

Casuïstiek bij de NHG- Standaard Diabetes Mellitus 2018

Auteur: Henk Waanders
Internist LangeLand Ziekenhuis Zoetermeer



Disclosure belangen van de spreker

(potentiële) belangenverstremgeling	Geen / Zie hieronder
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven:	Bedrijfsnamen
<ul style="list-style-type: none">• Sponsoring of onderzoeksgeld• Honorarium of andere (financiële) vergoeding• Aandeelhouder• Andere relatie, namelijk ...	<ul style="list-style-type: none">• RD(C1)•••

Slide 2

RD(C1

deze bullets staan niet in lijn met die in de eerste kolom.

Rauwerda, Dorien (Independent Consultant); 25-10-2018

Leerdoelen van deze nascholing

- na het volgen van deze nascholing heeft middels de besproken casuïstiek kennis genomen van de nieuwe NHG-standaard
- u begrijpt wat dit voor uw individuele patiënt betekent
- u bent in staat om het geleerde toe te passen bij uw DM-patiënten en hen op maat een optimale behandeling te geven

Bespreekpunten uit casuïstiek

- Wat na metformine en SU?
- GLP1-receptoragonisten in combinatie met 1dd langwerkend insuline
- LADA: start insuline als hoge nuchtere bloedsuiker > 20 mmol/L
- Patiënt met NF-stoornis en niet op streefwaarde, moet naar 4 dd;
- Metformine en nierfunctie: zie dia 14: NHG-Standaard 2018
- Aandacht voor indicatie langwerkende analogen: nachtelijke hypo's
- Patiënt van 69 jaar: aandacht voor relatie streef-HbA1c en leeftijd
- Zelfde patiënt maar dan 72 jaar; eventueel DPP4-remmer
- Patiënt met CV-risico en macroalbuminurie (MAU) en maximaal oraal behandeld: overweeg als kandidaat voor SGLT2-remmer

De heer B., 55 jaar

- Diabetes sinds 6 jaar
- BMI - gewicht 35,4 kg/m² - 100 kg
- DM-microangiopathie nee
- Nierfunctie normaal
- Vaatlijden nee
- HbA1c – nuchtere bloedsuiker 60 mmol/mol -- 8,5 mmol/L
- DM-medicatie metformine 1500mg (max),
gliclazide 120 mg
- Andere medicatie -
- Sociaal taxichauffeur

De heer B., 55 jaar (vervolg)

- Streefwaarde HbA1c ≤ 53 mmol/mol
- Risico hypo's groot
- Comorbiditeit nee
- Barrières moet niet te lastig zijn
- Levensverwachting goed
- Leefstijl slecht, ongeregeld werk
- Sociaal gehuwd
- Attitude positief

De heer B., 55 jaar (vervolg)

- Wat is uw volgende stap in de medicatie ?
- Wat verwacht u op HbA1c en op lichaamsgewicht?

De heer B., 55 jaar (vervolg)

Het leven na metformine en SU?!

Interventie	Gewicht kg	HbA1c %	FPG
Ongewijzigd	-0,4	-0,20	-0,0
Insuline	+1,6	-1,10	-2,0
DPP4-remmer	-0,5	-0,90	-0,8
GLP1-RA	-3,6	-1,50	-2,1

De heer v.d. Z., 62 jaar

- Diabetes sinds 18 jaar
- BMI - gewicht 33 kg/m² - 104 kg
- DM-microangiopathie Achtergrond DiabRetinoPathie: stabiel
- Nierfunctie MDRD 44, kreatinine 137
- Vaatlijden neen
- Comorbiditeit hypertensie, jicht
- Attitude wil geen insuline

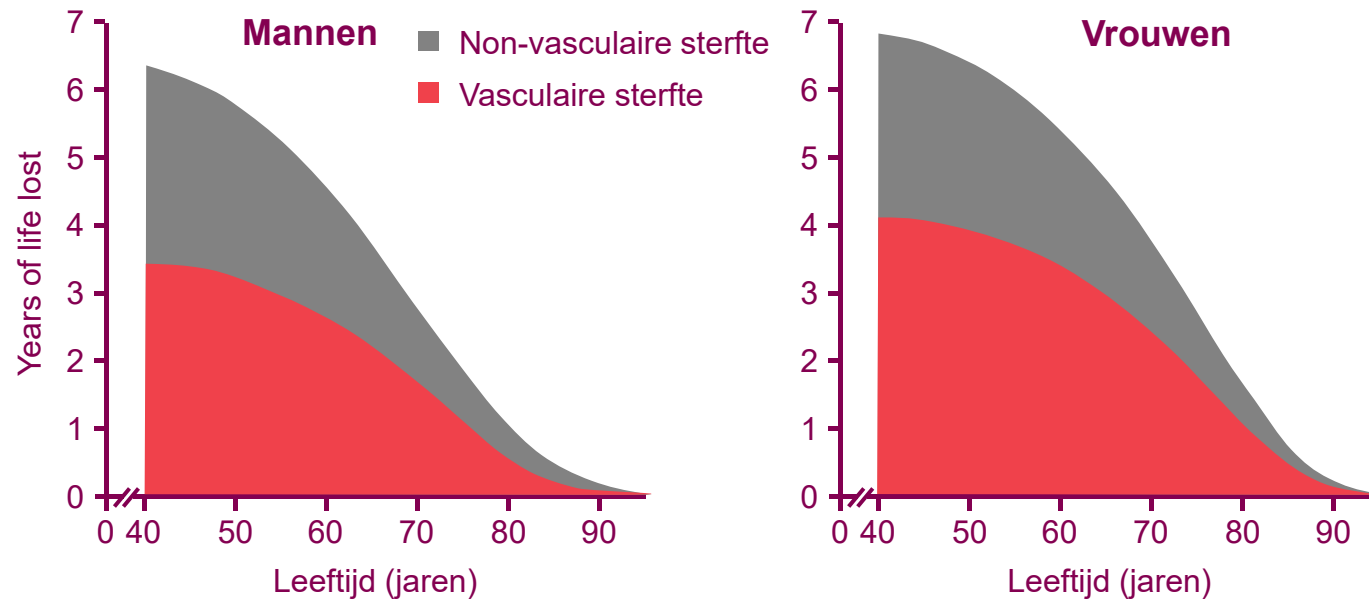
De heer v.d. Z., 62 jaar (vervolg)

- HbA1c – nuchtere bloedsuiker 65 mmol/mol - 11.9 mmol/l
- DM-medicatie gliclazide 90 mg,
metformine 1000 mg

- Andere medicatie AT2-antagonist, B-blokker
- Streef-HbA1c 53mmol/mol
- Barrières metformine 1000mg is max.
verdraagbare dosering

- Levensverwachting 17 jaar (5 jaar minder door DM)

Diabetes is geassocieerd met een significant verlies van levensjaren



Gemiddeld zal een 50-jarige diabetespatiënt, zonder voorgeschiedenis van vasculaire ziekte, 6 jaar eerder overlijden dan iemand zonder diabetes

De heer v.d. Z., 62 jaar (vervolg)

- Hoe beoordeelt u huidige DM-medicatie in relatie tot de nierfunctie ?
- Wat is uw medicamenteuze advies voor de heer v.d. Z?

NHG-Standaard 2018: stap 4 Intensiveren insulinebehandeling

- Schakel over op een tweemaal daags schema mixinsuline
- Of een schema met snelwerkende insuline vóór de hoofdmaaltijd(en) gecombineerd met (middel)langwerkende insuline voor de nacht (basaal-bolusregime) als de glykemische instelling onvoldoende blijft met eenmaal daags (middel)langwerkende insuline (al dan niet na een eerdere behandeling met een DPP4-remmer of GLP1-ra).
- Continueer de metformine en staak het sulfonylureumderivaat.
- Zie voor de praktische toepassing de *bijlage Behandeling met insuline*.

De heer v.d. Z., 72 jaar: zelfde casus, maar 10 jaar later DM2 gekregen

- Diabetes sinds 18 jaar
- BMI - gewicht 33 kg/m² - 104 kg
- DM-microangiopathie Achtergrond DRP, stabiel
- Nierfunctie MDRD 44, kreatinine 137
- Vaatlijden neen
- Comorbiditeit hypertensie, jicht
- Attitude wil geen insuline

De heer v.d. Z., 72 jaar (vervolg)

- HbA1c – nuchtere bloedsuiker 65 mmol/mol - 11.9 mmol/l
- DM-medicatie gliclazide 90 mg,
metformine 1000 mg

- Andere medicatie AT2-antagonist, B-blokker
- Streef-HbA1c 64 mmol/mol
- Barrières metformine 1000mg is max.
verdraagbaar dosering

- Levensverwachting 10 jaar

De heer v.d. Z., 72 jaar (vervolg)

- Hoe beoordeelt u de huidige DM-medicatie in relatie tot de nierfunctie?
- Wat is uw medicamenteuze advies voor de heer?

Dosisaanpassing DPP4-remmers en GLP1-ra o.b.v. nierfunctie

Table 3 Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists treatments in type 2 diabetic patients with chronic kidney disease

	Renal excretion	eGFR >60 mL/min	eGFR 30–59 mL/min	eGFR <30 mL/min	Dialysis
Sitagliptin	Predominant	100 mg	50 mg	25 mg	25 mg
Vildagliptin	Intermediate	100 mg	50 mg	50 mg	50 mg caution
Saxagliptin	Predominant	5 mg	2.5 mg	2.5 mg caution	2.5 mg caution
Linagliptin	Low	5 mg	5 mg	5 mg	?
Alogliptin	Predominant	12.5–25.0 mg	?	?	?
Exenatide	Predominant	5–10 µg/day	Caution	⊘	⊘
Liraglutide	No	0.6–1.8 mg/day	0.6–1.8 mg/day (caution)	⊘	⊘

Note: ?, unknown; ⊘, use not allowed.

Abbreviation: eGFR, estimated glomerular filtration rate.

NHG-Standaard 2018: metformine (noot 64)

- Staak de metformine tijdelijk bij (dreigende) dehydratie, bijv. bij intercurrente ernstige diarree, braken of koorts; vooral bij een verminderde nierfunctie (eGFR < 60 ml/ min/1,73m²) bestaat er onder deze omstandigheden een verhoogd risico op melkzuuracidose.
- Begin met een lage dosis en verhoog de dosering geleidelijk om de kans op maagdarmklachten te verkleinen. Verlaag de dosering zo nodig (tijdelijk).
- Schrijf metformine bij een eGFR 10-30 ml/min/1,73 m² in een dosering van maximaal 500 mg 1 dd voor.
- Start bij een klaring 30-50 met 2d500 mg en verhoog in individuele pt.

Metformine en nierfunctie

NHG-Standaard 2018 noot 64 :

Ook een creatinineklaring van $< 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ is een contra-indicatie voor behandeling met metformine. Bij een klaring $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ moet men vooral bedacht zijn op complicaties tijdens intercurrente ziekten, dan wel op comedicaatie waarbij een verslechtering van de nierfunctie optreedt en melkzuuracidose mogelijk is. Metformine kan bij een klaring tussen 30 en $50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ worden gestart in een dosering van 500 mg 2 dd. Dit kan in individuele gevallen geleidelijk verhoogd worden in overleg met de nefroloog. Bij risico op achteruitgang van de nierfunctie de dosering niet verder verhogen. Bij een klaring tussen 10 en $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ kan metformine in een dosering van 500 mg 1 dd worden voorgeschreven. Het middel moet bij een verminderde nierfunctie bij braken, diarree en/of dreigende dehydratie onmiddellijk worden gestaakt.

De heer A., 58 jr

- Diabetesduur 15 jaar, BMI 31 kg/m²
- Orale medicatie: metformine 3 dd 850 mg, gliclazide 1 dd 2 à 30 mg
- Patiënt gebruikt al 5 jaar NPH-insuline en titreert zelf:
 - HbA_{1c} 62 mmol/mol, nuchtere bloedglucose 10 mmol/L
 - Spuut 50 eenheden NPH-insuline VS
 - Laatste jaar moeilijk nuchter binnen de marges te blijven
 - Patiënt weet dat hij de NPH-dosering moet ophogen, maar durft niet goed i.v.m. doorgemaakte hypo's in verleden
- Wat zijn uw overwegingen m.b.t. het (medicamenteuze) beleid?

GLP1-RA vergoedingscriteria (*nieuw, medio 2018*) *geldt onafhankelijk van het criterium uit 2011*

1. Mensen met **diabetes mellitus type 2**
2. Waarbij **glykemische streefwaarden niet gehaald** worden, ondanks:
 1. leefstijladviezen, en metformine (al dan niet in combinatie met SU) in maximaal verdraagbare dosering
 2. **≥ 3 maanden optimale titratie basale insuline**
3. En sprake van bestaand overgewicht (**BMI ≥ 30** kg/m²)
4. Initiatie door internist of huisarts

Mevrouw W., 41 jr

- Sept 2017: griep
- Nadien: visusklachten, dorst, polyurie, gewichtsverlies 7 kg
- Consult Huisarts: FPG 17,8 mmol/L, HbA1c 124 mmol/mol
- Beleid: start dieet en metformine

Mevrouw W., aanvullende anamnese:

- Zwangerschap in 2000: kind 3300 gr
- Geen psychofarmaca
- Hoogste gewicht 85 kg
- Familie-anamnese negatief voor DM
- Gewicht 76, later 83 kg, lengte 172, BMI 28 kg/m²
- HbA1c 124, na 3 maanden 100 mmol/mol

Mevrouw W., 41 jaar (vervolg)

- Wat wilt u nog weten?
- Welk beleid zou u voeren, en waarom?

Mevrouw W., 41 jaar (vervolg)

- DM type 1, gezien positieve antistoffen (LADA)
- Ingesteld op 4 dd beleid, HbA1c naar 52 mmol/mol gezakt.
- Let op voor plotse ontregeling, ketoacidose, door het insulinetekort
- Bij nuchtere bloedsuiker > 15- 20 mmol/L, zeker bij 1^e manifestatie, overweeg direct insuline- therapie
- Nieuwe NHG-standaard noemt glucose > 20 als indicatie start insuline
- Meet de ketonen met stick in urine

NHG-Standaard 2018

- Overweeg direct met eenmaal daags (middel)langwerkende insuline (bij voorkeur NPH insuline) te starten op het moment dat de diagnose gesteld wordt bij glucosewaarden > 20 mmol/l in combinatie met klachten als gevolg van hyperglykemie (dorst, polydipsie, polyurie, vermagering)
- Overweeg in dit geval ook metformine te starten. Mogelijk betreft het een ander type diabetes (type-1-diabetes of LADA). Overleg zo nodig met een kaderhuisarts diabetes of internist.

NHG-Standaard over vaststellen DM

- *maturity-onset diabetes of the young* (MODY). Dit is een groep van autosomaal dominant overervende ziekten waarbij een monogenetisch bètaceldefect leidt tot stoornissen in de insulineproductie en/of -afgifte.
- *latent autoimmune diabetes in adults* (LADA). LADA is het langzaam ontstaan van type-1-diabetes op oudere leeftijd (> 40 jaar). Het klassieke klinische beeld van type-1-diabetes (korte ziekteduur, hyperglykemie, gewichtsverlies en ketonen in de urine) ontbreekt meestal. De behandeling met orale bloedglucoseverlagende middelen is bij deze patiënten dikwijls minder effectief dan bij type-2-diabetespatiënten. In die gevallen moet voortvarend insulinetherapie worden ingesteld.

De heer K., 69 jr

- Diabetes sinds 12 jaar
- BMI - gewicht 28 - 86 kg
- DM-microangiopathie neen
- Nierfunctie normaal
- Vaatlijden geen
- HbA1c – nuchtere bls 58 mmol/mol, loopt op; – FPG 9,5 mmol/L
- DM-medicatie glimepiride 5 mg; metformine 3 dd 850 mg

- Andere medicatie statine, ACE-remmer
- Sociaal gehuwd, actief als chauffeur schoolbus

De heer K., 69 jr (vervolg)

- Wat is zijn HbA1c-streefwaarde?
- Wat gaat u veranderen, en waarom ?

De heer K., 1 jaar later

- U heeft de glimepiride gewijzigd naar gliclazide 1dd 120 mg
- Hij bezocht de diëtist en viel 1 kg af
- Controle laboratoriumonderzoek: HbA1c van 62 mmol/mol;
- En een nuchtere bloedsuiker van 8,1 mmol/L

- Wat zijn uw overwegingen voor de vervolgbehandeling?

De heer J.C., 66 jr

- Diabetes M type 2 sinds 2009
- BMI - gewicht 32 kg/m² - 99 kg
- DM-microangiopathie MAU; geen DRP
- Nierfunctie eGFR > 90
- Vaatlijden Myocardinfarct + PTCA 2012
- HbA1c – nuchtere bls 99 mmol/mol - 14,7 mmol/L
- DM-medicatie metformine 2d1000; glicl 1d90
- Andere medicatie atorva, perindop ascal, metoprolol

De heer J.C., 66 jr (vervolg)

- Patiënt werd verwezen door HA met vraag hoe verder.
- Hij heeft weerstand tegen insuline.
- Heeft hartinfarct in voorgeschiedenis, en tekenen van nefropathie (MAU-ratio is 38)

De heer J.C., 66 jr (vervolg)

- Hoe beoordeeld u de huidige situatie van patiënt ?
- Welk risico loopt hij in de toekomst ?
- Op welke wijze kunt u hier iets aandoen ?
- Schets wat de gevolgen zijn van de medicamenteuze therapie die u inzet.

De heer J.C., 66 jr (beloop)

- Vanwege zijn cardiovasculair belaste VG werd hij behandeld met een SGLT2-remmer, de metformine en gliclazide werden gecontinueerd
- Hij verbeterde zijn leefstijl
- Na ruim een half jaar is hij 5 kg afgevallen, verbeterde zijn HbA1c met 30 punten, en nam de MAU af.
- Voor verdere controle terugverwezen naar eerste lijn
- Lab 1,5 jaar na start SGLT2-remmer :
 - HbA1c 62, (was 99), FPG 7,3 (was 14.7)
 - MIU 16 (was 38)

NHG-Standaard 2018 over SGLT2-remmers (p15)

SGLT-2-remmers: zijn sinds 2013 geregistreerd. Er is nog onvoldoende duidelijkheid over de veiligheid van SGLT-2-remmers op de lange termijn (bijvoorbeeld ketoacidose, noodzaak tot amputaties aan de onderste ledematen (vooral tenen), fracturen). Van empagliflozine en canagliflozine lijkt de cardiovasculaire veiligheid op de korte en middellange termijn goed. Deze middelen hebben bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico, vooral na een doorgemaakt cardiovasculair event, mogelijk voordelen op cardiovasculaire uitkomsten. SGLT-2-remmers worden anno 2018 alleen onder voorwaarden vergoed (alleen indien de patiënt niet met de combinatie metformine en een sulfonylureumderivaat kan worden behandeld en geen insuline gebruikt; zie voor actuele vergoedingsvoorwaarden: <http://wetten.overheid.nl/BWBR0018715/Bijlage2>).⁷⁹⁻⁸²⁾

Vergoedingsvoorwaarde:

uitsluitend voor een verzekerde met diabetes mellitus type 2 die niet behandeld kan worden met de combinatie van metformine en een sulfonylureumderivaat, geen insuline gebruikt en dit middel gebruikt als een tweevoudige combinatie met metformine of drievoudige behandeling in combinatie met metformine en een sulfonylureumderivaat.

Format voor behandeling DM

- Diabetes sinds
- BMI - gewicht
- DM-microangiopathie
- Nierfunctie
- Vaatlijden
- HbA1c – N bls
- DM-medicatie

- Andere medicatie

Vervolg: Format voor behandeling DM2

- Streef-HbA1c mmol/mol
- Risico hypo's
- Comorbiditeit
- Barrières
- Levensverwachting
- Leefstijl
- Sociaal
- Attitude