

BIJLAGE BEHANDELING MET INSULINE

ACHTERGROND

Insuline is de meest effectieve manier om de glucosespiegel te verlagen. Overweeg behandeling met insuline als met educatie en een maximaal haalbare of maximaal toegestane dosis van combinatietherapie van metformine en een sulfonylureumderivaat de individuele streefwaarden voor de glykemische instelling niet worden gehaald.^{89,90} Soms kan tijdelijk gebruik van insuline noodzakelijk zijn, bijvoorbeeld bij gebruik van corticosteroiden (zie het document *Beleid bij (tijdelijk) gebruik van corticosteroiden* (als bijlage opgenomen bij deze standaard op www.nhg.org)) of tijdens een koortsende ziekte.

Weeg zowel de start als intensivering van de insulinebehandeling zorgvuldig af. Houd rekening met gewichtstoename (circa 2 tot 4 kg, afhankelijk van de insulinedosering en het voedings- en beweegpatroon van de patiënt) en de kans op hypoglykemieën, die toeneemt met het intensiveren van de insulinetherapie. Er bestaat geen maximale dosering insuline. Het is niet goed te voorspellen hoeveel het HbA_{1c} daalt bij intensivering van de insulinebehandeling. Ook wordt niet altijd een goede diabetesregulering bereikt met hoge doseringen. In dat geval is het niet zinvol om de dosering steeds verder op te hogen, maar kan beter gekozen worden voor een ander insulinerégime (of eventueel het toevoegen van een DPP-4-remmer of GLP-1-receptoragonist, indien niet eerder gebruikt).

INSULINETHERAPIE: RANDVOORWAARDEN EN TAKEN

Insulinetherapie kan in de eerste lijn verantwoord worden toegepast, mits de hulpverleners bekwaam zijn en goede afspraken maken over taakverdeling en samenwerking.

- Huisarts: stelt indicatie, delegeert en superviseert, past insulinedosering aan, doet periodieke controles, is eindverantwoordelijk.
- Diabetesverpleegkundige of praktijkondersteuner: geeft educatie (leefstijladviezen, beleid bij hypo- en hyperglykemie), instructie zelfmeting bloedglucose (maken dagcurven), spuitinstructie (en zelfaanpassing insulinedosering (mits de patiënt daartoe in staat is)), past insulinedosering aan (protocol), doet periodieke controles.
- Diëtist: geeft voedings- en leefstijlvoorlichting passend bij insulinegebruik.
- Kaderhuisarts diabetes: is beschikbaar voor (telefonische) consultatie.
- Internist: is beschikbaar voor (telefonische) consultatie en verwijzing; verwijst terug zodra een zo goed mogelijk behandelingsresultaat is bereikt en de huisarts de ingestelde behandeling en controles kan voortzetten, of volgens ketenzorgafspraken (zie *Consultatie en verwijzing*).
- Apotheker: medicatiebewaking, instructies, bijvoorbeeld over bewaarcondities en houdbaarheid insuline.

In de aanloopfase naar insulinegebruik blijft educatie belangrijk.⁹⁶ Besteed extra aandacht aan kwetsbare groepen, zoals patiënten met een lage opleiding, migranten en patiënten met beperkte gezondheidsvaardigheden. Schakel zo nodig mantelzorgers of wijkverpleegkundigen in.

Belangrijke aandachtspunten zijn:

- leefstijl: voeding, lichaamsbeweging, gewichtsreductie (zie *Niet-medicamenteuze Adviezen*);
- therapietrouw;
- leren meten van de bloedglucosewaarde (zelfcontrole) en maken van glucosedagcurven (zie *Instructie dagcurve bloedglucosewaarden*, als bijlage opgenomen bij deze standaard op www.nhg.org), spuitinstructie;
- het bespreken van belemmeringen om met insuline te starten;⁹⁷
- belang van jaarlijkse controle van de bloedglucosemeters en regelmatige instructie over het gebruik ervan;
- beoordeling fundus: een snelle verbetering van de glucoseregulatie kan tot een initiële toename van retinopathie leiden en, in geval van een ernstige retinopathie, tot glasvochtbloedingen. Daarom gelden de volgende adviezen:
 - bij (mogelijk) langdurig bestaande sterk verhoogde bloedglucosewaarden (HbA_{1c} > 86 mmol/mol)

- moet controle van de fundus plaatsvinden vóór eventuele instelling op insuline (tenzij dit korter dan een jaar geleden gedaan is en er toen geen afwijkingen waren). Overleg bij afwijkingen met de oogarts;
- overleg bij patiënten met een reeds bekende ((pre-)proliferatieve) retinopathie met de behandelend oogarts of behandeling noodzakelijk is vóór eventuele instelling op insuline;
 - bij de overige patiënten (ook in geval van een niet-proliferatieve (achtergronds)retinopathie) moet uiterlijk binnen drie maanden na start van de insulinebehandeling beoordeling van de fundus plaatsvinden (indien dit langer dan een jaar geleden voor het laatst gedaan is).

EENMAAL DAAGS INSULINE (TOEGEVOEGD AAN ORALE BLOEDGLUCOSEVERLAGENDE MIDDELEN)

Handel als volgt:

- Continueer metformine en bij voorkeur ook het sulfonylureumderivaat.^{90,91} Staak het gebruik van een eventuele DPP-4-remmer of GLP-1-receptoragonist.
- Streefwaarde van het nuchtere bloedglucose is 4,5-8 mmol/l.
- Start met 10 E (middel)langwerkende insuline (bij voorkeur NPH-insuline) tussen avondeten en voor het slapengaan.
- Bepaal dagelijks het nuchtere glucose en pas elke twee tot drie dagen de insulinedosering aan, op basis van het volgende schema:
 - nuchtere bloedglucose > 10 mmol/l: verhoog met 4 E;
 - nuchtere bloedglucose 8 - 10 mmol/l: verhoog met 2 tot 4 E;
 - nuchtere bloedglucose 4,5 - 8 mmol/l: continueer dezelfde dosering;
 - nuchtere bloedglucose < 4,5 mmol/l of nachtelijke hypoglykemieën: verlaag met 2 tot 4 E (zie ook *Beleid bij hypoglykemie*).

Overige aandachtspunten zijn:

- Er is geen vaste bovengrens van het aantal eenheden insuline dat per injectie kan worden toegediend. Raadpleeg voor het bepalen van het maximaal toe te dienen volume insuline de bijsluiter van de betreffende insuline. Als de bijsluiter geen maximum vermeldt, kan de maximale dosering van de insulinenep worden aangehouden. Overweeg om bij klachten (pijn, lekkage, huidschade) de insulinedosis te splitsen en op twee plaatsen te injecteren.⁹⁸
- Als een stabiele nuchtere glucosewaarde is bereikt, bepaal dan na drie maanden het HbA_{1c}, en vervolgens, afhankelijk van de stabiliteit van de nuchtere waarden, om de drie maanden de nuchtere glucosewaarde en om de drie tot zes maanden het HbA_{1c}.
- Dagcurven zijn alleen nodig bij een discrepantie tussen de nuchtere waarde en het HbA_{1c} (zie *Streefwaarden bloedglucose en HbA_{1c}* (hoofdstekst)).
- In geval van hypoglykemie: zie *Beleid bij hypoglykemie*.
- Overweeg in geval van erg wisselende glucosewaarden (ondanks een correcte injectietechniek) de NPH-insuline te vervangen door een langwerkend insuline-analoog om te zien of daarmee een voorspelbaarder glucosebeloop optreedt.

INTENSIVERING INSULINETHERAPIE (FACULTATIEF)

Intensivering van de insulinerapie vereist ervaring en is daarom facultatief in de huisartsenpraktijk. Verwijs zo nodig naar de internist.

Als de glykemische instelling onvoldoende blijft, kan men overschakelen 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) (alternatief DPP-4-remmer, GLP-1-receptoragonist, zie *hoofdstekst*).

Bij het maken van een keuze tussen deze twee insulinerregimes, spelen onder andere de volgende factoren een rol: patiëntkenmerken (leefpatroon, vaste werktijden, fysieke activiteit, gezondheidsvaardigheden), de mogelijkheid tot zelfcontrole en zelfaanpassing van de insulinedosering en de motivatie van de patiënt.

Omdat de mixinsulines een combinatie bevatten van snel- en langwerkende insuline, is het regime minder flexibel dan een basaal bolusregime. Maar voor diabetespatiënten met een regelmatig eetpatroon die gebaat zijn bij

een simpeler schema dan een basaal bolusregime kan het een goede keuze zijn.

Indien wordt overgeschakeld op tweemaal daags mixinsuline of een basaal bolusregime, is een – soms aanzienlijke – gewichtstoename te verwachten. Bereid de patiënt hierop voor.

Overweeg om bij aanwezigheid van adequate mantelzorg glucagon voor te schrijven.

TWEEMAAL DAAGS MIXINSULINE

Handel als volgt:

- continueer metformine en staak het sulfonylureumderivaat;
- neem 80% van de totale dagdosis insuline tijdens het eenmaal daagse regime en verdeel deze hoeveelheid in twee delen: geef twee derde van het aantal E vóór het ontbijt en een derde van het aantal E vóór het avondeten;
- pas de dosering aan tot een nuchtere bloedglucose van 4,5-8 mmol/l en postprandiale glucose < 10 mmol/l;
- als er geen acceptabel resultaat wordt behaald, is overstappen op een basaal bolusregime een optie.

BASAAL BOLUSREGIME

Snelwerkend maaltijdinsuline is bedoeld om de postprandiale glucosepieken af te vlakken. Het is niet altijd nodig om bij alle hoofdmaaltijden insuline te geven. Een basaal bolusregime kan betekenen dat naast het (middel)langwerkende insuline voor de nacht (= basaal) bij een, twee of drie hoofdmaaltijden een snelwerkend insuline (= bolus) wordt gegeven. Een geleidelijke aanpak is om eerst alleen een snelwerkend insuline te gebruiken voor de hoogst gemeten piek. Start, indien er geen piek is, voor het ontbijt. Verwijzing naar een diëtist (zeker bij een onregelmatige leefstijl en eetgewoontes) is van belang om een adequate regulatie te bereiken.

Handel als volgt:

- continueer metformine en staak het sulfonylureumderivaat;
- bij overschakeling van eenmaal daags insuline naar een basaal bolusregime: start met 4 E snelwerkend insulineanalogue bij de betreffende maaltijd en verhoog zo nodig stapsgewijs met 2 E. Continueer de (middel)langwerkende insuline in ongewijzigde dosering;
- bij overschakeling van een tweemaal daags schema naar een basaal bolusregime: neem 80% van de totale dagdosis insuline en verdeel deze hoeveelheid in vier delen: driemaal 20% snelwerkende insuline voor de hoofdmaaltijden en 40% (middel-) langwerkende insuline, in één portie voor de nacht;
- pas de dosering aan tot een nuchtere bloedglucose van 4,5-8 mmol/l en postprandiale glucose < 10 mmol/l.

STABIELE FASE (MEERMAAL DAAGS INSULINE)

Als de patiënt de streefwaarden heeft bereikt, kan met minder frequente (zelf)controles worden volstaan. Vaste schema's zijn daarvoor niet te geven.

De frequentie van de controles hangt af van de fysieke activiteit van de patiënt en het aantal ervaren hypoglykemieën.

Ook werkgerelateerde factoren (bijvoorbeeld ploegendienst) kunnen hierop van invloed zijn.

Maak ten minste eenmaal per maand een glucosedagcurve en bepaal het HbA_{1c} om de drie of zes maanden. Als de glykemische regulatie onvoldoende blijft, is consultatie van kaderhuisarts diabetes of internist of verwijzing naar een internist geïndiceerd (zie *Consultatie en verwijzing* (hoofdttekst)).

BELEID BIJ HYPOGLYKEMIE TIJDENS INSULINEBEHANDELING

Handel als volgt bij hypoglykemieën (bij voorkeur gedocumenteerd):

- Voor het beleid bij een hypoglykemie in de acute fase, zie de paragraaf *Beleid bij hypo- en hyperglykemie in de acute fase* (hoofdttekst), de Behandelrichtlijn Geneesmiddelen en zuurstof in spoedeisende situaties en de beslisboom hypoglykemie (als bijlage opgenomen bij deze standaard op www.nhg.org).
- Probeer de oorzaak te achterhalen (gewijzigd inspannings- of eetpatroon, gewichtsverlies: injectietechniek (te diep spuiten, niet zwenken voor toediening (NPH-insuline)), lipodystrofie bij de injectieplaatsen, doseringsfouten, overmatig alcoholgebruik) en corrigeer deze om herhaling te voorkomen.
- Bij gecombineerd gebruik van insuline met een sulfonylureumderivaat: verlaag de dosering van het sulfonylureumderivaat. Vervang glibenclamide en glimepiride door gliclazide.

- Staak het sulfonylureumderivaat bij onvoldoende effect van deze maatregelen.
- Pas zo nodig de insulinedosering aan. Bij geobjectiveerde nachtelijke hypoglykemieën geldt als vuistregel dat de bloedglucose voor de nacht niet < 8 mmol/l mag zijn.
- Overweeg bij personen met nachtelijke hypoglykemieën bij wie bovenstaande maatregelen onvoldoende effect hebben, de NPH-insuline te vervangen door een langwerkend insulineanaloo (insuline glargine 100 E/ml, insuline detemir. Insuline degludec en insuline glargine 300 E/ml worden niet aanbevolen).^{92,94,95)}
- Overweeg om bij recidiverende, ernstige hypoglykemieën én aanwezigheid van adequate mantelzorg glucagon voor te schrijven.