

Maastricht UMC+



 **Maastricht University**



Richtsnoer

Diagnostiek en behandeling DM2

MUMC+ & ZIO
Versie 3.0, 220110

1 Inleiding

Met de behandeling van Diabetes Mellitus type 2 (DM2) wordt beoogd klachten en complicaties, zoals HVZ (hart- en vaatziekten), nefropathie en retinopathie, te voorkómen en te behandelen. De behandeling richt zich daarom op een goede regulering van de glucosehuishouding, periodieke controle van nieren, ogen en voeten, en vasculair risicomanagement. In 2007 werd in de regio Maastricht-Heuvelland gestart met een eerstelijns ketenzorgprogramma voor diabetespatiënten. Met de introductie van dit ketenzorgprogramma werd beoogd de kwaliteit van de zorg in de regio te optimaliseren door het leveren van kwalitatief hoogstaande zorg tegen beheersbare en bestuurbare kosten. Het zorgproces binnen de keten werd beschreven in een bijhorend zorgprotocol. In aanvulling op dit bestaande zorgprotocol werd in 2012 door de inhoudelijke werkgroep DM2 besloten een inhoudelijk richtsnoer over de diagnostiek en behandeling van DM2 op te stellen. De doelstelling van de werkgroep was het ontwikkelen van een richtsnoer met inhoudelijke adviezen ter ondersteuning van de dagelijkse eerstelijns praktijkvoering rondom diabetespatiënten. Het richtsnoer is gebaseerd op de bestaande landelijke richtlijnen op het gebied van diabetes en het endoprotocol van het MUMC+. Het richtsnoer is bedoeld voor de huisartsen werkzaam in de regio Maastricht-Heuvelland die zorg leveren aan diabetespatiënten. Ook voor praktijkondersteuners, diabetesverpleegkundigen en andere zorgverleners betrokken bij de diabeteszorg kan het richtsnoer informatief en nuttig zijn.

Inhoud

1	Diagnose diabetes mellitus.....	4
2	Streefwaarden bij behandeling diabetes mellitus type 2.....	5
2.1	Glucose	5
2.2	HbA1c	5
2.3	LDL-cholesterol	5
2.4	HDL-cholesterol	5
2.5	Triglyceriden (nuchter)	6
2.6	Bloeddruk	6
2.7	Albumine excretie urine	6
2.8	BMI	6
2.9	Middelomtrek.....	7
3	Behandeling met bloedglucoseverlagende medicatie	8
3.1	Leefstijladviezen en educatie	8
3.2	Behandeldoelen en behandeling afhankelijk van profiel patiënt	8
3.3	Streefwaarden	10
3.4	Stappenplan medicamenteuze behandeling.....	11
3.4.1	Stap 1 (metformine)	0
3.4.2	Stap 2 (SU-derivaat).....	0
3.4.3	Stap 3 (insuline)	2
3.4.4	Instructies	4
3.4.5	Controle bloedglucoses tijdens meermaal daags insuline behandeling:	4
3.5	Intercurrente ziekte met hyperglykemie (bij koorts, braken of diarree)	4
3.6	Hypoglykemie	4
4	Diabetesregulatie bij glucocorticoïden gebruik.....	5
4.1	Effect van glucocorticoïden op het glucose metabolisme	5
4.2	Steroïd-geïnduceerde diabetes mellitus	5
5	Diabetische nefropathie	7
5.1	Bepaling eGFR en albumine/creatinine ratio (ACR)	8
6	Neuropathie.....	9
6.1	Diagnose	9
6.2	Behandeling.....	10
7	Behandeling van risicofactoren voor hart- en vaatziekten	11
7.1	Indicatie behandeling risicofactoren bij DM2	11
7.2	Niet-medicamenteuze behandeling risicofactoren voor HVZ	11
7.3	Medicamenteuze behandeling risicofactoren voor HVZ.....	11
7.3.1	Bloeddruk	11

7.3.2	Lipiden	12
7.3.3	Thombocyten aggeratie remmers	13
8	Voetulcus	14
9	Overige aspecten van DM2	15
9.1	Ramadan en DM2	15
9.1.1	Algemeen.....	15
9.1.2	Risico's van vasten bij diabetes mellitus	15
9.1.3	Diabetesmanagement tijdens de Ramadan	15
9.1.4	Algemene maatregelen	16
9.1.5	Aanpassen diabetesmedicatie tijdens de Ramadan	16
9.1.6	Aanpassen antihypertensiva en cholesterolverlagers tijdens de Ramadan.....	17
9.2	DM2 en reizen	18
9.2.1	Aanpassen insulinedosering bij intensief insulineregime	18
9.2.2	Aanpassen insulinedosering bij 2x daags mix-insuline	18
9.2.3	Aandachtspunten bij reizen.....	19
10	Literatuur	20
11	Bijlage 1 Samenstelling Werkgroep Herziening Richtsnoer 2017	21
12	Bijlage 2 Bloedglucoseverlagende middelen	22
13	Bijlage 3 Dosering van (voorbeelden van) bloedglucoseverlagende middelen	24
13.1	Stap 1 Metformine	24
13.2	Stap 2 SU-derivaat	24
13.3	Stap 3	25
	Insuline	25
	Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) remmers.....	25
	Glucagonlike peptide-1 (GLP-1) agonisten	25
14	Bijlage 4 Behandeladviezen starten Glucagonlike peptide-1 (GLP-1) agonist.....	26
15	Bijlage 5 Behandeladviezen voor de geriatrische DM2 patiënt	28
16	Bijlage 6 Protocolen huisartsenpost regio Maastricht-Heuvelland.....	32
16.1	Beslisboom hypoglykemie in de acute fase.....	32
16.2	Beslisboom hyperglykemie in de acute fase	33
16.3	De 2-4-6-regel.....	34
16.4	Afgifteprofielen van de verschillende insulinepreparaten	34
17	Bijlage 7 Samenvattingskaart Aanbevelingen Insuline	35
18	Bijlage 8 Opstellen risicoprofiel en risicoschatting CVRM.....	36

1 Diagnose diabetes mellitus

KERNBOODSCHAP(PEN)

- Stel diagnose DM bij:
 - 2 nuchtere plasmaglucozewaarden $\geq 7,0$ mmol/l op 2 verschillende dagen;
 - nuchtere plasmaglucozewaarde $\geq 7,0$ mmol/l of willekeurige plasmaglucozewaarde $\geq 11,1$ mmol/l in combinatie met klachten passend bij hyperglykemie

In afwezigheid van acute metabole ontregeling wordt de diagnose gesteld op basis van 2 metingen, uitgevoerd in een laboratorium. Strips die gebruikt worden voor zelfcontrole zijn niet betrouwbaar genoeg om de diagnose te stellen. Meestal wordt veneus plasma gebruikt. Vraagt u echter uitsluitend een glucose aan, dan zal dit meestal in capillairbloed (vingerprik) worden bepaald, wat andere normaalwaarden heeft. Een $\text{HbA}_{1c} \geq 48$ mmol/mol (6,5 %) is zeer suggestief voor de diagnose diabetes, maar geadviseerd wordt het HbA_{1c} niet te gebruiken voor diagnostiek.

Mensen met een gestoorde nuchtere glucose hebben *geen* diabetes, maar hebben wel een verhoogd cardiovasculair risico en een vergrote kans om diabetes in toekomst te ontwikkelen¹.

		Capillair bloed (mmol/l)	Veneus plasma (mmol/l)
Normaal	nuchtere glucose	< 5.6	< 6.1
Gestoorde nuchtere glucose	nuchtere glucose	5.6–6.0	6.1–6.9
Diabetes Mellitus	nuchtere glucose	> 6.0	> 6.9
	niet nuchtere glucose	>11.0	> 11.0

Type 1 diabetes mellitus wordt gekenmerkt door een auto-immuun gemedieerde β -cel destructie en ontstaan keto-acidose presentatie of ontregelingen. Deze diagnose moet sterk overwogen worden bij alle mensen met diabetes < 40 jaar. Op latere leeftijd kan type 1 diabetes ook optreden, vaak in de vorm van Latent Autoimmune Diabetes of Adults (LADA). Deze aandoening wordt gekenmerkt door een relatief trage beta-cel destructie. Eerst kunnen patiënten nog behandeld worden met orale bloed glucose verlagende medicatie, maar na een aantal jaren (soms > 15 jaar) is toch insuline noodzakelijk.

Type 2 diabetes mellitus wordt over het algemeen gekenmerkt door overgewicht, insuline resistentie en geleidelijk progressieve achteruitgang van de beta-cel over vele jaren. Meestal treedt het op > 40^{ste} jaar, maar het kan ook optreden bij zeer obese jonge volwassenen (of extreem obese kinderen).

MODY (maturity onset diabetes of the young) is een vorm van erfelijke diabetes met autosomaal overervingpatroon, die op kinderleeftijd of bij jong volwassenen optreedt en meestal veroorzaakt wordt door een aangeboren defect in de beta-cel. Tot 5% van de patiënten die (ten onrechte) in de huisartspraktijk met type 2 diabetes zijn gediagnosticeerd kunnen deze vorm hebben. Denk aan deze aandoening bij een patiënt met milde Hyperglykemie, < 30 jaar, positieve familie anamnese en geen duidelijk overgewicht.

¹ Deze mensen mogen niet worden opgenomen in de eerstelijns ketenzorg diabetes mellitus type 2 (ketenzorg DM2).

2 Streefwaarden bij behandeling diabetes mellitus type 2

2.1 Glucose

Tabel 1 Streefwaarden glucose (mmol/l)

Veneus en zelfcontrole	goed	matig	slecht
Nuchter en preprandiaal*	4.5–8.0	8.0–9.0	>9.0
Postprandiaal	4.0–9.0	9.0–10.0	>10.0

*streefwaarden voor slapen en nacht: 5.0–8.0 mmol/l

Nb: Ter vereenvoudiging zijn hier de veneuze waarden weergegeven (bepalingen in capillair bloed kunnen lager uitvallen, zie bv. schema diagnostiek). De zelfcontrole meters van patiënten zijn zo geijkt dat de uitslag wordt omgerekend naar veneus bloed.

Verlaging van de bloedglucose heeft vooral een gunstig effect op de microvasculaire complicaties (inclusief neuropathie) van diabetes en heeft slechts een beperkt effect op macrovasculaire complicaties (hart-vaatziekten).

2.2 HbA_{1c}

Tabel 2 Streefwaarden HbA_{1c} (mmol/mol²)

	goed	matig	slecht
< 70 jaar*	<53 (7,0%)	53–64 (7,0 – 8,0%)	>64 (8,0%)
71-80 jaar	<58 (7,5%)	64-69 (7,5 – 8,5%)	>69 (8,5%)
> 80 jaar	<69 (8,5%)	69-75 (8,5 – 9,0%)	>75 (9,0%)

*uitgaande van een geschatte levensverwachting > 10 -15 jaar

2.3 LDL-cholesterol

Tabel 3 Streefwaarden LDL-cholesterol (mmol/l)³

Streefwaarden	Indicatie
≤ 1,7	Bij DM en: – eindorgaanschade (proteïnurie) of – 1 of meer belangrijke RF*
≤ 2,5	de meeste DM patiënten**
≤ 2,9	jonge type 1 diabetesen zonder eindorgaanschade noch belangrijke RF* (èn goede glucose regulatie)

*RF: roken, hypercholesterolemie of ernstige hypertensie

**In principe hebben ook al deze patiënten indicatie voor statine

2.4 HDL-cholesterol

Tabel 4 Streefwaarden HDL-cholesterol (mmol/l)

Geslacht	Streefwaarden
♂	> 1.0
♀	> 1.3

² Klik [hier](#) voor de omrekeningstabel naar HbA_{1c} in percentages.

³ Deze streefwaarden zijn conform de 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice, welke ten tijde van het opstellen van onderhavig document nog niet vertaald zijn naar de Nederlandse richtlijn.

Een te laag HDL is een belangrijke cardiovasculaire risico factor en moet daarom worden meegenomen bij de schatting van het cardiovasculaire risico, daarnaast kan het de keuze van de (medicamenteuze) behandeling beïnvloeden.

2.5 Triglyceriden (nuchter)

< 1.7 mmol/l

Een verhoogde, nuchtere, triglyceriden spiegel kan een teken zijn van slecht gereguleerde diabetes, overmatig alcohol gebruik, ongezonde voeding, hypothyreoïdie en andere aandoeningen.

Een triglyceride spiegel > 10 mmol/l moet behandeld worden i.v.m. risico op pancreatitis (consult internist), behandeling kan overwogen worden bij waarden > 5 mmol/l in combinatie met een zeer sterk verhoogd cardiovasculair risico, maar de bewijslast dat hierdoor hart en vaatziekten verminderd worden is zeer beperkt. Waarden tussen de 1.7 en 5.0 zijn geen indicatie voor medicamenteuze behandeling.

2.6 Bloeddruk

Tabel 5 Streefwaarden bloeddruk (mmHg)

Meetmethode	Syst BD	Diast BD
Spreekkamer	≤ 140 (bij 80-plussers 150-160)	< 90
Thuismeting	≤ 135	< 85
Ambulante 24-u meting	≤ 130	< 80

NB: bij jongere patiënten met microvasculaire schade kan eventueel een spreekkamer systolische bloeddruk ≤ 130 mmHg nagestreefd worden om verdere schade te voorkomen, als deze bloeddruk goed verdragen wordt. Bij oudere patiënten wordt het nastreven van een systolische bloeddruk ≤ 130 mmHg afgeraden omdat lagere bloeddrukken niet gepaard gaan met betere cardiovasculaire uitkomsten.

NB: streefwaarden op basis van NHG 2013, CVRM 2013 en ADA 2016 richtlijnen.

2.7 Albumine excretie urine

Nuchtere albumine/kreatinine ratio* < 2.5

24-uurs albumine excretie < 30 mg/24 uur

micro-albuminurie = een ratio hoger dan bovenstaande waarden terwijl totaal eiwit niet aantoonbaar is
 proteïnurie = eiwit aantoonbaar met dip-stick of andere totaal eiwitbepaling

* mg/mmol kreatinine

Verhoogde albumine excretie is een marker voor verlies van nierfunctie en optreden hart- en vaatziekten in toekomst en gaat vaak gepaard met hypertensie. Als de streefwaarde van de bloeddruk bereikt wordt maar de albumine-excretie nog steeds verhoogd is, lijkt verder ophogen van een voorgeschreven ACE inhibitor of ARB zinvol om de albumine-excretie (verder) te verlagen en nierfunctie verlies in de toekomst te beperken.

2.8 BMI

Tabel 6 Streefwaarden BMI (kg/m²)

goed	matig	slecht
<25	25-27	>27

2.9 Middelomtrek

Tabel 7 Streefwaarden middelomtrek (cm)

geslacht	goed	matig	slecht
♂	< 94	94-102	> 102
♀	< 80	80-88	> 88

3 Behandeling met bloedglucoseverlagende medicatie

KERNBOODSCHAP(PEN)

- Geef elke patiënt regelmatig educatie en leefstijladviezen (niet roken, goede voeding, gewichtsbeheersing, voldoende beweging);
- De zorg voor DM2 patiënten wordt in toenemende mate geïndividualiseerd wat betreft de te behalen streefwaarden en controlefrequenties;
- Een DM2 patiënt kan in aanmerking komen voor bariatrische chirurgie. Bariatrische chirurgie leidt o.a. tot een verbetering van de glykemische regulatie;
- Maak (conform de NHG standaard DM2) onderscheid tussen:
 - Patiënten met een zeer hoog risico, die niet kwetsbaar zijn en die een levensverwachting > 5 jaar en een eGFR > 10 ml/min/1,73 m² hebben.
 - Patiënten zonder zeer hoog risico.
- Beleid bij intercurrente (bijkomende) ziekten: adviseer bij koorts, braken of diarree extra vochtinname, tijdelijke aanpassing bloedglucoseverlagende medicatie.

3.1 Leefstijladviezen en educatie

Uitvoerige beschrijving van leefstijladviezen valt buiten het bestek van dit richtsnoer, maar bij veel patiënten speelt overgewicht, te weinig lichaamsbeweging en/of ongezonde voeding een grote rol bij het ontstaan van de diabetes. Centraal in de behandeling staat dan ook de samenstelling van de voeding, met name het beperken van de koolhydraten in combinatie met meer lichamelijke beweging.

Een beperkt gewichtsverlies (5-10%) zal al vaak aanzienlijke verbetering van de bloedglucoses geven. Bij mensen bij wie recent de diagnose gesteld is, kan met uitsluitend een intensief leefstijl programma zelfs volledige normalisatie van de bloedglucoses bereikt worden. Ook kan bij mensen die met insuline behandeld worden een dergelijke aanpak leiden tot volledig staken van de insuline. Minder zitten gedurende de dag en bijvoorbeeld voortdurend kleine stukjes lopen of meer gaan staan heeft al gunstige metabole effecten. Ook eenvoudige voedingsadviezen, zoals reductie van het aantal koolhydraten in de maaltijd, kan gunstige effecten hebben op deze postprandiale bloedglucose spiegel.

Het stellen van haalbare doelen door de patiënt zelf en langdurige begeleiding om terugval te voorkomen staat bij deze leefstijl adviezen centraal. Herhaalde educatie staat hierbij centraal. De diabeteseducatie website www.DIEP.info kan hierbij behulpzaam zijn.

3.2 Behandeldoelen en behandeling afhankelijk van profiel patiënt

De behoeftes, voorkeuren, waarden en mogelijkheden van de patiënt staan centraal bij het vaststellen van de behandeldoelen en welke keuzes gemaakt worden om deze doelen te bereiken. Dit heeft als consequentie dat deze tekst slechts kan dienen als richtsnoer bij het gemeenschappelijk nemen van beslissingen van patiënt en zorgprofessional. De [Keuzetabel DM2](#) (ontwikkeld door o.a. NHG en DVN) kan als hulpmiddel dienen bij het gesprek met de patiënt.

Er zijn op dit moment geen medicamenteuze behandelingen die leiden tot een permanente remissie⁴ van type 2 diabetes, d.w.z. langdurige normalisatie van de bloedglucose spiegel zonder medicatie. Een dergelijke remissie kan wel bereikt worden na aanzienlijke gewichtsreductie door een zeer intensieve en langdurige leefstijlinterventie (zoals een combinatie van psychologische begeleiding, sporten onder begeleiding en zeer laag calorisch dieet onder intensieve diëtair begeleiding) of bariatrische chirurgie (bijvoorbeeld gewichtsverlies van 125 naar 90 kg bij een lengte van 1.80 m). Langdurige remissie is met name te bereiken kort na het stellen van de diagnose diabetes, om deze reden wordt in dit richtsnoer geadviseerd deze

⁴ Diabetes in remissie: >5jr normale bloedglucosewaarden (HbA_{1c} <6,2%), >5 jr geen gebruik van bloedglucose verlagende medicatie, >5jr geen micro vasculaire complicaties

interventies vooral te overwegen in de eerste jaren na het stellen van de diagnose. Met name bariatrische chirurgie (dat vergoed wordt bij diabetes en een BMI > 35) lijkt op basis van studies op lange termijn gepaard te gaan met minder micro- en macrovasculaire complicaties, maar is niet zonder nadelige consequenties en complicaties. Op lange termijn (> 5-10 jaar) kan het gewicht weer (enigszins) toenemen met wederom ontstaan van diabetes.

Het doel van de medicamenteuze behandeling zal, naast de individuele voorkeuren van de patiënt, sterk afhangen van de verwachte voordelen, de levensverwachting, de co-morbiditeit, de nadelen/bijwerkingen van de behandeling waarbij rekening gehouden moet worden met de persoonlijke omstandigheden van de patiënt en de invloed van de behandeling op de kwaliteit van leven. Om tot een goede keuze te komen, moet dus, in overleg met de patiënt, een individueel behandelplan opgesteld worden zoals beschreven in de Zorgstandaard Diabetes van de Nederlandse Diabetes Federatie (www.diabetesfederatie.nl).

Bij het opstellen van behandeldoelen en de keuze voor medicamenteuze therapie kan de volgende informatie behulpzaam zijn:

- Het gunstige effect van verlaging van de bloedglucose spiegel op microvasculaire complicaties zal bij veel patiënten pas na 5 jaar (of langer) optreden; hoe ouder de patiënt of hoe korter de levensverwachting, hoe beperkter de voordelen van glucose verlagende behandeling zijn
- Met metformine en SU derivaten is vele decennia ervaring opgedaan, deze middelen zijn zeer goedkoop en in het algemeen veilig, maar verlaging van de bloed glucose spiegel met SU derivaten of insuline leidt niet tot een duidelijke afname van cardiovasculaire complicaties
- Van empagliflozine (SGLT-2 inhibitor) en liraglutide (GLP-1 agonist) zijn, ieder in 1 RCT, een gunstig effect op cardiovasculaire complicaties beschreven, zeer waarschijnlijk onafhankelijk van het bloedglucose verlagende effect. Deze middelen zijn aanzienlijk duurder dan een SU.
- Bij patiënten met lang bestaande diabetes en/of met meerdere diabetes-gerelateerde complicaties kan het nastreven van strikte regulatie ($HbA_{1c} < 48 - 53 \text{ mmol/mol}$ (6,5 – 7,0%)) met SU derivaten of insuline gepaard gaan met verhoogde mortaliteit en wordt daarom afgeraden
- DPP-4 remmers dienen niet met GLP-1 analoga te worden gecombineerd
- Bij een kreatinineklaring 20-30 ml/min kunnen repaglinide of linagliptine (of andere DPP-4 remmers in aangepaste dosering) gebruikt worden. De kans op hypoglykemiën zal bij deze gestoorde nierfunctie bij gebruik van gliclazide toenemen
- Bij een kreatinineklaring 10-20 ml/min dient alle orale bloedglucose verlagende medicatie gestaakt te worden behoudens repaglinide en een DPP-4 remmer
- Bij hartfalen (NYHA > klasse 2) en/of acuut myocardinfarct dient het gebruik van metformine gestopt te worden en kan dit vervangen worden door een SU-derivaat of SGLT-2 inhibitor
- Het bloedglucose verlagend effect van SGLT-2 remmers neemt af bij klaring < 60 ml/min en deze middelen zijn gecontra-indiceerd bij klaring < 45 ml/min
- Het bloedglucose verlagende effect van SU-derivaten is na 2 tot 4 weken goed te beoordelen aan de hand van de nuchtere bloedglucose, stapsgewijs kan de dosis worden opgehoogd.
- Het effect van metformine is het beste op het HbA_{1c} gehalte na 4-6 weken te beoordelen
- Het effect van een DPP-4 remmer op het HbA_{1c} is het beste na 3 maanden te beoordelen
- Het effect van een SGLT-2 remmer op de nuchtere glucose kan al na 1 week optreden en is na 6 weken goed te beoordelen, de grootste HbA_{1c} daling zal vaak na ongeveer 3 maanden bereikt zijn
- Het effect van een GLP-1 analoog is het beste te beoordelen na een ½ jaar en het medicament kan gestaakt worden als het HbA_{1c} niet met minimaal 11 mmol/mol (1.0%) is gedaald en het gewicht met 3% is afgenomen

- Meerdere combinaties zijn mogelijk, maar hebben het gevaar van stapelen van onvoldoende werkzame geneesmiddelen; als een geneesmiddel geen of onvoldoende effect heeft kan het beter gestaakt worden en worden vervangen door een alternatief

3.3 Streefwaarden

De streefwaarde van het HbA_{1c} is afhankelijk van de leeftijd, behandeling en ziekteduur, zie onderstaande tabel.

Leeftijd	Medicatie	Diabetesduur	Hba1c
< 70 jaar	Geen	n.v.t.	<53 mmol/mol
>70 jaar	Monotherapie MF/SGLT-2 GLP-1	n.v.t.	<53 mmol/mol
	Meerdere medicamenten	< 10 jaar	53-58 mmol/mol
		> 10 jaar	53-64 mmol/mol
Kwetsbaar en levensverwachting van 1-5 jaar	Bouw medicatie met hypo-risico af	n.v.t	58-69 mmol/mol
Levensverwachting < 1 jaar	Voorkom klachten: gluc <20	n.v.t.	n.v.t.

Tabel 8 Streefwaarden Hba1c.

In principe moet bij mensen jonger dan 70 jaar een HbA_{1c} ≤ 53 mmol/mol (7,0%) worden nagestreefd om microvasculaire complicaties en metabole ontregeling te voorkomen. Op basis van recente studies wordt aangeraden om na het stellen van de diagnose diabetes bij deze mensen zo snel mogelijk een scherpe bloedglucose regulatie na te streven om complicaties te voorkomen. Ook als in de beginjaren van de diabetesbehandeling de bloedglucose aanvankelijk fraai daalt, maar dan weer geleidelijk oploopt moet in principe niet gewacht worden met starten of toevoegen van een ander medicament (inclusief insuline).

Bij patiënten ouder dan 70 jaar, met lang bestaande diabetes (> 10 jaar) en/of met meerdere diabetes gerelateerde complicaties kan strikte regulatie gepaard gaan met verhoogde mortaliteit. Daarom worden bij deze patiënten juist hogere streefwaarden geadviseerd (zie [hoofdstuk 1](#)) en kan een meer afwachtend beleid soms beter zijn. Ook moet rekening worden gehouden met de levensverwachting. De behandeling van de geriatrisch patiënt met diabetes wordt apart beschreven in [Bijlage 5](#).

3.4 Stappenplan medicamenteuze behandeling

Start met bloedglucoseverlagende medicatie indien het niet lukt om met niet-medicamenteuze behandeling een HbA_{1c} van ≤ 53 mmol/mol te bereiken.

Maak onderscheid tussen:

- Patiënten met een zeer hoog risico, die niet-kwetsbaar zijn en die een levensverwachting > 5 jaar en een eGFR > 10 ml/min/1,73 m² hebben (zie 9). Deze patiënten komen in aanmerking voor het stappenplan in Figure 1.
- Overige patiënten. Voor deze patiënten geldt het stappenplan in Figure 2.

Patiënten met eerder doorgemaakte hart- en vaatziekten	– Acuut coronair syndroom – Angina pectoris – Coronaire revascularisatie – TIA of beroerte – Symptomatische aorta-iliofemorale atherosclerose – Aorta-aneurysma – Claudicatio intermittens of perifere revascularisatie – Bij beeldvorming aangetoonde atherosclerotische stenose of ischemie
Patiënten met chronische nierschade met een matig tot sterk verhoogd cardiovasculair risico	– eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² met ACR > 30 mg/mmol – eGFR 45-59 ml/min/1,73 m² met ACR > 3 mg/mmol – eGFR 10-44 ml/min/1,73 m²
Patiënten met hartfalen	HFrEF met linkerventrieklejectiefractie < 40%

Tabel 9 Diabetes Mellitus Type 2 patiënten met zeer hoog cardiovasculair risico

(alleen indien niet-kwetsbaar, met levensverwachting > 5 jaar, en met een eGFR > 10 ml/min/1,73 m²)

Stappenplan medicamenteuze behandeling DM2 patiënten zonder zeer hoog CV (cardiovasculair) risico,
bewerkt naar NHG Standaard november 2021

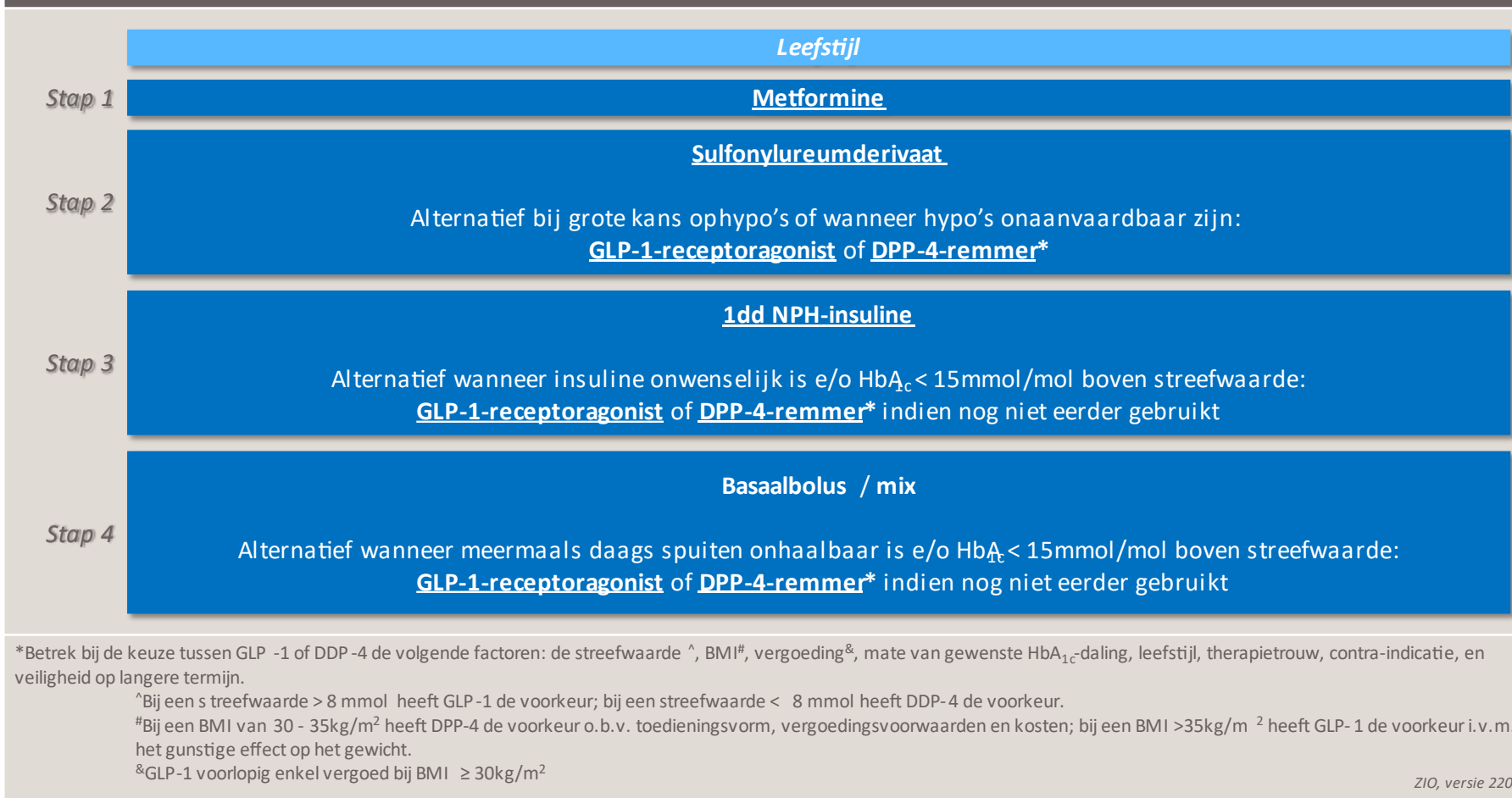


Figure 1 Stappenplan medicamenteuze behandeling DM2 patiënten zonder zeer hoog CV (cardiovasculair) risico

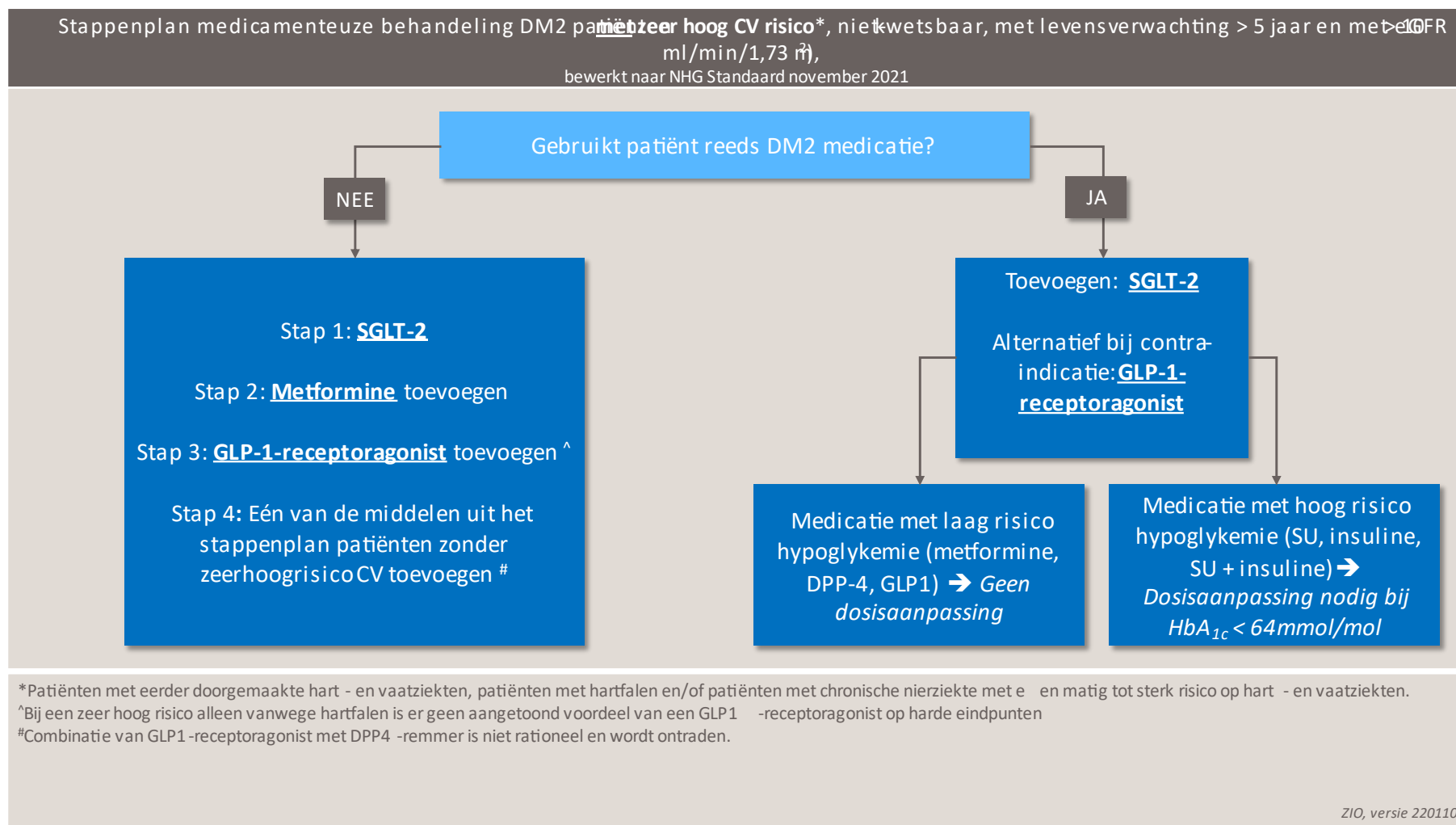


Figure 2 Stappenplan medicamenteuze behandeling DM2 patiënten met zeer hoog CV risico*, niet-kwetsbaar, met levensverwachting > 5 jaar en met eGFR > 10 ml/min/1,73 m²)

3.4.1 Stap 1 (metformine)

Verandering van leefstijl staat centraal in de behandeling bij diabetes. Indien een leefstijl interventie geen of onvoldoende effect heeft wordt in principe bij een $\text{HbA}_{1c} > 48 \text{ mmol/mol}$ (6,5%) gestart met metformine, tenzij de patiënt ernstige hyperglykemische klachten heeft en/of een bloedglucose $> 15\text{-}20 \text{ mmol/l}$ heeft. In dat geval moet overwogen worden direct te starten met insuline, dit is absoluut geïndiceerd bij tekenen van keto-acidose (bv. positieve ketonen in urine of bij twijfel DM type 1). Bij patiënten met morbide obesitas ($\text{BMI} > 35$) kan bariatrische chirurgie als eerste stap overwogen worden om remissie van de diabetes te bereiken. Bij kwetsbare patiënten of patiënten met korte levensverwachting (< 5 jaar) is medicamenteuze behandeling meestal niet zinvol en zal pas gestart worden bij klachten van hyperglykemie of een $\text{HbA}_{1c} > 58 \text{ mmol/mol}$ (7,5%).

Om de kans op bijwerkingen van de metformine, vooral tractus digestivus bezwaren, te minimaliseren, dient de dosis metformine geleidelijk opgehoogd te worden. Geadviseerd wordt te starten met 500 mg bij de avondmaaltijd en per 2 weken in stappen van 500 mg op te hogen tot een dosis van 2x1 gram (of eventueel 2x 850 mg) per dag bij ontbijt en avondeten. Metformine therapie gaat gepaard met een gemiddelde daling van het HbA_{1c} van ongeveer 11 mmol/mol (mede afhankelijk van het uitgangshbA_{1c}), het geeft zeer zelden hypoglykemiën en is gewichtsneutraal. Bij sommige patiënten is de maximale dosering door bijwerkingen niet haalbaar, maar wordt een lagere dosering goed verdragen met een duidelijk bloedglucose verlagend effect. Door verschillen in farmacogenetica, ernst van de onderliggende metabole verstoringen, bijwerkingen en eventueel therapie ontrouw zal ondanks maximale doseringen onvoldoende HbA_{1c} daling bereikt worden (in verschillende studies tussen de 25-60% van de patiënten) en wordt een tweede middel toegevoegd. Indien er echter vrijwel geen glucose verlagend effect is opgetreden, lijkt continueren van de metformine weinig zinvol. Metformine moet niet worden voorgeschreven bij kreatinine klaring $< 30 \text{ ml/min}$, reduceer dosis bij klaring $< 45 \text{ ml/min}$. Ook ernstig hartfalen is een contra-indicatie.

Behandeling met metformine kan leiden tot een progressieve daling van de vitamine B12 spiegel, waarbij sommige patiënten een vitamine B12 deficiëntie ontwikkelen. Hoewel de klinische betekenis nog onduidelijk is, wordt aangeraden het vitamine B12 gehalte bij start van de metformine behandeling en minimaal na 1 jaar te controleren. Als na 1 jaar de spiegel 150-220 pmol/l bedraagt, lijkt herhaalde meting(en) na wederom 1 jaar aan te raden om te zien of de B12 spiegel nog verder daalt en in dat geval lijkt behandeling geïndiceerd. Indien tijdens de behandeling de B12 spiegel daalt tot $< 150 \text{ pmol/l}$, of hoger met klinische tekenen van B12 deficiëntie, is een (orale) proefbehandeling met vitamine B12 (1000 microg per os per dag) aan te raden. In dat geval kan de B12 spiegel na ½ jaar gecontroleerd worden. Is deze onvoldoende gestegen dan moet (levenslang) parenterale behandeling overwogen worden. Orale therapie wordt echter niet vergoed en sommige patiënten zullen daarom direct voor injecties kiezen.

Metformine wordt in principe in de maximale aanbevolen dosis voorgeschreven (na de inloop periode). De dosis wordt eventueel aangepast bij optreden van bijwerkingen (met name tractus digestivus bezwaren en diarree (bij 15-20% van de patiënten)). Na 2-3 maanden moet bij onvoldoende resultaat stap 2 overwogen worden, de streefwaarde van het HbA_{1c} hangt hierbij af van levensverwachting, kwetsbaarheid, diabetesduur en co-morbiditeit (zie [hoofdstuk 1](#), [Bijlage 3](#) en de [patiënten voorbeelden in paragraaf 3.4](#)).

3.4.2 Stap 2 (SU-derivaat)

Er is vele jaren ervaring met SU-derivaten, deze middelen hebben bij een aanzienlijk deel van de patiënten een gunstig effect op het HbA_{1c} , verlagen het risico op microvasculaire complicaties en zijn goedkoop. Behoudens (ernstige) hypoglykemie zijn er zelden ernstige bijwerkingen, deze middelen moeten daarom bij alle patiënten die onvoldoende op metformine reageren of hiervoor intolerant zijn, als eerste keus overwogen worden. Het risico op hypoglykemiën is vergroot bij situaties als scherpe diabetesregulatie, nierfunctiestoornissen, onregelmatig eet/leefpatroon en bij insulinetherapie. Bij bijvoorbeeld oudere en kwetsbare DM2 patiënten en bij patiënten met HVZ kunnen dergelijke hypoglykemiën ernstige consequenties hebben en bij deze patiënten kunnen daarom een van de nieuwere middelen overwogen

worden. Hetzelfde geldt voor beroepen waarbij hypoglykemieën grote consequenties kunnen hebben. Gebruik van SU-derivaten en insuline gaan vaak gepaard met gewichtstoename, bij ernstige obesitas kan daarom medicatie overwogen worden die gepaard gaat met gewichtsafname of die gewichtsneutraal is.

In principe wordt na onvoldoende resultaat na 2-3 maanden, of bij intolerantie voor metformine, een SU - derivaat (meestal gliclazide) toegevoegd. Stapsgewijs kan hiervan de dosering worden opgehoogd aan de hand van de nuchtere bloedglucose en het HbA_{1c} totdat het gewenste effect (of maximale dosis) bereikt is. Een SU-derivaat leidt tot een gemiddelde daling van het HbA_{1c} van 11 mmol/mol. Het nadeel van de SU preparaten is de verhoogde kans op hypoglykemieën en gewichtstoename.

Om die redenen kan in de volgende uitzonderlijke situaties een alternatief geneesmiddel worden overwogen in plaats van het SU:

- als gewichtstoename om strikte redenen vermeden moet worden: GLP-1 analoog of DPP-4 remmer;
- kwetsbare oudere of leeftijd > 80 jaar: DPP-4 remmer;
- verhoogde kans op (ernstige) hypoglykemieën of beroep waarbij hypo's riskant of onregelmatig eetpatroon: DPP-4 remmer;
- manifeste hart- en vaatziekten in voorgeschiedenis: SGLT-2 remmer of DPP-4 remmer.

Een leidraad bij de keuze tussen SU-derivaat, DPP-4 remmers, SGLT-2 remmers en GLP-1analoga:

SU -derivaat

- Gezien aanzienlijk lagere kosten altijd als eerste keuze tussen bovenstaande middelen overwegen.
- Niet voorschrijven bij beroep of hobby's waarbij hypoglykemieën groot risico inhoudt (bv buschauffeur).
- Bij voorkeur niet na doorgemaakt myocardinfarct, angina pectoris of CVA/TIA.
- Bij voorkeur niet als er door onregelmatig eet/leefpatroon vergrote kans is op ernstige hypo's.

DPP-4 remmer

- Overweeg als hypoglykemieën vermeden moeten worden, zoals bij mensen met:
 - > 70 jaar en manifeste cardiovasculaire aandoeningen
 - een beroep of hobby's waarbij hypoglykemieën een groot risico vormt (bv. chauffeur, glazenwasser)
 - onregelmatig leef/eetpatroon
- Overweeg bij frequente hypoglykemieën tijdens SU gebruik.
- Overweeg bij BMI > 30 wanneer het van zeer groot belang is om gewichtstoename te vermijden.

DPP-4 remmers zijn waarschijnlijk iets minder effectief met een HbA_{1c} daling van 8 tot 11 mmol/mol, hebben weinig bijwerkingen en zijn aanzienlijk duurder, maar gaan (in combinatie met metformine) niet gepaard met hypoglykemieën en zijn gewichtsneutraal. Op korte en middellange termijn zijn deze middelen zeer waarschijnlijk veilig, langere termijn veiligheidsdata (> 10 jaar) ontbreken nog. Zie ook tabel 8. *Nooit* combineren met GLP-1 analoog.

GLP-1 analoog

Wordt uitsluitend vergoed bij BMI > 35 of een BMI > 30 indien de patiënt ondanks 3 maanden insuline gebruik geen adequate regulatie heeft bereikt.

- als gewichtsafname wenselijk is
- bij manifeste cardiovasculaire aandoeningen
- als hypoglykemieën vermeden moeten worden
- onregelmatig leef/eetpatroon
- bij frequent hypo's tijdens SU gebruik

Deze middelen moeten s.c. toegediend worden (tweemaal daags, eenmaal daags en eenmaal per week, afhankelijk preparaat) en geven ongeveer zelfde HbA_{1c} daling als een SU. Behandeling gaat meestal gepaard met een geleidelijk (gemiddeld 2 - 5 kg) gewichtsverlies dat in de loop van 6 maanden optreedt en deze middelen geven zelden hypoglykemieën. Misselijkheid en braken zijn de belangrijkste bijwerking, dit treedt vooral in het begin van de behandeling op en is reden om eerst met laagste dosis te beginnen en deze vervolgens na aantal weken op te hogen. In 1 grote studie was er betere overleving en minder HVZ bij patiënten met een sterk verhoogd cardiovasculair risico-profiel met een in Nederland geregistreerde GLP-1 analoog. Zie ook tabel 8.

SGLT-2 remmer

Overweeg

- bij manifeste cardiovasculaire aandoeningen

Deze middelen geven ongeveer zelfde HbA_{1c} daling als een SU, gaan (door de toegenomen glucosurie) gepaard met verhoogde kans op urogenitale infecties en lijken gepaard te gaan met minder microvasculaire schade (nephropathie). Deze middelen zijn gewichtsneutraal. In 1 grote studie was er betere overleving en minder HVZ bij patiënten met een sterk verhoogd cardiovasculair risicoprofiel, maar middellange en lange termijn (veiligheid)data ontbreken. Een zeldzame complicatie is het optreden van ketoacidose waarbij de bloedglucose spiegel maar gering verhoogd hoeft te zijn. Zie ook tabel 8.

Tabel 10 Kenmerken van bloedglucoseverlagende middelen

	Toedieningsroute	HbA _{1c} -daling	Kans op hypo's	Effect op gewicht	Langetermijn-veiligheid	Kosten*
(Middel)langwerkende insuline	Subcutaan	>18 mmol/mol	Matig	Toename	Goed	Matig (incl. aanvullende kosten als bloedglucose-meting)
DPP-4 remmers	Oraal	7-9 mmol/mol	Geen	Toename (gering)	Waarschijnlijk goed	Matig
GLP-1 receptoragonisten	Subcutaan	11-18 mmol/mol	Geen	Afname	Waarschijnlijk goed	Zeer hoog
SGLT-2 remmers	Oraal	7-9 mmol/mol	Geen	Afname (gering)	Onbekend	Matig/hoog

*Prijscategorieën (kosten per maand, bij gebruik van een gemiddelde dosering): Laag < €20; Matig €20 – 50; Hoog €50 – 100; Zeer hoog > €100.

3.4.3 Stap 3 (insuline)

Indien het SU-derivaat een onvoldoende daling laat zien na 2-3 maanden van de waarde van het HbA_{1c} (<5 mmol/mol of <0,5%) wordt overgegaan naar de volgende stap in het medicamenteuze stappenplan.

Insuline is de meest effectieve therapie om de bloedglucose te verlagen maar nadelen zijn gewichtstoename (2-4 kg, soms aanzienlijk meer), hypoglykemieën en de noodzaak tot intensievere (zelf) controle van de bloedglucoses. De patiënt ervaart deze therapie als een (aanzienlijke) belasting, en sommige studies suggereren dat hogere insuline doseringen (> 1,0 E/kg) bij oudere patiënten gepaard kunnen gaan met een verhoogd mortaliteits risico. In Amerika is een hypoglykemie een van de belangrijkste redenen voor SEH bezoek bij oudere patiënten.

Bij patiënten die zich voor het eerst presenteren met bloedglucoses > 20 mmol/l moet sterk overwogen worden direct te starten met insuline therapie, want als deze patiënt DM1 heeft kan deze overlijden aan een keto-acidose. Alarmsignalen hierbij zijn meerdere kilo's gewichtsverlies, positieve ketonen in de urine of afwezigheid van overgewicht. Aangezien de behandeling van DM1 in de tweede lijn plaats vindt, moeten deze patiënten direct verwezen worden (tenzij het zeer waarschijnlijk is dat de patiënt DM2 heeft), waar meestal direct begonnen wordt met insuline in een basaal-bolus schema. Behandeling met eenmaal daags

(middel)langwerkende insuline heeft de voorkeur. Bij ongeveer driekwart van de patiënten lukt het om een bevredigende glykemische regulatie te bereiken met eenmaal daags insuline.

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 DPP-4-remmer of GLP-1-receptoragonist). Continueer de metformine en staak het sulfonylureumderivaat. Zie voor de praktische toepassing de *bijlage Behandeling met insuline in de NHG standaard*.

Insuline moet worden overwogen bij onvoldoende werkzaamheid van maximale orale bloedglucose verlagende therapie en/of GLP-1 agonist ($HbA_{1c} > 58 \text{ mmol/mol}$ (7,5%)), afhankelijk van de levensverwachting aan te passen). Behandeling met eenmaal daags (middel)langwerkende insuline heeft de voorkeur. Een analoog kan een alternatief zijn wanneer er a) een strakke regulatie wordt nagestreefd ($HbA_{1c} < 7,5\%$), b) hypo's vermeden moeten worden, of c) het tijdstip van injecteren (22.00u bij NPH) lastig is, of d) er $> 80E$ gespoten moet worden.

De metformine wordt gecontinueerd. De SU kan gecontinueerd worden, maar overweeg dit (eventueel op proef) af te bouwen of te staken als van deze medicatie weinig effect wordt verwacht. Overwogen kan worden de overige bloedglucose verlagende medicatie geleidelijk af te bouwen of in ieder geval te vereenvoudigen. Een GLP-1 analoog of een DPP-4 remmer moeten worden gestaakt (worden niet vergoed in combinatie met insuline). Voor de combinaties insuline met de SGLT-2 remmers dapagliflozine en empagliflozine hebben de fabrikanten een terugbetalingsregeling ingesteld.

Als een meermaal daags insuline schema noodzakelijk is, zal in het algemeen alle orale bloedglucose verlagende medicatie (en GLP-1 analogen) gestaakt worden behoudens metformine, dit wordt gecontinueerd. Sinds 1 januari 2017 kan in plaats van een meermaal daags insuline schema ook gekozen worden voor toevoegen van een DPP-4 remmer of GLP-1-analoog aan eenmaal daags insuline. DPP-4 remmers worden anno 2018 in combinatie met insuline niet vergoed. GLP-1 analogen worden vergoed als toevoeging aan eenmaal daags insuline (optimaal getitreerd) bij een BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Een dergelijke combinatie lijkt voor veel patiënten aantrekkelijk omdat het met minder injecties en een lager gewicht gepaard gaat.

Er kunnen redenen zijn om in plaats van insuline te kiezen voor een DPP-4 remmer, GLP-1 receptoragonist of SGLT-2:

- Behandeling met een DPP-4 remmer kan een alternatief zijn voor eenmaal daags insuline als de patiënt grote bezwaren heeft tegen spuiten, als spuiten en zelfcontrole moeilijk uitvoerbaar zijn (bijvoorbeeld bij ouderen) of als het vermijden van hypoglykemieën van groot belang is (bijvoorbeeld bij beroepsmatige verkeersdeelnemers).
- Overweeg behandeling met GLP-1 receptoragonisten als alternatief voor eenmaal daags insuline als het vermijden van hypoglykemieën van groot belang is bij patiënten met een BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$.
- Behandeling met een SGLT-2 remmer kan een alternatief zijn voor eenmaal daags insuline bij manifeste HVZ.

Betrek bij de afwegingen ook factoren zoals mate van gewenste HbA_{1c} -daling, BMI, leefstijl, therapietrouw, noodzaak tot zelfcontrole, contra-indicaties en veiligheid op langere termijn (zie tabel 8).

Uitvoerige beschrijving van insuline therapie valt buiten het bestek van deze richtlijn, hiervoor worden Langerhans cursussen aangeboden (zie de [ZIO website](#) voor Langerhans basis- en vervolgcursussen in de regio).

3.4.4 Instructies

Voor informatie over zelfcontrole en richtlijnen insuline toediening wordt verwezen naar de [Richtlijn Het toedienen van insuline met de insulinepen](#)⁵. De samenvattingskaart van de aanbevelingen treft u in [bijlage 5](#).

3.4.5 Controle bloedglucoses tijdens meermaal daags insuline behandeling:

Bij patiënten die met meermaal daags insuline worden behandeld, is in plaats van de nuchtere waarde de 4-punts glucosedagcurve maatgevend voor eventuele aanpassing van de insulinedosering; daarnaast wordt 3- of 6-maandelijks het HbA_{1c} bepaald.

Als streefwaarden niet zijn bereikt:

- bloedglucoses > 10 mmol/l: 4 punts dagcurve 2x per week tot bloedglucose <10 mmol/l
- bloedglucoses <10 mmol/l: 4 punts, afwisselend 7 punts 1x per week; 8 punts 1x per maand
- bloedglucoses <8 mmol/l: 4 punts 1x per 2 weken; 7 punts 1x per 2 maanden
- doorbellen naar POH/DVK: steeds als (2-)3 curven gemaakt zijn
- overweeg bepalen nachtelijke waarde, met name bij klachten of sterk wisselende nuchtere glucoses, of nuchtere waarden <5 mmol/l of > 40-50 E langwerkend 's avonds
- doorbellen naar POH/DVK stoppen bij acceptabele bloedglucose, tenzij anders afgesproken

Bij stabiele en goede glucose controle:

- 1x per 3 weken op wisselende dagen afwisselend 4 punts of 7 punts
- 1x per 2 maanden 8 punts
- alleen doorbellen naar POH/DVK bij afwijkingen die patiënt zelf niet kan beïnvloeden of bij reguleren

3.5 Intercurrente ziekte met hyperglykemie (bij koorts, braken of diarree)

Bij dreigende dehydratie wordt de metformine en een SGLT-2 remmer gestopt. Overweeg ook de diuretica en antihypertensiva ACE inhibitoren en ATII receptor agonisten te staken. Adviseer extra vochtinname en bij insulinegebruik extra kortwerkend insuline op geleide van de bloedglucosewaarden. Deze moet in dat geval om de 2 uur worden gemeten en bij een glucosewaarde > 15 mmol/l 4 EH insuline extra, bij een glucosewaarde > 20 mmol/l 6 EH extra (2-4-6 regel). Overweeg consult internist (SEH) bij braken en hyperglycemische ontregeling en bij dehydratie. Zie ook de [beslisboom acute hyperglykemie in bijlage 6](#).

3.6 Hypoglykemie

Hypoglykemie wordt zowel door de DM2 patiënt, als door de zorgprofessional vaak niet herkend. Bij mensen die met een SU preparaat of insuline behandeld worden, moet in principe bij iedere bezoek hiernaar gevraagd worden. Bij een bloedsuiker van < 4 mmol/l in combinatie met klachten spreekt men van een hypoglykemie, als hierbij het bewustzijn verlaagd is en de patiënt de hulp van een ander nodig heeft spreekt men van een ernstige Hypoglykemie. De laatste jaren komen er steeds meer aanwijzingen dat Hypoglykemie vaker voorkomt bij mensen met type 2 diabetes dan aanvankelijk gedacht en dat bij deze patiënten Hypoglykemie ernstige gevolgen kan hebben. Hypoglykemieën treden per jaar waarschijnlijk op bij > 15% van de patiënten die met een SU preparaat worden behandeld. Hypoglykemie kan leiden tot hartritme stoornissen, verwardheid, ongelukken en vallen; hoewel niet bewezen zou Hypoglykemie een belangrijke factor kunnen zijn in de verhoogde mortaliteit die werd gezien in sommige studies waarin zeer strikte glucose regulatie werd nagestreefd. De typische symptomen die optreden bij jongere patiënten kunnen bij de bejaarde patiënt minder duidelijk zijn en juist deze kwetsbare oudere is 'at risk' voor een hypoglykemie. Onregelmatige maaltijden is, naast medicatie, de belangrijkste oorzaak van een hypoglykemie; andere oorzaken zijn vasten (Ramadan) en alcoholinname. Zie ook de [beslisboom acute hypoglykemie in bijlage 6](#).

⁵ EADV (2017). Het toedienen van insuline met de insuline pen. Geraadpleegd nov 2018 via <http://www.venvndiabeteszorg.nl/kennisbank%20documenten/Kennisbank-open-insulinepennen/RLdef%20NW.pdf>

4 Diabetesregulatie bij glucocorticoïden gebruik

KERNBOODSCHAP(PEN)

- Streef naar een goede glykemische instelling en probeer hypoglykemieën te voorkomen;
- Verwijs voor opname bij:
 - ernstige hyperglykemie (sufheid of coma, en/of diepe ademhaling, dehydratie, braken);
 - onvoldoende herstel uit hypoglykemische coma.

4.1 Effect van glucocorticoïden op het glucose metabolisme

Naast insuline speelt cortisol een belangrijke rol in de glucoseregulatie. Zo beschermt het enerzijds tegen hypoglykemie in nuchtere toestand maar veroorzaakt het anderzijds hyperglykemie als gevolg van stimulatie van de gluconeogenese en glycolyse in de lever en afname van glucose-opname in de perifere weefsels (insulineresistentie). De bloedsuikers kunnen fors ontregelen bij mensen met diabetes die met corticosteroiden behandeld worden. Het effect van een corticosteroïd op het glucose metabolisme hangt ook af van de werkingsduur van het medicament (zie tabel). De nuchtere bloedglucose kan een onbetrouwbare maat zijn voor de glucose regulatie omdat deze bij een prednisolon stootkuur nog acceptabel kan zijn, maar vervolgens na het ontbijt en in de loop van de dag zeer sterk kan stijgen. Bij sommige patiënten kan het helpen de prednisolon te verdelen over de dag (2x dd voorschrijven) na overleg met de voorschrijver.

Medicijn	Dosisequivalentie (mg)	Werkingsduur
Hydrocortison	20	8-12 uur
Predniso(lo)n	5	12-36 uur
Dexamethason	0.75	36-72 uur

Nb Dexamethason

Dexamethason is potenter dan Predniso(lo)n en geeft daardoor in hogere dosering meer insulineresistentie. In het algemeen moeten hogere insuline doseringen gebruikt worden (soms is bij iemand behandeld met insuline een verhoging van dosis met 40-50% nodig). In verband met de halfwaarde tijd van dexamethason, niet direct stoppen met insuline maar op geleide glucose dagcurves afbouwen.

4.2 Steroïd-geïnduceerde diabetes mellitus

Algemeen

Bij mensen die met orale bloedglucoseverlagende middelen behandeld worden, is het advies om op de tweede dag van steroïd behandeling een bloedglucose in de namiddag te bepalen. Bij bloedglucose < 10 mmol/l is geen verdere actie nodig, bij waarden tussen 10-15 mmol/l is het verstandig na 1 week te controleren, bij waarden tussen 15-20 moet de patiënt geïnstrueerd worden voor zelfcontrole. Dit geldt ook bij waarden > 20 mmol/l, maar dan wordt geadviseerd direct te starten met (tijdelijk) insuline.

Beleid bij mensen behandeld met orale bloedglucoseverlagende middelen

1. als zelfcontrole van de bloedglucose noodzakelijk is, moet de instructie zo spoedig mogelijk gestart te worden door de diabetesverpleegkundige, POH of door de gedifferentieerde wijkverpleegkundige na verwijzing van de diabetesverpleegkundige e/o POH. Instrueer de patiënt bij klachten contact op te nemen en maak afspraken over dagelijkse telefonische bereikbaarheid.
2. als de patiënt langer dan 2 weken met meer dan 7,5 mg prednison (of equivalent) behandeld gaat worden, is glucose controle geïndiceerd. Controleer na 3-5 dagen na start een bloedglucose na de middag, herhaal dit na 2 weken en vervolgens afhankelijk van de glucose waarden.
3. indien post-prandiale glucosewaarden 10-20 mmol/l:
bij gebruik van SU en metformine: start met insuline bij ontbijt met kortwerkende insuline of NPH. Stel beleid bij aan hand van glucose dagcurves. Bij sommige patiënten die met alleen met metformine behandeld worden kan soms gliclazide overwogen worden.

Beleid bij mensen behandeld met insuline

- instrueer de patiënt bij klachten e/o onvoldoende DM2 regulatie contact op te nemen en maak afspraken over dagelijkse telefonische bereikbaarheid
- als de patiënt met meer dan 7,5 mg predniso(lo)n (of equivalent) behandeld gaat worden (ongeacht de duur) is glucose zelf controle geïndiceerd: minimaal 1x week een 4-punts glucose dagcurve vanaf 2 dagen na start van de steroïden
- pas insuline dosering en het type insuline aan op basis van dagcurven
- bij een 4 dd schema vooral de kortwerkende insuline ophogen; slechts indien de curven daartoe aanleiding geven valt eventueel ophogen langwerkende insuline voor de nacht te overwegen
- bij afbouwen van de predniso(lo)n dient de insuline dosering weer te worden aangepast aan de hand van dagcurven

Nb Indien insuline wordt voorgeschreven is het voor veel patiënten handig als zij instructie hebben gekregen over een bijspuut schema volgens de 2-4-6 regel (zie [bijlage 6](#))

5 Diabetische nefropathie

KERNBOODSCHAP(PEN)

- Jaarlijkse bepaling van de albumine-creatinineratio in een urineportie én schatting van de GFR zijn belangrijk als monitoring bij alle mensen met diabetes mellitus.
- Een goede glucosecontrole zal bijdragen aan de preventie c.q. vertraging van het ontstaan van nefropathie.

De NHG heeft in 2018 een nieuwe standaard voor Chronische Nierschade (CNS) ontwikkeld. Deze standaard vervangt de Landelijke Transmurale Afspraak (LTA) Chronische Nierschade uit 2009.

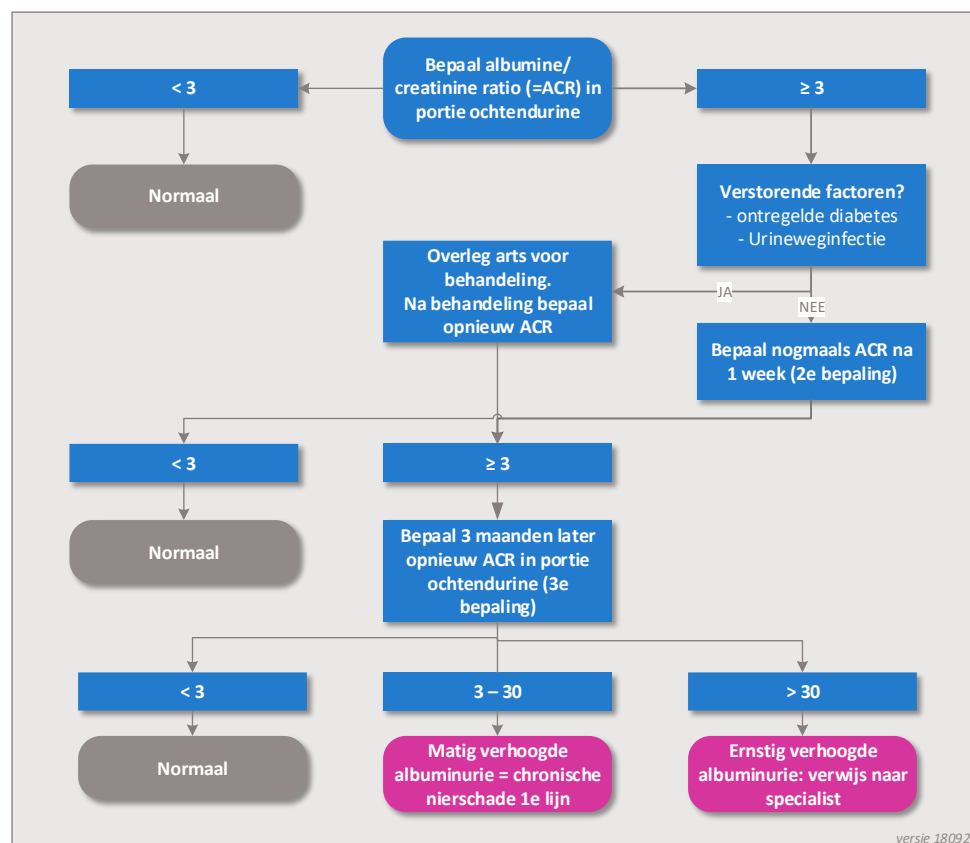
De [NHG-Standaard Chronische Nierschade](#)⁶ geeft richtlijnen voor de diagnostiek en het beleid bij volwassenen met chronische nierschade. Hierbij wordt gebruik gemaakt van een nieuw classificatiesysteem gebaseerd op prognose.

Voor richtlijnen ten aanzien van de diagnostiek, behandeling en indicaties voor verwijzing/consultatie van tweedelijns en ketenpartners, wordt verwezen naar de [NHG-Standaard Chronische Nierschade](#) en de [Richtlijn diagnostiek en beleid bij volwassenen met chronische nierschade \(CNS\)](#).

Onderstaand treft u stroomdiagrammen waarin wordt weergegeven welke diagnostische bepalingen moeten worden verricht, op welk moment en wanneer een patiënt direct verwezen dient te worden.

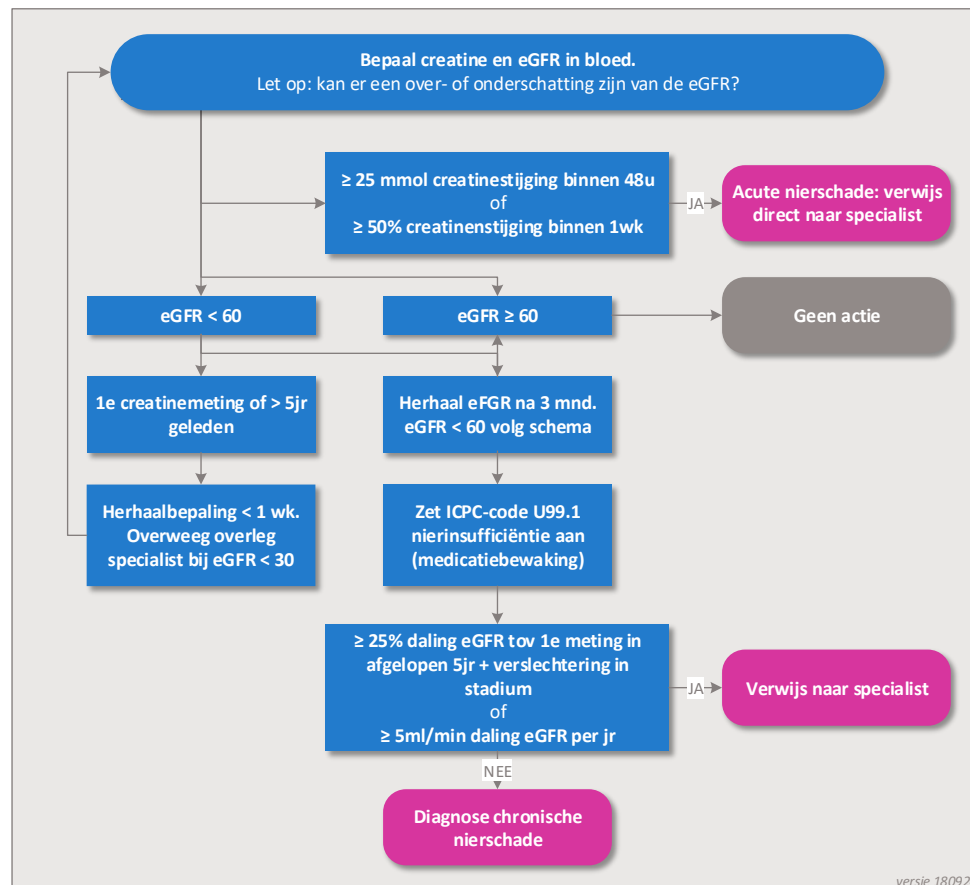
⁶ NHG-werkgroep Chronische nierschade. NHG-Standaard Chronische nierschade, www.nhg.org/standaarden.

5.1 Bepaling eGFR en albumine/creatinine ratio (ACR)



Figuur 1 Bepaling ACR

Indien ACR normaal, maar wel GFR gestoord zie figuur 5.



Figuur 2 Bepaling eGFR

6 Neuropathie

KERNBOODSCHAP(PEN)

- Diabetische polyneuropathie komt relatief vaak voor en kan gepaard gaan met zowel verlies van gevoel als met neuropathische pijn/paresthesieën/dysthesieën;
- Bij alle patiënten wordt jaarlijks (minimaal) jaarlijks geïnformeerd naar eventuele tekenen van neuropathie (autonoom en perifeer);
- Verwijs bij (verdenking op) een mononeuropathie (van m.n. de hersenzenuw) of verdenking polyneuropathie door andere oorzaak dan diabetes naar de neuroloog.

Ongeveer de helft van de patiënten met diabetes mellitus heeft klachten veroorzaakt door diabetische polyneuropathie en in de praktijk worden deze klachten meestal niet herkend door patiënt en/of behandelaar. De diagnose diabetische polyneuropathie moet overwogen worden bij:

- neuropathische pijn (brandend, schietend, stekend) in voeten of onderbenen;
- paresthesieën (tintelingen, mierend gevoel);
- gevoelloosheid in de voeten;
- vermoeide benen (krachtsverlies);
- onzekerheid bij lopen (gestoorde sensorische feedback) “dronkenmansloop”, vaak voelt de patiënt zich “duizelig”;
- erectiele dysfunctie.

Klachten treden voornamelijk op in rust, 's avonds en 's nachts, waardoor mede de nachtrust verstoord wordt. Ongeveer 30% van de patiënten met polyneuropathie is depressief en 30% heeft angst.

6.1 Diagnose

De meest voorkomende vorm van diabetische neuropathie is de distale, sensori-motorische, symmetrische polyneuropathie. Het 10 grams monofilament is *niet* geschikt om vast te stellen of iemand wel of niet polyneuropathie heeft: pas bij ernstig gevoelsverlies wordt dit niet meer gevoeld. Hierdoor is het 10-grams monofilament wel geschikt om vast te stellen of iemand een verhoogd risico heeft op een voetulcus heeft. Als dit niet wordt gevoeld, dan heeft de patiënt waarschijnlijk neuropathie en is het gevoelsverlies zo erg dat traumata, zoals knellend schoeisel, ook niet meer gevoeld worden. Als het 10-grams monofilament wel wordt gevoeld zijn andere tests nodig om neuropathie aan te tonen/uit te sluiten. Zoals beschreven in de Richtlijn Diabetische Polyneuropathie kan met de [DN4 vragenlijst](#) (en lichamelijk onderzoek) op relatief eenvoudige wijze de waarschijnlijkheidsdiagnose neuropathische pijn gesteld worden als de score ≥ 4 is.

Overweeg sterk een andere diagnose en verwijzing naar neuroloog bij:

- < 6 weken bestaande klachten die snel progressief zijn
- meer krachtsverlies dan sensibiliteitsverlies
- asymmetrische uitval
- er meer uitval proximaal dan distaal is
- hevige pijn

Bij ongeveer 10% van de diabetespatiënten met diabetische polyneuropathie is een andere aandoening dan diabetes verantwoordelijk voor de neuropathie. Overweeg daarom altijd de volgende aandoeningen bij een patiënt met een “klassieke polyneuropathie”:

- alcoholisme, andere toxenen, zoals medicatie of zware metalen
- uremie
- paraneoplastische neuropathie
- paraproteïnemie
- vitamine B12 tekort

6.2 Behandeling

Er is geen causale behandeling; goede bloedglucose regulatie is op dit moment de enige interventie waarvan bewezen is dat deze progressie kan voorkomen. Stel een differentiaaldiagnose en verwijs eventueel naar de poli pijnlijke polyneuropathie Interne Geneeskunde.

Medicamenteuze behandeling

Op dit moment wordt als eerste keus duloxetine geadviseerd. Bij onvoldoende effect hiervan kan eventueel pregabaline of amitriptyline overwogen worden. Let wel: start een proefbehandeling met één van deze middelen voor langere periode en houd rekening met wisselend effect. Er is in feite sprake van symptoombehandeling. Volg algemene adviezen uit [NHG standaard Pijn](#).

Start met de laagste dosering, om ernstige bijwerkingen te voorkomen. Meestal is de startdosering niet toereikend en kan de dosering iedere 2 weken stapsgewijs worden opgehoogd (vaak in een telefonisch consult) als er onvoldoende pijnreductie is tot de maximale dosering, tenzij er (persisterende) bijwerkingen optreden. Het doel is een pijnscore < 4 te bereiken, als dit niet bereikt wordt overweeg overleg met en/of verwijs naar polikliniek pijnlijke diabetische neuropathie Interne Geneeskunde. Voor de diabetesregulatie blijft de huisarts (eind)verantwoordelijk en de patiënt blijft daarom gedurende dit traject onveranderd in de eerstelijns ketenzorg diabetes.

Duloxetine (Cymbalta)	
Aanvangsdosis	1 dd 60 mg (eventueel 30 mg), na 2 weken ophogen tot 2 dd 60 mg
Maximale dosis	2 dd 60 mg
Aanpassen dosis:	n.v.t.
Contra-indicatie	Gestoorde leverfunctie, glaucoom, creatinineklaring < 30 ml/min, ongecontroleerde hypertensie (RR ≥ 160mmHg), gebruik van fluorchinolonen
Laboratorium	n.v.t.
Inname	kan met en zonder voedsel worden ingenomen
Interacties	voorzichtigheid geboden bij combinatie met SSRI's, TCA's, opioïden en MAO-remmers vanwege het serotoninesyndroom, NSAID's (geen coxib) vanwege een maagdarmbloeding en thiazide diuretica vanwege hyponatriëmie
Relevante bijwerking	nausea, slaperigheid, duizeligheid, verminderde eetlust, obstipatie, bloeddrukstijging, verhoging bloed glucose

Pregabaline (Lyrica)	
Aanvangsdosis	Starten met 75 mg a.n. eventueel nadien op te hogen naar 2x 75 mg. Vervolgens verhogen met 75 mg per week, toedienen in 2-3 giften
Maximale dosis	3 dd 200 mg
Aanpassen dosis:	klaring 30-60 ml/min: start 75 mg; max. 300 mg per dg in 1-2 giften klaring 15-30 ml/min: start 50 mg; max. 150 mg per dg in 1-2 giften klaring < 15 ml/min: start 25 mg; max. 75 mg per dg in 1-2 giften
Contra-indicatie	n.v.t.
Laboratorium	n.v.t.
Inname	kan met en zonder voedsel worden ingenomen
Interacties	-
Relevante bijwerking	duizeligheid, slaperigheid, perifeer oedeem, gewichtstoename, verwardheid, hallucinaties

7 Behandeling van risicofactoren voor hart- en vaatziekten

KERNBOODSCHAP(PEN)

- De behandeling van andere risicofactoren voor hart- en vaatziekten bij patiënten met DM2 sluit aan bij de [NHG Standaard CVRM](#);
- Streef naar goede regulatie van de bloeddruk (systolische ≤ 140 mmHg)
 - bij mensen ≥ 80 jaar is de streefwaarde systolisch 150-160 mmHg;
- De indicatie voor een antihypertensivum en een statine wordt vastgesteld volgens de [NHG Standaard CVRM](#);
- Geef bij hypertensie met micro- of macroalbuminurie een ACE-remmer of ARB als eerste stap.

7.1 Indicatie behandeling risicofactoren bij DM2

Het CVRM bij patiënten met DM2 is gebaseerd op de individuele risicoscore (zie [bijlage 6](#) voor informatie over het opstellen van het risicoprofiel en de risicoschatting). Deze kan worden ingeschat door bij de actuele leeftijd van de patiënt 15 jaar op te tellen. Bij DM2 en een 10-jaarsrisico op HVZ tussen 10% en 20% zijn slechte metabole controle, microalbuminurie, microvasculaire complicatie e/o andere risico verhogende factoren voldoende reden om behandeling van LDL-cholesterol te overwegen.

7.2 Niet-medicamenteuze behandeling risicofactoren voor HVZ

Leefstijladviezen zijn de basis van de behandeling.

De volgende leefstijladviezen worden gegeven:

- niet roken;
- voldoende bewegen;
- goede voeding (volgens Richtlijnen goede voeding);
- beperk gebruik van alcohol;
- zorg voor optimaal gewicht;
- ga na of stressfactoren aanwezig zijn en of de patiënt deze wil aanpakken;
- houd rekening met eventueel onvoldoende slaap, slaapstoornis en/of OSAS

Voor een uitgebreidere toelichting wordt verwezen naar de [NHG Standaard CVRM](#).

7.3 Medicamenteuze behandeling risicofactoren voor HVZ

De indicatie voor een medicamenteuze behandeling is gerelateerd aan de risicoscore (zie [bijlage 6](#)):

- Matig risico op ziekte of sterfte door HVZ (10-20%): slechte metabole controle, matig verhoogde albuminurie, microvasculaire complicaties en/of andere risico(verhogende) factoren zijn voldoende reden om behandeling (ook op jonge leeftijd) te overwegen. Indien al deze factoren juist gunstig zijn, kan ook (voorlopig) van behandeling worden afgezien.
- Hoog risico ziekte of sterfte door HVZ ($\geq 20\%$). Medicamenteuze behandeling is geïndiceerd als de SBD > 140 mmHg (bij mensen jonger dan 80 jaar) of het LDL $> 2,5$ mmol/l.

7.3.1 Bloeddruk

De indicatie voor een antihypertensivum wordt gesteld volgens de [NHG Standaard CVRM](#).

Voorkeursmedicatie:

Kenmerk of conditie	Voorkeursmedicatie
DM (zonder microalbuminurie)	1a. ACE (angiotensine convertende enzyme) inhibitors 1b. ARB (angiotensine receptor blokkers) 2. Toevoegen Thiazidediureticum 3. Toevoegen calciumantagonist 4. Niet halen streefwaarde: consultatie 2 ^e lijn
Chronische nierschade (inclusief microalbuminurie)	ACE-remmer (bij kriebelhoest ARB)

De volgende aanbevelingen worden voor DM2 patiënten gedaan:

- Bij type-2-diabetespatiënten met hypertensie én verhoogde ACR wordt gestart met een ACE-remmer of angiotensinereceptorblokkeerder (ARB) vanwege het nierbeschermende effect. Deze middelen hebben een gunstig effect op zowel de bloeddruk als het nierfunctieverlies en de progressie naar nierschade. De voorkeur gaat uit naar een ACE-remmer. Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en ARB's wordt afgeraden.
- Voordat de patiënt met een ACE-remmer of ARB begint, controleert de huisarts het serumcreatinine en het kalium. Door deze middelen kan de nierfunctie bij mensen bij wie die functie al verminderd is of een nierarterie stenose hebben, snel verslechteren. Eén week na de start van de behandeling moet de nierfunctie opnieuw worden gecontroleerd (zie de [NHG Standaard CVRM](#)).
- Type-2-diabetespatiënten zonder hypertensie maar met verhoogde ACR en met een levensverwachting van minimaal tien jaar, worden eveneens behandeld met een ACE-remmer. Hierbij wordt gestreefd naar een dosering die de albuminurie zoveel mogelijk onderdrukt (de effectmaat is de ACR, niet de bloeddruk), maar waarbij in principe de bloeddruk niet onder de 125 mmHg systolisch komt. Indien bijwerkingen passend bij hypotensie optreden, wordt gezocht naar de maximale dosering die verdragen wordt

7.3.2 Lipiden

De indicatie voor een statine en controle van de lipiden worden (in principe) gesteld en uitgevoerd volgens de [NHG Standaard CVRM](#). Binnen de werkgroep verantwoordelijk voor deze richtlijn is gekozen voor het beleid dat bij iedere diabetes patiënt > 50 jaar in aanmerking komt voor statine therapie als primaire preventie.

Bij patiënten < 50 jaar is een statine niet geïndiceerd bij:

- geen overgewicht
- normotensief (RR < 140/90 mmHg bij patiënten die niet met antihypertensiva worden behandeld)
- geen micro-albuminurie
- niet roken
- geen cardiovasculaire voorgeschiedenis
- blanco familie-anamnese
- < 10 jaar diabetes mellitus
- goede glykemische controle ($HbA_{1c} < 53 \text{ mmol/mol}$ 7,0%)

De LDL streefwaarde is $\leq 2,5 \text{ mmol/l}$ bij mensen *zonder* een doorgemaakt cardiovasculair event. Indien een patiënt wel manifest HVZ heeft, lijkt een $LDL < 1,8 \text{ mmol/l}$ aan te raden, hoewel er geen consensus is in de literatuur over de LDL-streefwaarden bij secundaire preventie.

In dit richtsnoer wordt verondersteld dat bij DM2 patiënten met een doorgemaakte/manifeste cardiovasculaire complicatie, het cardiovasculair risico zeer sterk verhoogd is en dat verlaging van het LDL tot $< 1,8 \text{ mmol/l}$ waarschijnlijk zinvol is. Hierbij moet worden afgewogen de kosten/bijwerkingen/belasting van de therapie versus het te verwachten resultaat, rekening houdend met de levensverwachting van de patiënt. Voorbeeld: een 54-jarige diabetespatiënt behandeld met simvastatine 40 mg en met een doorgemaakt voorwandinfarct, heeft een LDL van 2,4 en HDL van 1,0 mmol/l. Overweeg hierbij atorvastatine/ rosuvastatine in een maximale dosering met als doel een $LDL < 1,8 \text{ mmol/l}$. Indien een patiënt met diabetes 2 (of meer) cardiovasculaire events heeft doorgemaakt en het LDL is $> 1,8 \text{ mmol/l}$ ondanks maximale therapie, moet therapie met een PCSK9 inhibitor sterk overwogen worden, de patiënt dient hiervoor de Vasculaire Geneeskunde van het MUMC+ verwezen te worden.

In onderstaand stappenplan wordt elke volgende stap beschreven indien de streefwaarde niet wordt bereikt. Bij elke volgende stap wordt het LDL na 3 maanden gecontroleerd.

Stap	
1	Start met simvastatine 40 mg/d (of lager indien geringe LDL-verhoging)
2	Switch naar atorvastatine 20 of 40 mg/d of rosuvastatine 10 of 20 mg/d (dosering afhankelijk van de LDL-verhoging)

3	voeg ezetimibe of verhoog dosering atorvastatine tot maximaal 80 mg/d of rosuvastatine tot maximaal 40 mg/d
4	Volg aanbevelingen in de paragraaf “Niet bereiken van LDL-streefwaarde” in de NHG Standaard CVRM

7.3.3 Thombocyten aggeratie remmers

Net zoals bij mensen zonder diabetes zijn thombocyten aggeratie remmers geïndiceerd als secundaire preventie bij symptomatisch atherosclerotisch vaatlijden, voor verdere informatie over keuze medicament en dosering verwijzen wij u naar de [NHG Standaard CVRM](#).

8 Voetulcus

KERNBOODSCHAP(PEN)

- Voetulcera zijn een gevreesde complicatie van diabetes. Jaarlijkse voetscreening heeft als doel mensen met een verhoogd risico op ulcera te identificeren en bij deze mensen preventieve maatregelen te nemen;
- Afhankelijk van de Sim's classificatie vindt follow-up plaats. Zie voor de beschrijving van het zorgproces rondom voetzorg het [zorgprotocol van de ketenzorg DM2](#) op de website van ZIO.
- Zie ook de [Instructie uitvoering voetscreening](#) op de website van ZIO.

9 Overige aspecten van DM2

KERNBOODSCHAP(PEN)

- Omdat bij moslims tijdens de ramadan zowel ernstige hypo- als hyperglykemieën voorkomen, worden in paragraaf §9.1 behandeladviezen gegeven;
- Het adequaat handelen bij reizen is een onderwerp van aandacht in de behandeling van een DM2 patiënt.

9.1 Ramadan en DM2

9.1.1 Algemeen

Diabetes mellitus heeft een hoge prevalentie onder de niet-westerse medelanders van Surinaams-Hindoestaanse, Turkse en Marokkaanse afkomst. De meerderheid van deze patiëntengroep heeft een islamitische achtergrond en neemt actief deel aan de Ramadan (ongeveer 43% van moslim patiënten met DM1 en 79% van moslim patiënten met DM2). Ramadan is de benaming van de negende maand van de islamitische kalender en is bekend als de vastenmaand (onthouding van eten, drinken, roken, geslachtsgemeenschap en inname van medicatie van zonsopgang tot zonsondergang). Voor de meeste stromingen binnen de Islam is het vasten verplicht. Deze verplichting geldt vanaf het begin van de puberteit. Hoewel zieken (waaronder patiënten met DM) vrijgesteld zijn van vasten tijdens de Ramadan, zijn er toch vele patiënten (zie boven) die ervoor kiezen te vasten. Indien de patiënt ervoor kiest om toch mee te doen, moet de medicatie worden aangepast om de kans op hypoglykemieën zo laag mogelijk te houden. Zie voor adviezen richting patiënt de [brochure](#) van de NDF.

Afhankelijk van het seizoen en de geografische locatie kan de duur van het vasten variëren van enkele tot meer dan 20 uur per dag (zonsopgang tot zonsondergang), voor 28-30 dagen. Tussen zonsondergang en zonsopgang worden er twee maaltijden genuttigd: de zogenaamde Iftar na zonsondergang (meestal grote maaltijd) en de Suhur voor zonsopgang (meestal kleine maaltijd). Het vasten wordt afgesloten met 'het feest van het weer eten' (Ied-al-Fitr), het Suikerfeest.

9.1.2 Risico's van vasten bij diabetes mellitus

Het is onduidelijk hoe groot het risico op (acute) complicaties is bij patiënten met DM die deelnemen aan de Ramadan. In de praktijk worden echter zelden complicaties gezien.

1. Hypoglykemie

Er is een verhoogd risico op ernstige hypoglykemie, dit risico is ongeveer 4.7x verhoogd bij DM1 en 7,5x verhoogd bij DM2. Er zijn geen cijfers bekend omtrent het totale aantal hypoglykemieën (zonder ziekenhuis opname).

2. Hyperglykemie

Er is een verhoogd risico op ernstige hyperglykemie, dit risico is 3x verhoogd bij DM1 en 5x verhoogd bij DM2. Ook het risico op diabetische ketoacidose is verhoogd.

3. Dehydratie

Tijdens de Ramadan is er een verhoogd risico op dehydratie en orthostatische hypotensie.

9.1.3 Diabetesmanagement tijdens de Ramadan

Vasten wordt ontraden bij hoog risico diabetes patiënten

- patiënten met DM1
- patiënten met een ontregeling tijdens een eerdere vastenperiode
- patiënten met weinig zelfcontrole
- patiënten met een ernstige hypoglykemie/hyperosmolaire hyperglykemische

- ontregeling/ketoacidose binnen 3 maanden voor start van de Ramadan
- slecht gereguleerde patiënten ($\text{HbA}_{1c} > 69 \text{ mmol/mol}$ (8,5%))
- patiënten met macrovasculaire complicaties
- patiënten met hypo unawareness/frequente hypoglykemieën
- patiënten met ernstige comorbiditeit (bv nier- of leverfalen)
- zwangeren en ouderen

9.1.4 Algemene maatregelen

- het is raadzaam om de patiënt 1-2 maanden voor de start van de Ramadan te zien op het spreekuur voor pre-Ramadan counseling/een individueel behandelplan. Tevens is het van belang dan te verifiëren of patiënt eerder gevestigd heeft, er medicatieaanpassingen noodzakelijk waren en of er sprake was van metabole ontregeling.
- het is raadzaam familieleden van de patiënt bij de besluitvorming te betrekken en hen te attenderen op symptomen/behandeling van een hypo-/hyperglykemie
- glucosecontrole middels 5 punts dagcurve: voor het ontbijt, 2h na het ontbijt, na het middaggebed, voor het verbreken van vasten en voor het slapen
- voeding. Patiënten wordt geadviseerd voeding rijk aan calorieën/vet te vermijden. Tevens verdient het de voorkeur de calorie-inname over kleinere maaltijden te spreiden, in plaats van het nuttigen van een grote maaltijd. Hierdoor treden er vaak minder postprandiale hyperglykemieën op. Tevens wordt aangeraden tijdens de maaltijden te zorgen voor voldoende vochtinname
- intensieve inspanning tijdens de Ramadan wordt ontraden i.v.m. risico op hypoglykemieën
- het is raadzaam te stoppen met vasten bij:
 - glucose $< 4,0 \text{ mmol/l}$ en/of symptomen van hypoglykemie
 - glucose $> 16,0 \text{ mmol/l}$ en/of symptomen van hyperglykemie

9.1.5 Aanpassen diabetesmedicatie tijdens de Ramadan

- omdat men slechts 2 maaltijden per dag gebruikt, wordt geadviseerd om medicatie met een korte werkingsduur voor te schrijven
- bij orale medicatie moet overwogen worden de dosis en het tijdstip van inname aan te passen (zie voorbeelden in tabel)
- bij metformine is het risico op hypoglykemie minimaal, daarom hoeft in principe alleen de verdeling over de dag aangepast worden
- bij SU derivaten is er wel een risico op hypoglykemieën. Een preparaat met vertraagde afgifte wordt gedurende de Ramadan ontraden. Bij optreden van hypoglykemieën dient de dosis van het SU-derivaat aangepast te worden
- GLP1analogen/DPP4 remmers geven zelden hypoglykemieën, maar kunnen wel de hypoglykemische effecten van SU-derivaten verhogen. De dosering van deze medicamenten hoeft niet aangepast te worden en wordt bij voorkeur bij zonsondergang gebruikt
- 1-4 dd insuline schema. Geadviseerd wordt om de dosis van langwerkende insuline met 20% te reduceren. De kortwerkende insuline alleen tijdens de maaltijden gebruiken met in de ochtend de helft van de dosering. Geadviseerd wordt om vochtinname te bevorderen
- 2dd insulineschema met mix insuline. Geadviseerd wordt om de dosis en tijdstip aan te passen. De eerdere ochtenddosering toedienen bij zonsondergang en de helft van de avonddosering bij zonsopkomst. Geadviseerd wordt om vochtinname te bevorderen
- Continue subcutane insuline infusie (CSII). De meesten zullen de basale stand moeten verlagen (20%) en de bolus tijdens de maaltijden moeten verhogen. Geadviseerd wordt om vochtinname te bevorderen.

Tabel 11

Geneesmiddel	Gebruik voor vasten	Gebruik tijdens vasten (ochtend = voor zonsopkomst, avond = na zonsondergang)	Opmerking
metformine	ochtend middag avond	1/3 van de dagdosis geen 2/3 van de dagdosis	bv 500 mg 3dd wordt 500-0-1000 bv 1000 mg 2dd wordt 500-1500
gliclazide	ochtend middag avond	halve dosis geen gebruikelijke dosis	
glimepiride	ochtend	tijdens avondmaaltijd	
GLP1	ochtend	tijdens avondmaaltijd	
DPP4	ochtend	tijdens avondmaaltijd	
langwerkend insuline	avond	dosis met 20% reduceren	
kortwerkend insuline	ochtend middag avond	½ van de dosis geen gebruikelijke dosis	
mixinsuline	ochtend avond	½ van de gebruikelijke <u>avonddosis</u> gebruikelijke <u>ochtenddosis</u>	
CSII	basaalstand/bolus	basale stand met 20% verlagen en bolus in ochtend en avond verhogen	

9.1.6 Aanpassen antihypertensiva en cholesterolverlagers tijdens de Ramadan

- vanwege de neiging tot dehydratie en hypotensie tijdens de Ramadan kan het nodig zijn de antihypertensiva aan te passen (m.n. diuretica)
- cholesterolverlagers kunnen onveranderd gecontinueerd worden.

NB: In het algemeen zijn bovenstaande adviezen gebaseerd op expert opinion en niet op data verkregen uit (gerandomiseerde) studies

Referenties

1. Ahdi et al: Diabetes en Ramadan. NTvG 2008; 152(34): 1871-1874
2. Al-Arouj et al: Recommendations for management of diabetes during Ramadan. Update 2010. Diabetes Care 2010; 33: 1895-1902
3. Aziz Kamran MA: Fasting during Ramadan: efficacy, safety and patient acceptability of vildagliptin in diabetic patients. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: targets and therapy 2015; 8: 207-211
4. Aziz F. Islamic Fasting and Health. Ann Nutr Metab 2010; 56: 273-282
5. Benaji et al: Diabetes and Ramadan: review of the literature. Diabetes Research and Clinical Practice 2006; 73: 117-125
6. Chamsi-Pasha et al. The diabetic patient in Ramadan. Avicenna journal of medicine/ 2014; 4: 29-33
7. Karamat et al: Review of diabetes management and guidelines during Ramadan. J R Soc Med 2010; 103: 139-147
8. Kobeissy et al: Suggested insulin regimens for patients with type 1 diabetes mellitus who wish to fast during the month of Ramadan. Clinical Therapeutics 2008; 30: 1408-1415

9. Salit et al. A population-based study of diabetes and its characteristics during the fasting month of Ramadan in 13 countries: results of the epidemiology of diabetes and Ramadan 1422/20001 (EPIDIAR) study. Diabetes Care 2004; 27: 2306-2311
10. Sheikh, Wallia: Ramadan fasting and diabetes. BMJ 2007; 335: 613-614

9.2 DM2 en reizen

Op een reisdag waarbij tijdsbarrières worden overbrugd is het niet verstandig te streven naar lage bloedglucosewaarden. Mede door de veranderde omstandigheden kan de kans op een hypoglykemie groter zijn dan normaal.

9.2.1 Aanpassen insulinedosering bij intensief insulineregime

Reizend naar het westen

- de dag duurt langer
- bij vertrek horloge terug zetten op de tijd die geldt op de plaats van aankomst
- kortwerkende insuline spuiten voor elke maaltijd
- (middel-)langwerkende insuline spuiten op de normale tijd, nu met aangepaste horlogetijd
- voorbeeld: iemand spuit (middel-)langwerkende insuline thuis om 22.00 uur, dan blijft dit nu ook 22.00 uur (dit is echter de tijd op de plaats van aankomst en niet thuis)

Reizend naar het oosten

- de dag duurt korter
- bij vertrek horloge vooruit zetten op de tijd die geldt op de plaats van aankomst
- kortwerkende insuline spuiten voor elke maaltijd
- (middel-)langwerkende insuline spuiten op de normale tijd, nu met aangepaste horlogetijd
- overweeg bij een tijdsverschil > 6 uur 25% minder (middel-)langwerkende insuline te spuiten in verband met mogelijke overlap.

9.2.2 Aanpassen insulinedosering bij 2x daags mix-insuline

Reizend naar het westen

- de dag duurt langer
- bij vertrek horloge terug zetten op de tijd die geldt op de plaats van aankomst
- normale hoeveelheid mix-insuline spuiten bij de eerste maaltijd die dag
- in geval van een extra maaltijd kan kortwerkende insuline gespoten worden (25% van de normale ochtenddosering mix-insuline)
- de laatste mix-insuline wordt gespoten bij de laatste maaltijd voor het slapen gaan.

Reizend naar het oosten

- de dag duurt korter
- bij vertrek horloge vooruit zetten op de tijd die geldt op de plaats van aankomst
- bij de eerste maaltijd wordt de normale hoeveelheid mix-insuline gespoten
- de tweede mix-insuline die dag wordt verminderd met 25%, omdat de dag korter is en zo overlap met de volgende injectie voorkomen wordt.

9.2.3 Aandachtspunten bij reizen

Vorbereiding

- reis-/ongevallenverzekering
- vaccinaties
- reisziektes

Handbagage

- insuline, insulinepennen en naaldjes
- bij gebruik insulinepomp: leenpomp
- bloedglucose verlagende tabletten
- GLP-1
- bloedglucosemeter en teststrips, prikpen en lancetten
- glucagon
- extra koolhydraten (druivensuiker)
- identiteitskaart
- dokters- of douaneverklaring
- verzekeringspolis

Bewaren insuline

- insuline verliest bij extreme koude (blootstelling ampul aan <0 graden Celsius) of extreme warmte (>30-35 graden Celsius) haar werkzaamheid
- koude landen: insuline voor de betreffende dag (bv bij wintersport) het best dicht op het lichaam bewaren
- warme landen: insuline bewaren in een isolerend koeltasje of in een koelbox (let op: leg de insuline **niet** tegen de koelelementen)
- zon expositie (bv strand): insuline bewaren tussen handdoeken of in een thermosfles met wijde opening

NB: ook glucagon, de bloedglucosemeter en teststrips mogen niet aan extreme temperaturen worden gesteld

10 Literatuur

- Rutten GEHM, De Grauw WJC, Nijpels G, Goudswaard AN, Uitewaal PJM, Van der Does FEE, et al. NHG-Standaard Diabetes Mellitus type 2 (tweede herziening). Huisarts Wet. 2006;49(3):137-52.
- Rutten GEHM, De Grauw WJC, Nijpels G, Houweling ST, Van de Laar FA, Bilo HJ, et al. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (derde herziening). Huisarts Wet. 2013;56(10):512-25.
- Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomangement (herziening), CBO en NHG 2011
- NDF Zorgstandaard. Transparantie en kwaliteit van diabeteszorg voor mensen met diabetes type 2. NDF 2007: www.diabetesfederatie.nl
- Een multidisciplinaire richtlijn over zelfcontrole van bloedglucosewaarden door mensen met diabetes mellitus. EADV/NAD: www.EADV.nl
- Landelijke Transmurale Afspraak diabetes mellitus type 2. A Sluiter et al. Huisarts en Wet. 2012; 55: S1-12
- Handboek diabetes mellitus. CJ Tack, M Diamant, EJP de Koning. Tijdstroom Uitgeverij. 2012
- Farmacotherapeutisch kompas: www.fk.cvz.nl
- Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Inzucchi et al, Diabetes Care. 2012;35:1364-79
- Protocol Diabetes Mellitus, MUMC+, 2012

11 Bijlage 1 Samenstelling Werkgroep Herziening Richtsnoer 2017

- Dhr. P. Castermans, huisarts, gezondheidscentrum Van Kleef
- Mw. W. Engering, adviseur praktijkondersteuning, ZIO
- Dhr. J. Gobbels, huisarts, gezondheidscentrum Van Kleef
- Mw. M. van Hoof, medewerker chronische zorg, ZIO
- Mw. S. Landewé, internist – endocrinoloog, MUMC+
- Mw. S. Paulussen, hoofd diabetesverpleegkundigen, MUMC+
- Dhr. N. Schaper, internist – endocrinoloog, MUMC+ penvoerder richtsnoer
- Dhr. J. Smeets, huisarts, gezondheidscentrum Heer
- Mw. L. van de Ven, apotheker MUMC+, namens Apothekers Vereniging Maastricht
- Dhr. M.G.M. Wiertz, huisarts, Bunde
- Mw. E. Willemsen, apotheker Schoepp Mosae Forum, namens Mosapharma

12 Bijlage 2 Bloedglucoseverlagende middelen

Medicament	Werking	Bijwerkingen	Contra-indicaties
Metformine	- remt gluconeogenese in de lever en verbetert insulinegevoeligheid - lichte daling van LDL-cholesterol en totale cholesterol - verlaagt mogelijk de mortaliteit en macrovasculaire en diabetesgerelateerde morbiditeit	- gastro-intestinale bijwerkingen, hoofdpijn, vermoeidheid, smaakstoornis - melkzuuracidose (geen verhoogd risico bij rekening houden met contra-indicaties; staken bij braken, diarree en/of dreigende dehydratie)	- ernstige nierfunctiestoornis (eGFR < 10 ml/min/1,73 m²) - ernstige leverfunctiestoornis - hypoxie bij hart- en vaatziekten (bijv. gedecompenseerd ernstig hartfalen, respiratoir falen en recent myocardiinfarct) - slechte voedingstoestand - fors alcoholgebruik
Sulfonylureum	- bevordert afgifte van insuline uit de bètacellen - mogelijk vermindering van microvasculaire complicaties	- gewichtstoename (ca. 2 kg) - hypoglykemie (ernstige hypoglykemie 0-2%, kans gering bij gliclazide en tolbutamide) - zelden: gastro-intestinale bijwerkingen, huiduitslag, leverfunctiestoornis, pancytopenie	- ernstige nierfunctiestoornis (gliclazide: eGFR < 10 ml/min/1,73 m²) - ernstige leverfunctiestoornis
Insuline	- stimuleert opname van glucose door de cellen en verlaagt de afgifte van glucose door de lever - bevordert de glycogeenvorming en vermindert de gluconeogenese - bevordert eiwitsynthese, remt lipolyse	- gewichtstoename (ca. 0,5-3 kg, afhankelijk van schema en dosering) - hypoglykemie (ernstige hypoglykemie bij 1 dd NPH-insuline 0-4,4%) - huidreacties bij de injectieplaats - lipodystrofie - initiële toename retinopathie	
Dipeptidyl-peptidase-4-remmers (DPP-4-remmers)	stimuleert insulinesecretie en remt glucagonafgifte op glucose-afhankelijke basis	- gewichtstoename (ca 0,5-1,0 kg) - mogelijk: (fatale) pancreatitis, (acute) nierfunctiestoornis, interstitiële longziekten, gastro-intestinale bijwerkingen	- ernstige nierfunctiestoornis (eGFR < 10 ml/min/1,73 m²) - ernstige leverfunctiestoornis - ernstig hartfalen (saxagliptine) - pancreatitis in voorgeschiedenis - combinatie met ACE-remitter bij angio-oedeem in voorgeschiedenis
Glucagon-like peptide-1-receptoragonisten	stimuleert insulinesecretie en remt	misselijkheid, braken, diarree en andere gastro-intestinale bijwerkingen	pancreascarcinoom

(GLP-1-receptoragonisten)	glucagonafgifte op glucose-afhankelijke basis	• huidreacties bij de injectieplaats • mogelijk: toename galstenen, retinopathie, smaakstoornissen, bovensteluchtweginfecties, slapeloosheid • zelden: darmobstructie, anafylaxie • onbekend: schildkliercarcinoom, pancreascarcinoom	• terughoudendheid bij pancreatitis in voorgeschiedenis • schildkliercarcinoom (diabetische) • gastroparese • ernstige nierfunctiestoornis (eGFR < 10 ml/min/1,73 m²: liraglutide, dulaglutide; eGFR < 30 ml/min/1,73 m²: lixisenatide, exenatide) • ernstige leverfunctiestoornis • ernstig hartfalen
Natrium-glucose-cotransporter-2 remmers (SGLT-2-remmers)	• blokkeert terugresorptie van glucose uit de voorurine naar het bloed, waardoor meer glucose-excretie met de urine	• genitale schimmelinfecties • mogelijk: volumedepletie, verhoogd fractuurrisico, urineweginfecties, (euglykemische) ketoacidose, nierfalen • zelden: noodzaak tot amputatie van de onderste ledematen (vooral tenen), anafylaxie	• nierfunctiestoornis (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) • ernstige leverfunctiestoornis • perifeer arterieel vaatlijden • amputatie in de voorgeschiedenis
Pioglitazon	• verbetert insulinegevoeligheid door activatie van de kernreceptor peroxisomal proliferator activated gamma (PPAR-gamma) • verlaagt triglyceriden en vetzuurplasmawaarden	• gewichtstoename (ca. 1-2 kg) • oedeem • mogelijk: verhoogd fractuurrisico, blaaskanker, hartfalen, pneumonie, bovensteluchtweginfecties • overgevoelighedsreacties en anafylaxie, macula-oedeem, slapeloosheid	• (verhoogd risico op) hartfalen • (vermoeden van) leveraandoeningen • terughoudendheid in combinatie met insuline (vooral bij ouderen)
Acarbose	• vertraagt afbraak in de darm van di-, oligo- en polysacchariden tot monosacchariden.	• gastro-intestinale klachten, m.n. flatulentie en diarree (minder bij titreren) • stijging leverenzymen en leverfunctiestoornissen	• ernstige nierfunctiestoornis (eGFR < 10 ml/min/1,73 m²) • ernstige leverfunctiestoornis (verhoogd risico op) darmobstructie • terughoudendheid bij darmziekten
Repaglinide	• stimuleert afgifte van insuline door de bètacellen • werkingsduur gedurende de maaltijd	• buikpijn, diarree, gewichtstoename (ca. 1-2 kg) • hypoglykemie • overgevoelighedsreactie	• ernstige nierfunctiestoornis (eGFR < 10 ml/min/1,73 m²) • ernstige leverfunctiestoornis⁷

⁷ Bron: NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (Vierde (partiële) herziening)

13 Bijlage 3 Dosering van (voorbeelden van) bloedglucoseverlagende middelen

13.1 Stap 1 Metformine

Metformine	
Aanvangsdosis	1x500mg, nadien geleidelijk ophogen (zie hierboven)
Maximale dosis	2x1000mg, bij ernstig overgewicht 3x850mg
Nierfunctiestoornis	klaring 45-60 ml/min: maximaal 1500 mg per dag klaring 30-44 ml/min: maximaal 850 mg per dag klaring < 30 ml/min: staken
Contra-indicatie	klaring <30 ml/min, leverinsufficiëntie, ketoacidose, alcoholisme, hartfalen en recent hartinfarct, zwangerschap en lactatie, contrast en operatie
Laboratorium	controle nierfunctie
Inname	tijdens de maaltijd
Interacties	bloedspiegels worden verhoogd door cimetidine; lisdiuretica en alcohol kunnen de kans op lactaatacidose verhogen
Relevante bijwerking	maag-darm klachten, metaalsmaak, lactaatacidose bij verminderde nierfunctie en daling vitamine B12 bloedspiegel

NB: bovenstaande adviezen t.a.v. dosis reductie zijn gebaseerd op pragmatische argumenten (studies die goede onderbouwing geven zijn zeer schaars)

NB: het risico op lactaatacidose wordt vergroot door overmatig alcoholgebruik, vasten, ondervoeding, leverinsufficiëntie, en aandoeningen die de nierfunctie verslechteren (o.a. dehydratie, sepsis, shock)

Nb: geadviseerd wordt de vitamine B12 spiegel bij aanvang en na 1 jaar start therapie te controleren (in 1 studie ontwikkelde 8% een vitamine B12 deficiëntie, met een spiegel < 150 pmol/l). Indien tijdens de behandeling de spiegel 150-220 pmol/l bedraagt, lijkt herhaalde meting(en) aan te raden, eventueel in combinatie met methylmalon zuur (MMZ). Bij waarden < 150 pmol/l en/of verhoogde MMZ waarden is een (orale) proefbehandeling met vitamine B12 (1000 microg per os per dag) aan te raden

13.2 Stap 2 SU-derivaat

De NHG adviseert gliclazide als eerste keus SU-derivaat. Gliclazide kan bij ernstiger vormen van nierinsufficiëntie nog worden voorgeschreven maar bij een klaring <30 ml/min moet de dosis worden aangepast en bij een klaring <20 ml/min moet het gestaakt worden.

Gliclazide (Diamicon®)	
Aanvangsdosis	1 x 80 mg of 1 x 30mg MR
Maximale dosis	3 x 80 mg of 1 x 120mg MG (=4 tabletten)
Nierfunctiestoornis	dosis halveren bij klaring 20-30 ml/min, bij klaring tussen 10-20 ml/min bij voorkeur niet voorschrijven
Contra-indicatie	overgevoeligheid voor sulfonyleureumderivaten en verwante stoffen (zoals sulfonamiden of thiazide-diuretica), DM1, ketoacidose, klaring <10 ml/min en/of leverfunctiestoornissen, zwangerschap en lactatie
Laboratorium	controle bloedbeeld en leverfunctie, eenmalig na 1-3 maanden
Inname	15 min. voor maaltijd
Interacties	werking versterkt door: fenylobutazon, salicylaten (hoge doses), sulfonamiden, clofibraat, chlooramfenicol, MAO remmers, anabole steroïden, alcohol, cumarine-derivaten; werking verzwakt door: corticosteroïden, rifampicine, orale anticonceptiva, thiazide diuretica vertraagt de eliminatie van cumarinederivaten
Relevante bijwerking	hypoglykemie, gewichtstoename

NB: 1 tablet gliclazide MR 30mg (gereguleerde afgifte) komt overeen met 1 tablet gliclazide 80 mg

13.3 Stap 3

Insuline

NPH-insuline (insuline isofaan)	
Aanvangsdosis	10 E 1 dd
Maximale dosis	geen maximum (onderhoudsdosis meestal 0,3-1,0 E/kg lichaamsgewicht per dag)
Nierfunctiestoornis	dosisaanpassing niet nodig (bij stabiel verminderde nierfunctie)
Inname	1 dd tussen avondeten en bedtijd
Relevante bijwerking	gewichtstoename (ca. 0,5-3 kg, afhankelijk van schema en dosering), hypoglykemie (ernstige hypoglykemie bij 1 dd NPH-insuline 0-4,4%), huidreacties bij de injectieplaats, lipodystrofie, initiële toename retinopathie

Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) remmers

Sitagliptine (Januvia®)	
Aanvangsdosis	1x100mg
Maximale dosis	1x100mg
Nierfunctiestoornis	klaring <30-50: 1x 50 mg; klaring < 30: 1x25 mg
Contra-indicatie	DM1, diabetische ketoacidose, leverinsufficiëntie, overgevoeligheid voor DPP-4 remmer, zwangerschap en lactatie
Laboratorium	-
Inname	geen speciale relatie tot de maaltijd
Interacties	CYP3A4-remmers kunnen de farmacokinetiek van sitagliptine veranderen. De dosering van digoxine controleren vanwege het risico van digoxinetoxiciteit, omdat sitagliptine de plasma-AUC en -C _{max} van digoxine met resp. 11% en 18% kan verhogen
Relevante bijwerking	hypoglykemie in combinatie met een SU-derivaat, bij starten: overweeg dosering SU-derivaat te verlagen
Combinatiepreparaat	50 g sitagliptine met 850 of 1000 mg metformine (Janumet®)

Glucagonlike peptide-1 (GLP-1) agonisten

Liraglutide (Victoza®) dagelijks	
Aanvangsdosis	1x0.6mg sc
Maximale dosis	1x1.8mg sc
Contra-indicatie	DM1, diabetische ketoacidose, leverinsufficiëntie, ernstige nierinsufficiëntie (klaring <30 ml), vermoeden van pancreatitis, eerder gebleken overgevoeligheid voor een GLP-1 agonist, inflammatoire darmziekte, ernstige gastroparese, medullair schildkliercarcinoom, zwangerschap en lactatie
Laboratorium	bij gebruik vitamine K antagonisten: INR controle bij start en bij dosisaanpassing (NB door patiënt start van GLP-1 analoog aan trombosedienst laten doorgeven)
Toediening	geen speciale relatie tot de maaltijd, bij voorkeur zelfde tijdstip
Interacties	bepaalde orale medicatie 1 uur voor injectie innemen (bv protonpompremmers, OAC, zie boven); cumarine derivaten, statine
Relevante bijwerking	misselijkheid, braken, diarree, verminderde eetlust; hypoglykemie in combinatie met SU, mogelijk pancreatitis, lokale reactie

14 Bijlage 4 Behandeladviezen starten Glucagonlike peptide-1 (GLP-1) agonist

Indicatie

DM2 in combinatie met de maximaal verdraagbare dosis orale bloedglucose verlagende medicatie

- waarbij de streefwaarde niet bereikt wordt en de BMI ≥ 35 kg/m² (waarbij tevens het afvallen bij patiënt ondanks begeleiding een probleem vormt)
- waarbij de streefwaarde niet bereikt wordt na minimaal 3 maanden behandeling met langwerkende insuline gebruikt en de BMI ≥ 30 kg/m² is

Interacties bij gebruik GLP-1 agonisten

- bij gebruik statine mogelijke verandering in totaal cholesterol of LDL cholesterol
- bij gebruik van orale middelen met smalle therapeutische breedte of waarvoor snelle gastro-intestinale resorptie noodzakelijk is, kan door vertraagde maagontlediging (geïnduceerd door de GLP-1), de mate en snelheid van de resorptie verminderd worden. Deze medicamenten (bijvoorbeeld protonpompremmers, antibiotica en anticonceptiva) dienen minstens 1 uur voor of meer dan 4 uur na de injectie te worden ingenomen (bij dagelijkse toediening)

Instellen op GLP-1

- voorschrijver bepaalt in overleg met de patiënt te starten met GLP-1 m.b.v. relevante gegevens⁸
- voorschrijver draagt zorg voor recept en opstartdosis en verwijzing naar verpleegkundige (POH met aantekening Insulinetherapie of DVK)
- voorschrijver geeft advies m.b.t. eventueel afbouwen van SU-derivaat
- controle afspraak na 3 en 6 maanden (lab: HbA_{1c}, nuchtere glucose en totaal cholesterol). Tevens is het te overwegen om leverenzymen en serum kreatinine te bepalen na 3 maanden.
- bij niet bereiken streefwaarden overleg eventueel met internist voor verder beleid

Consult verpleegkundige

- educatie m.b.t. ziektebeeld:
 - check ziekte inzicht diabetes mellitus
 - continueren leefstijl adviezen
- educatie m.b.t. glucosemeting
- instructie bloedglucosemetingen (controle apparatuur!)
- verkrijgbaarheid materialen
- dagcurve meten bij klachten en 2 keer 4 punts dagcurve voorafgaand aan (telefonische) consultaties
- educatie m.b.t. GLP-1
 - uitleg GLP-1: werking, toediening, houdbaarheid, dosering
 - proefinjectie
 - bespreken van complicaties en bijwerkingen
 - educatie hypo- en hyperglykemie, oorzaken, verschijnselen en behandelen
 - educatie m.b.t. extra contact opnemen, zoals toenemende misselijkheid, aanhoudende buikklachten, hypoklachten.
 - bij gebruik cumarinederivaten: INR controle bij start en bij dosisaanpassing
NB laat patiënt bij start en dosisaanpassing van GLP -1 analoog dit aan trombosedienst doorgeven
- Telefonische afspraak na een week en vervolgspraak na 3-4 weken plannen
- Info verstrekken ten aanzien van bereikbaarheid

⁸ voorgeschiedenis, complicaties, huidige medicatie, bloeddruk, BMI; lab nuchter: HbA_{1c}, glucose, totaal cholesterol, LDL cholesterol, kreatinine, ALAT; indien bekend glucosedagcurves

Telefonisch consult verpleegkundige

- Bij geen klachten, streefwaarden bereikt en gewenst gewichtsverlies: geen dosiswijziging
- Bij geen klachten en streefwaarden niet bereikt: dosis ophogen
- Bij klachten dosis handhaven, zo nodig overleg voorschrijver
- Bij klachten hypoglykemie dosis SU (versneld) afbouwen

Vervolgconsult verpleegkundige

- bespreken compliance
- evaluatie problemen/klachten
- navragen hypo- of hyperglykemische klachten
- spuitplaatsen controleren
- dagcurves bespreken en zo nodig dosis aanpassen
- continueren life style adviezen
- lab briefje en controle afspraak voorschrijver checken
- telefonische vervolgconsulten bij niet bereiken streefwaarden
- patiënt voordragen op MDO overleg indien streefwaarden niet bereikt zijn binnen 3 maanden na start

Aandachtspunten in follow-up

- standaard controle diabetes
- spuitplaatsen controleren
- jaarlijks ALAT
- bij buikpijnlachten lipase bepalen
- bij nodus schildklier calcitonine bepalen

Eigenschappen Liraglutide⁹

Liraglutide (Victoza®) dagelijks	
Aanvangsdosis:	1x0.6mg
Maximale dosis:	1x1.8mg
Contra-indicatie:	DM1, diabetische ketoacidose, leverinsufficiëntie, ernstige nierinsufficiëntie (klaring <30 ml), vermoeden van pancreatitis, eerder gebleken overgevoeligheid voor een GLP-1 agonist, inflammatoire darmziekte, ernstige gastroparese, medullair schildklier carcinoom, zwangerschap en lactatie
Laboratorium:	bij gebruik vitamine K antagonisten: INR controle bij start en bij dosisaanpassing (NB door patiënt start van GLP-1 analoog aan trombosedienst laten doorgeven)
Toediening:	geen speciale relatie tot de maaltijd, bij voorkeur zelfde tijdstip
Interacties:	bepaalde orale medicatie 1 uur voor injectie innemen (bv protonpomp remmers, OAC, zie boven); coumarine derivaten, statine
Relevante bijwerking:	misselijkheid, braken, diarree, verminderde eetlust; hypoglykemie in combinatie met SU, mogelijk pancreatitis, lokale reactie

⁹ Liraglutide heeft eerste voorkeur in de NHG standaard, vandaar dat de eigenschappen van dit preparaat vermeld worden. Er zijn ook andere GLP-1 preparaten op de markt.

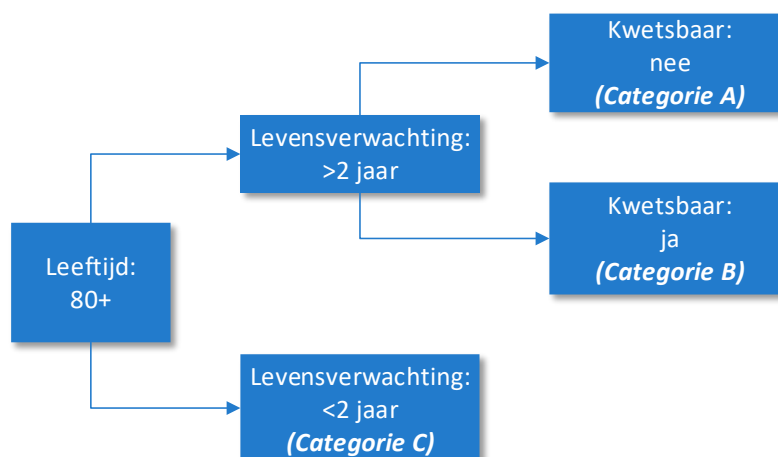
15 Bijlage 5 Behandeladviezen voor de geriatrische DM2 patiënt

Inleiding

Hoewel er veel evidence-based richtlijnen zijn voor de behandeling van diabetes mellitus type 2 (DM2), ontbreekt het nog aan richtlijnen gericht op de behoeften van geriatrische diabetespatiënten (Shekelle et al, 2001). Het protocol ketenzorg DMII (ZIO, 2014) en de NHG standaard (Rutten et al, 2013) zijn met name gericht op patiënten die veelal nog zelfstandig kunnen functioneren en niet specifiek op ouderen met complexe problematiek. Bovendien benadrukken deze richtlijnen de intensieve bloedglucosecontrole en preventie van complicaties, terwijl juist controle van cardiovasculaire risicofactoren (in plaats van strikte glykemische controle) van grotere meerwaarde kan zijn bij deze patiënt. Oftewel: De standaard landelijk en regionaal vastgestelde diabeteszorg gaat uit van de gemiddelde diabetespatiënt en is daarmee niet afgestemd op de kwetsbare oudere diabetespatiënt. **Met dit addendum hoopt de werkgroep u een handreiking te bieden voor een kwalitatieve, verantwoorde en doelmatige behandeling van geriatrische DM2 patiënten.**

Definiëring “Geriatrische DM2 patiënt”

Binnen de geriatrische DM2 patiënt zijn verschillende categorieën te onderscheiden, te weten de niet kwetsbare oudere¹⁰, de kwetsbare oudere, en de oudere met een levensverwachting van <2 jaar. Zie onderstaand figuur.



De huisarts zal in grote mate op basis van zijn/haar klinische blik kunnen vaststellen tot welke categorie de betreffende patiënt behoort. Wanneer er twijfel bestaat zijn er verschillende hulpmiddelen beschikbaar die een onderscheid maken in de mate van kwetsbaarheid. Voorbeelden zijn de Tilburg Frailty Indicator (TFI)¹¹ en/of de Identification of Seniors At Risk – Primary Care (ISAR-PC)¹².

Behandeladviezen voor de drie patiëntcategorieën

Algemeen advies luidt: Overweeg de medicatie af te bouwen bij kwetsbaren ouderen en mensen met een beperkte levensverwachting. Richt de behandeling vooral op het voorkomen van symptomatische hypo- en hyperglykemie.

¹⁰ De werkgroep definieert “oudere” als een 80plusser.

¹¹ Gobbens, R.J.J., van Assen, M.A.L.M., Luijckx, K.G., Wijnen-Sponselee, M.Th., Schols, J.M.G.A. (2010). The Tilburg Frailty Indicator: Psychometric Properties. J Am Med Dir Assoc;11(5);344-355.

¹² Suijker et al. (2015) Een gevalideerd screeningsinstrument voorspelt functieverlies bij thuiswonende ouderen: de Identification of Seniors at Risk – Primary Care (ISAR-PC).

Thema	Sub-thema	Categorie A: behandeladviezen voor niet-kwetsbare ouderen (80+) met een levensverwachting langer dan 2 jaar	Categorie B: Behandeladviezen voor kwetsbare ouderen (80+) met een levensverwachting langer dan 2 jaar
Algemene behandeladviezen	Roken	Rookgedrag wel vastleggen, geen beleid op inzetten	
Streefwaarden	sBD	140-160 (niet lager dan 130) mmHg	150-160 (niet lager dan 140) mmHg
	HbA_{1c}	tussen de 58 en 69mmol/mol (=7,5% en 8,5%), niet <58mmol/ml gezien risico op hypo	tussen de ±64 en 80 mmol/mol (= +/- 8% en 9,5%) NB: let wel op klachten afhankelijk van hypo/hyper
	Glucose	- Nuchter en preprandiaal: 5 - <10 mmol/l - Postprandiaal: 5 - <15 mmol/l - Voor slapen gaan: 7 - <15 mmol/l	- Nuchter en preprandiaal: 6-10 mmol/l - Postprandiaal: 8-15 mmol/l - Voor slapen gaan: 8-15 mmol/l
	LDL	Bij patiënten die statine gebruiken, streefwaarden conform regulier protocol	
	HDL	Geen streefwaarden	
	Tryglyceriden	Conform regulier protocol	
	Albumine excretie urine	Geen streefwaarden	
	Gewicht	Geen streefwaarden (ben alert op ondergewicht!)	
	Middelomtrek	Geen streefwaarden	
Medicamenteuze behandeladviezen	Langwerkende SU	Vanwege het risico op langdurige hypoglykemieën dienen er geen langwerkende SU derivaten te worden gebruikt (indien gebruikt derhalve staken)	
	Trombocyten-aggregatie-remmers	- Schrijf acetylsalicylzuur <u>niet</u> voor als <u>primaire preventie</u> van cardiovasculaire aandoeningen bij ouderen met DM. <u>Overweeg</u> acetylsalicylzuur als <u>secundaire preventie</u> van cardiovasculaire aandoeningen bij ouderen met DM. Betrek bij deze overwegingen de mate van co-morbiditeit en de verwachte resterende levensverwachting. - Schrijf oudere DM patiënten die acetylsalicylzuur gebruiken ter preventie van gastro-intestinale complicaties een lage dosis protonpompremmer voor als er sprake is van; i. Peptisch ulcus of erosieve (reflux) oesofagitis in de voorgeschiedenis ii. Gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die het risico op gastro-intestinale complicaties vergroten	
	Statines	Conform regulier protocol	Start statine uitsluitend als secundaire preventie, staak statine indien gegeven als primaire preventie
Frequentie lab-onderzoek	HbA_{1c} bepaling	- Bij orale medicatie: 2x/jr; - Bij insuline: 2-3x/jr.	- Bij orale medicatie: 1 of 2x/jr, maar heb aandacht voor (te) scherpe regulatie; - Bij insuline: 2-3x/jr.
	Bloedglucose bepaling	- Bij orale medicatie: nuchtere 1x/jr indien mogelijk; 1x daags insuline: i. Bij HbA_{1c} op streefwaarde: 1x/3mnd nuchter glucose;	- Bij orale medicatie: indien HbA_{1c} 1x/jr bepaald, overweeg nuchtere glucose 1x/jr, of op indicatie; 1x daags insuline: i. Bij HbA_{1c} op streefwaarde:

		ii. Bij HbA _{1c} niet op streefwaarde: dagcurves op indicatie; – Meermaal daags insuline: dagcurves iedere (2-) 4 weken.	1x/3mnd nuchter glucose; ii. Bij HbA _{1c} niet op streefwaarde: dagcurves op indicatie; – Meermaal daags insuline: dagcurves iedere (2-) 4 weken. NB: overweeg of patiënt op eenvoudiger insulineschema kan.
	Lipiden spectrum	– Pt op streefwaarde: niet meer controleren; – Pt niet op streefwaarde: i. Één max tolereerbare therapie: niet meer controleren; ii. Één sub-max tolereerbare therapie: therapie ophogen, controleren en daarna niet meer controleren.	Niet bepalen.
	Nierfunctie	– Proteïnurie & Micoralbuminurie: éénmalig bepalen, indien ratio afwijkend: overleg met huisarts over verdere beleid – Kreatinine: conform regulier protocol	– Proteïnurie & Micoralbuminurie: niet bepalen – Kreatinine: conform regulier protocol
	Kalium	Conform regulier protocol	
Frequentie lichamelijk onderzoek	Oogonderzoek	éénmalig: – bij geen afwijkingen geen vervolg; – bij afwijkingen conform reguliere protocol;	
	Voetonderzoek	1x/jr voet <u>controle</u> bij afwezigheid van klachten	1x/3mnd voet <u>inspectie</u> . NB: niet persé door POH/DVK, kan ook plaatsvinden door verplegend personeel
	Bloeddrukmeting	– minstens 1x/jr (bij verdenking orthostase liggend en staand) – 1x/3 mnd bij gebruik antihypertensiva (=conform reguliere protocol, i.v.m. risico op te lage BD)	
	Inspectie spuitplekken	conform regulier protocol	
	Gewicht	1x/jr, i.v.m. risico op ondergewicht	
	Middelomtrek	niet controleren	
	Rookstatus	rookgedrag wel vastleggen, geen beleid op inzetten	
	Controle mond	conform regulier protocol	minstens conform regulier protocol (1x/jr), of vaker indien nodig

Categorie C: Behandeladviezen voor ouderen met een levensverwachting korter dan 2 jaar

Algemene behandeladviezen

1. Versoepel eventuele voedingsbeperkingen;
2. Besteed aandacht aan vroege herkenning en behandeling van orale candida infectie of andere infecties;
3. Roken: rookgedrag wel vastleggen, geen beleid op inzetten.

Streefwaarden

4. Voorkom een sBD <140 mmHg

Medicamenteuze behandeladviezen

5. Reduceer medicatie zodanig dat bloedglucose tussen 10 – 20mmol bedragen, vermijd hypoglykemie;
6. Verminder orale medicatie ook als eetlust en/of gewicht afnemen en controleer hierbij extra bloedglucoses;
7. Langwerkende SU: conform behandeladviezen categorie A en B.
8. Continueer trombocyten-aggregatie-remmers indien deze waren voorgeschreven i.h.k.v. secundaire preventie;
9. Staak statines en controleer lipiden niet.

Frequentie lab-onderzoek

10. HbA_{1c} bepaling: in principe niet meer noodzakelijk, verricht glucosemetingen op indicatie;
11. Lipiden spectrum: niet controleren;
12. Nierfunctie:
 - i. Albumine urine: niet controleren;
 - ii. Kreatinine: conform regulier protocol;
13. Kalium: conform regulier protocol.

Frequentie lichamelijk onderzoek

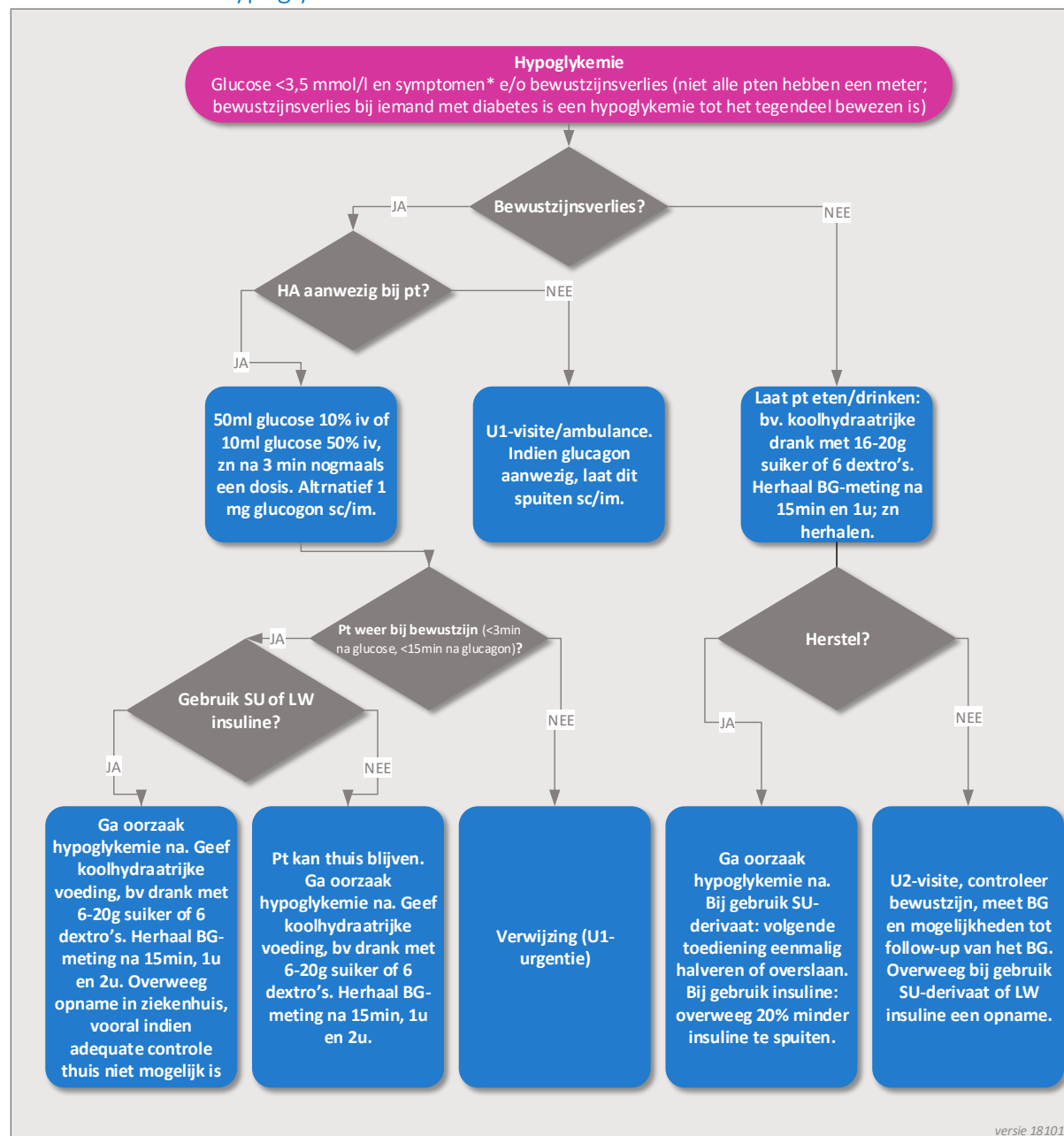
14. Oogonderzoek: enkel op indicatie verrichten;
15. Voetonderzoek: uitsluitend inspectie;
16. Inspectie spuitplekken: conform regulier protocol;
17. Middelomtrek: niet controleren;
18. Rookstatus: rookgedrag wel vastleggen, geen beleid op inzetten;
19. Controle mond: conform regulier protocol.

Samenstelling werkgroep

- Mw. D. Moens, diabetesverpleegkundige, MUMC+
- Mw. J. Slijpen, praktijkondersteuner, Medisch Centrum Caberg
- Mw. E. Pijpers, internist ouderengeneeskunde, MUMC+
- Mw. M. van Dongen, kaderhuisarts ouderengeneeskunde, huisartsenpraktijk Daalhof
- Mw. M. van Hoof, medewerker Chronische Zorg, ZIO
- Dhr. N. Schaper, internist endocrinoloog, MUMC+
- Mw. S. Paulussen, diabetesverpleegkundige, MUMC+
- Dhr. T. Wiertz, huisarts, huisartspraktijk Wiertz

16 Bijlage 6 Protocollen huisartsenpost regio Maastricht-Heuvelland

16.1 Beslisboom hypoglykemie in de acute fase



Gebaseerd op: Langerhans School of Diabetes/Nederlands Huisartsen Genootschap. Protocolaire diabeteszorg. Apeldoorn/Utrecht: Langerhans School of Diabetes/Nederlands Huisartsen Genootschap, 2018.

*symptomen door autonome hyperreactiviteit (bloedglucose < 3.3 mmol/l)

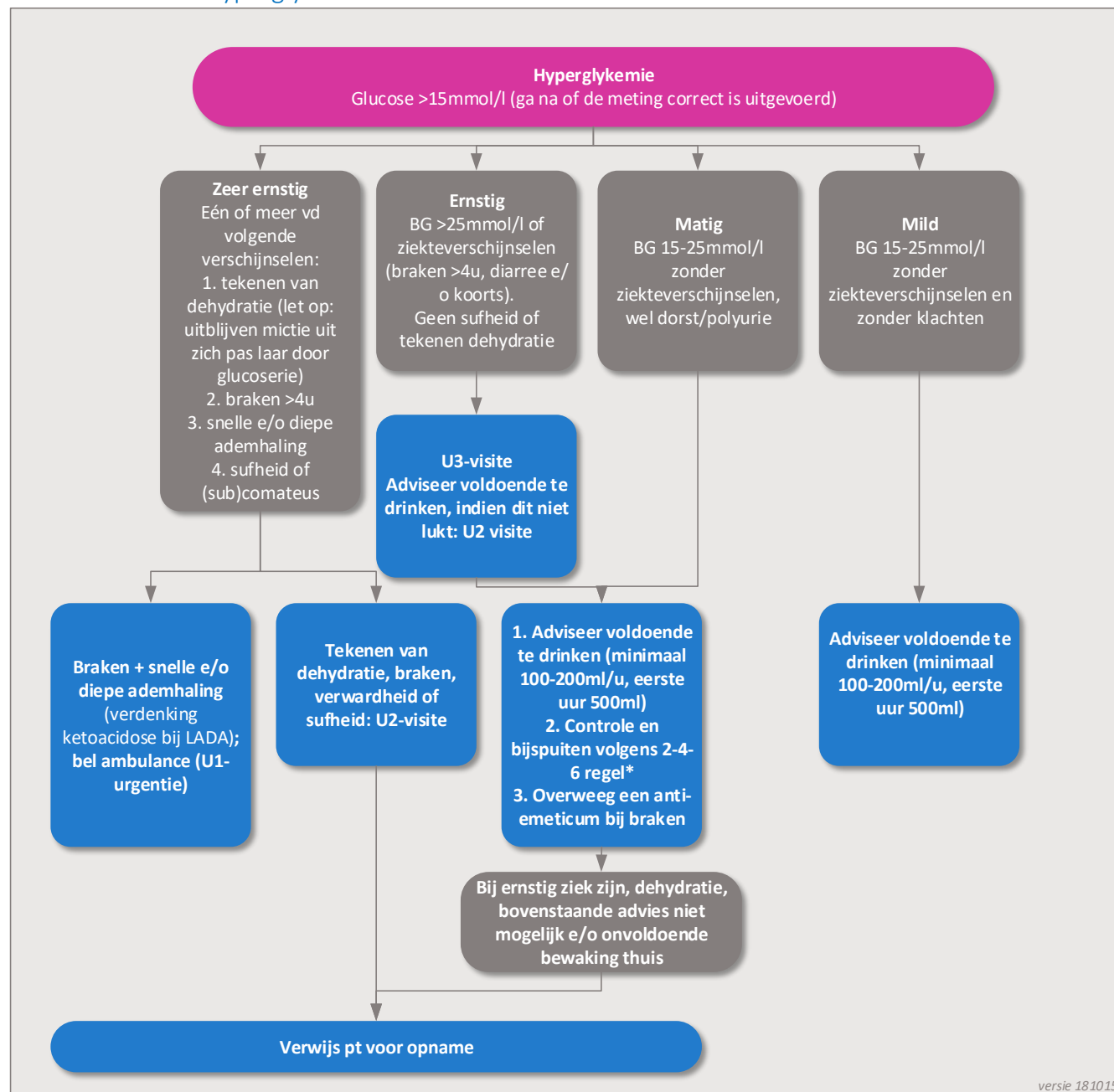
- hongergevoel
- tremoren
- transpiratie
- hartkloppingen
- tachycardie

*symptomen door neuroglycopenie (bloedglucose < 2.8 mmol/l)

- convulsies
- coma

- hoofdpijn
- passagère paresten
- onsamenhangend gedrag
- warmtesensaties
- concentratiestoornis

16.2 Beslisboom hyperglykemie in de acute fase



Gebaseerd op: Langerhans School of Diabetes/Nederlands Huisartsen Genootschap. Protocolaire diabeteszorg. Apeldoorn/Utrecht: Langerhans School of Diabetes/Nederlands Huisartsen Genootschap, 2018.

*2-4-6 regel, zie onderstaande afbeelding.

16.3 De 2-4-6-regel

De 2-4-6-regel

②  iedere **2** uur bloedglucose meten en extra snelwerkende insuline analoog (laten) bijspuiten tot een waarde < 15 mmol/l is bereikt met behulp van de volgende twee adviezen:

④  bij bloedglucose 15–20 mmol/l ► **4** E snelwerkende insuline analoog extra

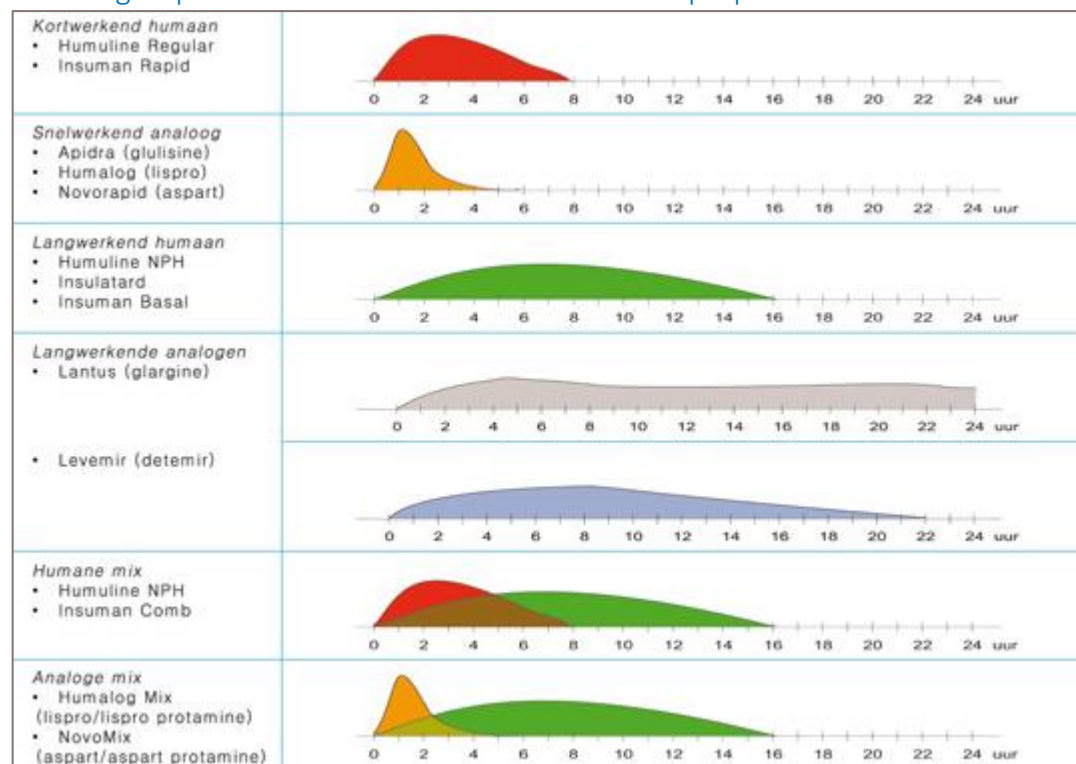
⑥  bij bloedglucose > 20 mmol/l ► **6** E snelwerkende insuline analoog extra

Laat de patiënt bij een bloedglucose < 15 mmol/l nog iedere 2–4 uur doorgaan met zelfcontrole tot een stabiele (bijna) normoglycemische situatie is bereikt

13

*uit praktische overwegingen verdient het gebruik van snelwerkende insuline-analoog in een voorgevulde pen de voorkeur.

16.4 Afgifteprofielen van de verschillende insulinepreparaten



¹³ Bilo et al. Beslisbomen voor de huisartsenpost. Op 15 oktober 2018 geraadpleegd van http://www.diabetes2.nl/nl/webshop/gratis_producten/hap.html.

17 Bijlage 7 Samenvattingskaart Aanbevelingen Insuline



de beroepsorganisatie voor diabeteszorgverleners

Samenvattingkaart aanbevelingen

Voorbereiden van de insuline-injectie

- De insulinepen en bijbehorende materialen zijn voor strikt individueel gebruik.
- Injecteren in een schone, droge huid. Desinfecteren huid en materialen is niet noodzakelijk.
- Insuline bij voorkeur op kamertemperatuur toedienen.
- Troebele insuline volledig mengen tot het er egaal, wittig uitziet door minstens 10 keer heen en weer te zwenken.
- Bij minder dan 12 IE troebele insuline een nieuwe pen(vulling) gebruiken.
- Vóór elke injectie 2 IE wegsprengen met de pennaal naar boven gericht en dit zo nodig te herhalen totdat insuline uit de pennaal komt.
- Bij een dosis groter dan 50 IE insuline de dosis op splitsen en zo nodig eerder opsplitsen

Voorkeur lichaamsdeel en weefsel

- Insuline in subcutaan weefsel toedienen.
- Bij voorkeur snelwerkende insuline in buik toedienen en langzaam werkende insuline in laterale zijde bovenbeen en/of billen toedienen. Bovenarm is geen aanbevolen injectieplaats.
- Bij bovenstaande aanbevelingen wordt geen onderscheid gemaakt tussen de verschillende soorten insuline.
- Insuline toedienen in onbeschadigde huid.
- Systematisch roteren van injectieplaatsen om huidbeschadiging te voorkomen.
- Minstens jaarlijkse controle huid op huidbeschadiging. Bij aanwezigheid van huidbeschadiging vaker controle en educatie over andere injectieplaatsen, het systematisch roteren, eenmalig gebruik van pennaalden en kans op daling van de insulinebehoefte.

Kenmerken van de pennaalden

- Naaldlengte individueel bepalen per verschillende injectieplaats en in combinatie met injectietechniek. Meestal volstaat ≤ 8 mm pennaal en veelal wenselijk 5/6 mm pennaal voor het subcutaan injecteren van insuline.
- Pennaalden eenmalig gebruiken en direct na de injectie van de insulinepen verwijderen behalve wanneer de dosis insuline gesplitst moet worden in twee of meer porties.
- Voor insulinepenen die vooraf klaargezet moeten worden de gebruiksaanwijzing van de fabrikant raadplegen of advies van de fabrikant hierover inwinnen.

Techniek van injecteren

- Individueel advies over injectietechniek in combinatie met injectieplaats en naaldlengte.
- Voorkeur is loodrecht zonder huidplooi met korte (5/6 mm) pennaal.
- Bij ≥ 8 mm pennaal huidplooi opnemen met duim en wijsvinger van dezelfde hand zonder opnemen van onderliggend spierweefsel. Geen advies over moment van loslaten huidplooi.
- Door kleding injecteren wordt afgeraden.
- Voorkeur patiënt leidend bij snelheid inbrengen pennaal en verwijderen pennaal. Hoek van de ingebrachte pennaal niet veranderen tijdens injecteren.
- De insuline langzaam injecteren.
- Bij voorkeur de pennaal 10 seconden in de huid laten zitten na het toedienen van insuline.
- Huid niet masseren na injectie.

18 Bijlage 8 Opstellen risicoprofiel en risicoschatting CVRM

Voor meer informatie verwijzen wij u naar de [NHG Standaard CVRM](#).

Ten tijde van schrijven van het huidig richtsnoer, bestond het risicoprofiel uit de volgende onderdelen:

Onderdeel	Sub-onderdelen
Anamnese	Leeftijd Geslacht Roken (in pakjaren) Voeding Alcohol (in eenheden/dag) Lichamelijke activiteit
Lichamelijk onderzoek	Systolische bloeddruk BMI Middelomtrek
Aanvullende diagnostiek	Nuchter glucose Lipidenspectrum (TC, HDL, TC/HDL-ratio, LDL, triglyceriden) Serumcreatinine Optioneel 24u ABPM ¹⁴ ECG Polsslag

Na het opstellen van het risicoprofiel wordt voor patiënten zonder HVZ een risicoschatting gemaakt. Het absolute risico op ziekte of sterfte wordt geschat met de risicotabel uit de NHG Standaard CVRM m.b.v. het geslacht, leeftijd, rookstatus, systolische bloeddruk en totaal cholesterol/HDLratio.

Toelichting bij het gebruik van de risicotabel

Het 10-jaarsrisico op *ziekte of sterfte* door HVZ wordt uitgedrukt in een percentage en afgelezen op basis van leeftijd, geslacht, rookstatus en actuele SBD en TC/HDL-ratio. Weergegeven zijn de risico's van 40-, 50-, 55-, 60-, 65 en 70-jarigen. De risico's behorende bij tussenliggende leeftijden kunnen worden verkregen door interpolatie. Bij 70-plussers kan men ervan uitgaan dat hun risico ten minste dat van 70-jarigen bedraagt.

Het risico bij patiënten met DM kan worden geschat door bij de actuele leeftijd van de patiënt 15 jaar op te tellen.

De kleurcodering in de tabel kan worden gebruikt voor het aangeven van het globale risico en de algemene indicaties voor behandeling:

- Groen: 10-jaarsrisico op *ziekte of sterfte* door HVZ < 10% (laag risico). Behandeling met leefstijladvisering is geïndiceerd indien er modificeerbare risicofactoren zijn, zoals DM, hypertensie, hypercholesterolemie, roken, obesitas of weinig lichaamsbeweging. Medicamenteuze behandeling is zelden geïndiceerd.
- Geel: 10-jaarsrisico op ziekte of sterfte door HVZ 10% tot 20% (matig risico). Behandeling met leefstijladvisering is geïndiceerd. Medicamenteuze behandeling wordt alleen geadviseerd bij risicoverhogende factoren in combinatie met een SBD > 140 mmHg of een LDL > 2,5 mmol/l. Afwezigheid van deze risicoverhogende factoren verlaagt juist het risico op HVZ.
- Rood: 10-jaarsrisico op *ziekte of sterfte* door HVZ ≥ 20% (hoog risico). Behandeling met leefstijladvisering is geïndiceerd. Medicamenteuze behandeling is geïndiceerd als de SBD > 140 mmHg of het LDL > 2,5 mmol/l.

¹⁴ Ten tijde van opstellen van dit richtsnoer is 24u ABPM niet gecontracteerd binnen de ketenzorg DM2.