belemmerende factoren voor implementatie[1] | Bevorderende factoren voor implementatie | Te ondernemen acties voor implementatie[2] | Verantwoordelijken voor acties[3] | Opmerkingen |
|---|---|---|---|---|---|
| Samenwerkingsafspraken met ketenpartners | Lokaal<br>• beperkte of geen samenwerkingsrelatie met de lokale ketenpartners in de eerste lijn.<br>• apotheker/apotheek heeft geen deelname aan een multidisciplinair samenwerkingsverband<br><br>Regionaal<br>• onderlinge concurrentie tussen apotheken<br>• regionale apothekersverbanden (coöperaties) hebben geen of beperkte afspraken met de monodisciplinaire huisartsenzorggroep<br>• geen regionale zorginhoudelijke (kader) apothekers gespecialiseerd in diabetes | Lokaal<br>• goede samenwerkingsrelatie met lokale ketenpartners in de eerste lijn.<br>• apotheker/apotheek neemt deel aan een multidisciplinair samenwerkingsverband<br><br>Regionaal<br>• apothekers/apotheken zijn integraal onderdeel van regionale zorgroepen<br>• anders: monodisciplinaire apothekersverbanden (coöperaties) zijn actief en hebben samenwerkingsafspraken met monodisciplinaire huisartsenzorggroep<br>• regionale aanwezigheid van zorginhoudelijke (kader)apothekers gespecialiseerd in diabetes als pendant van kaderhuisarts diabetes. | Lokaal<br>• bestaande lokale samenwerkingsafspraken uitbreiden rondom diabeteszorg, zoals MDO, FTO met POH, verdeling taken en verantwoordelijkheden, medicatiebeoordeling, consultvoering diabetes, etc.<br><br>Regionaal<br>• apothekers/apotheken worden onderdeel van multidisciplinaire samenwerkingsverbanden en ontwikkelen meerjaren zorgprogramma's diabetes<br>• indien bovenstaande niet mogelijk: oprichten van een regionale monodisciplinaire zorgcoöperatie van apotheken (bundeling van krachten) en maken van meerjaren afspraken op het gebied van diabetes met monodisciplinaire zorggroepen (bijvoorbeeld prescriptie afspraken op het gebied van biosimilars of hulpmiddelen, GLP-1-agonisten, deprescribing etc.)<br><br>Landelijk<br>• opleiding kaderapothekers<br>• Ontwikkelen instrumenten voor samenwerkingsafspraken | Lokaal<br>• openbaar apotheker<br><br>Regionaal<br>• collectieven openbare apothekers in de regio<br>• voor het beleid, visie en afspraken regionaal: de zorgcoöperatie of de afgevaardigden voor de apothekers binnen een multidisciplinaire zorggroep<br><br>Landelijk<br>beroepsorganisatie (KNMP, WSO) | Zie [2]: ketenzorg |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Gegevens uitwisseling (e-diabetes dataset) met ketenpartners | **Lokaal**<br>• de verschillende informatiesystemen sluiten niet op elkaar aan<br>• geen toegang tot KIS | **Lokaal**<br>• toegang tot elkaars informatiesystemen;<br>• toegang tot KIS | **Regionaal**<br>• zorggroepen en zorgcoöperaties maken afspraken met leveranciers van uitwisselingssoftware (AIS/HIS/KIS)<br>**Landelijk**<br>• afspraken maken over datasets en autorisatie matrix met koepels van andere zorgverleners | **Lokaal**<br>• indien mogelijk de openbaar apotheker<br>**Regionaal**<br>• zorggroepen<br>• zorgcoöperaties<br>**Landelijk**<br>• ontwikkelaars AIS/HIS/KIS<br>• KNMP maakt afspraken met landelijke stakeholders en softwarehuizen | Zie[22]: diabetes dataset |
| Transparant maken van het zorgaanbod van de apotheker aan de patiënt | **Lokaal**<br>• onduidelijkheid over het zorgaanbod vanuit de apotheek<br>• geen informatiemateriaal voor patiënt | **Lokaal**<br>• afspraken binnen de keten over de taken en verantwoordelijkheden van de apotheker<br>• beschikbaarheid van Informatiemateriaal<br>• toegang tot het individueel zorgplan van de patiënt | **Lokaal**<br>• afspraken maken met lokale ketenpartners rondom zorgaanbod apotheek<br>• Informatiemateriaal ontwikkelen over het zorgaanbod | **Lokaal**<br>• openbaar apotheker | Zie [1]: patiënten-perspectief |
| Patiëntbegeleiding bij DM2 | **Lokaal**<br>• onbekendheid met consultvoering<br>• gebrekkige competenties team rondom consultvoering<br>• beperkte kennis over diabetes<br>• onvoldoende privacy in de apotheek voor consultvoering<br>**Regionaal/landelijk**<br>• onvoldoende scholingsaanbod op het gebied van consultvoering | **Lokaal**<br>• apotheekteam met voldoende competenties (vaardigheden en kennis consultvoering)<br>• apotheekinrichting biedt voldoende privacy voor een consult<br>**Regionaal/landelijk**<br>• voldoende scholingsaanbod op het gebied van consultvoering | **Lokaal**<br>• volgen van scholing door apothekers en apotheekteams op het gebied van consultvoering en diabetes<br>**Regionaal Landelijk:**<br>• ontwikkel- en implementatieaanpak van KNMP-richtlijnen Consultvoering en Diabetes Mellitus type 2 | **Lokaal**<br>• openbaar apotheker<br>**Regionaal/landelijk**<br>• aanbieders van scholing, zoals ketens, formules, ROC's, universiteiten en onderwijsaanbieders<br>• implementatieaanpak KNMP | Zie 2.5 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Advisering en begeleiding bij omzetten insulines | **Lokaal**<br>• gebrekkige expertise apotheker en apotheekteam<br>• gebrekkige taakdelegatie binnen het apotheekteam<br>• geen lokale afspraken met andere disciplines<br><br>**Regionaal**<br>preferentiebeleid van zorgverzekeraars<br><br>**Landelijk**<br>geen landelijke afspraken | **Lokaal**<br>• expertise apotheker en apotheekteam<br>• taakdelegatie binnen het apotheekteam<br>• lokale afspraken over taakverdeling binnen de keten<br><br>**Regionaal**<br>zorgverzekeraar vergoed kosten van begeleiding bij omzetten insulines<br><br>**Landelijk:**<br>• NDF-stappenplan biosimilars | **Lokaal**<br>• scholing team rondom advisering en begeleiding bij omzetten insulines<br>• afspraken maken over taakdelegatie binnen het team<br>• afspraken maken over taakverdeling met lokale ketenpartners over omzetten insulines<br><br>**Regionaal**<br>• prescriptie afspraken maken met zorgverzekeraars<br>• afspraken over vergoeding advisering en begeleiding<br><br>**Landelijk**<br>• NDF-stappenplan biosimilars | **Lokaal**<br>• openbaar apotheker<br><br>**Regionaal**<br>• zorggroepen<br>• zorgcoöperaties<br><br>**Landelijk**<br>• NDF en KNMP | Zie 2.5 en 3, en module 1F |
| Advisering en begeleiding bij dreigende uitdroging/ intercurrente ziektes | **Lokaal**<br>• geen lokale afspraken over taken en verantwoordelijkheden<br>• geen inzicht in risicopatiënten (slechte nierfunctie, ouderen, hartfalen)<br>• gebrekkige kennis apotheekteam over risicofactoren<br>• geen voorlichtingsmateriaal | **Lokaal**<br>• afspraken over de taken en verantwoordelijkheden binnen de keten<br>• toegang tot relevante informatie, zoals nierfunctie en overige risicofactoren (via AIS, KIS)<br>• geschoold apotheekteam<br>• beschikbaarheid folder Nierstichting | **Lokaal/regionaal**<br>• afspraken maken over signalering, afhandeling en voorlichtingsmateriaal bij dreigende uitdroging/ intercurrente ziektes | **Lokaal**<br>• openbaar apotheker<br><br>**Regionaal**<br>• zorggroepen<br>• zorgcoöperaties | Zie 2.5 |
| Deprescribing cholesterol- of bloeddrukverlagend middel | **Lokaal**<br>• afspraken over taken en verantwoordelijkheden<br>• geen toegang tot labwaarden, zoals lipidenprofiel en bloeddruk | **Lokaal**<br>• afspraken over verantwoordelijkheden met voorschrijvers (POH/ huisarts/ internist)<br>• toegang tot relevante labwaarden | **Lokaal/regionaal**<br>• afspraken maken tussen zorgverleners over signalering en afhandeling | **Lokaal**<br>• openbaar apotheker<br><br>**Regionaal**<br>• zorggroepen<br>• zorgcoöperaties | Zie 2.5 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Interne praktijk-organisatie | **Lokaal**<br>• gebrekkige expertise op het gebied van diabetes bij apotheker en/of apotheekteam<br>• geen ruimte binnen het team om te specialiseren op het gebied van diabetes<br>• geen praktische aanpak voorhanden | **Lokaal**<br>• gespecialiseerde apothekers, apothekersassistenten en farmaceutisch consulenten op het gebied van diabetes | **Lokaal**<br>• volgen scholing apotheekteam<br>• maken taakdelegatie binnen apotheekteam<br><br>**Regionaal/landelijk**<br>• ontwikkelen tool/ quickscan om behoeften van de interne praktijkorganisatie in kaart te brengen op het gebied van diabeteszorg | **Lokaal**<br>• openbaar apotheker<br><br>**Regionaal/landelijk**<br>• zorggroepen<br>• zorgcoöperaties<br>• KNMP | Zie 4.1 |
| Overige algemene belemmerende of bevorderende factoren voor implementatie van de KNMP-richtlijn Diabetes Mellitus type 2:<br>• De KNMP-richtlijnen, evenals andere relevante standaarden, zijn niet makkelijk te vinden of online toegankelijk (belemmerend);<br>• Onbekendheid met vergoedingsmogelijkheden voor farmaceutische diabeteszorg (belemmerend);<br>• "Best practices" op het gebied van keten diabeteszorg zijn bekend en worden gedeeld (bevorderend). | | | | | |

[1] *(belemmerende factoren (barrières) kunnen zich bevinden op het niveau van de professional (openbaar apotheker), op het niveau van de organisatie (lokale en regionale samenwerking in de eerste lijn) of op het niveau van het systeem (landelijk beleid diabeteszorg). Denk bijvoorbeeld aan het gebrek aan landelijke consensus rondom een behandelaanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de apotheker (en/of apotheekteam), onvoldoende faciliteiten of personeel, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, onvoldoende verdeling van taken en verantwoordelijkheden tussen disciplines, etcetera.*

[2] *Acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk aan het monitoren van de uitvoering van aanbevelingen door meetinstrumenten (indicatoren), publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van sleutelorganisaties voor implementatie, regelen van geschikte vergoeding voor een bepaald type behandeling, en het maken van samenwerkingsafspraken.*

[3] *Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop barrières zich bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak moeten worden opgelost door de lokale professional, waarbij de beroepsvereniging ondersteunend kan zijn. Barrières op het niveau van de regionale organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de regionale zorgcoöperaties of zorggroepen vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NDF, NZA, IGJ, het ministerie van VWS en zorgverzekeraars, van belang.*

KNMP
Alexanderstraat 11
2514 JL Den Haag
070 373 73 73
richtlijnen@knmp.nl
www.knmp.nl

KNMP | Apothekersorganisatie