

Module SGLT2-remmers/SGLT-2 inhibitors

Leeswijzer

Onderstaande tekst wordt na het doorlopen van de commentaar- en autorisatiefase opgenomen in de FMS Richtlijndatabase (<https://richtlijndatabase.nl/>) en verwerkt in de NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (richtlijnen.nhg.org). Specifieke bijlagen zijn terug te vinden aan het einde van elk hoofdstuk; aanvullende bijlagen zijn opgenomen aan het einde van de richtlijn (zie inhoudsopgave bij de richtlijn). Om internationale uitwisseling te bevorderen is de literatuuranalyse bij de huidige module in het Engels opgesteld.

Uitgangsvraag/clinical question

Wat is de optimale medicamenteuze behandeling van volwassen personen met DM type 2 en een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten: toevoeging van een SGLT2-remmer?

What is the optimal pharmacotherapy of adults with diabetes mellitus type 2 and a very high risk of cardiovascular disease: supplementation of a SGLT-2 inhibitor?

For PICO see table 1.

Inleiding (achtergrond)

Het primaire doel van de behandeling van DM type 2 is het voorkomen van complicaties, zoals hart- en vaatziekten, nierfalen, blindheid en amputaties, met als resultaat een verbeterde kwaliteit van, en indien mogelijk, langer leven. Recente cardiovasculaire veiligheidsstudies geven aan dat glucoseverlaging met SGLT2-remmers en GLP1 receptoragonisten mogelijk voordelen bieden in het voorkomen van deze complicaties bij mensen met DM type 2 en een zeer hoog risico volgens de CVRM-richtlijn (NHG/NIV/NVvC, 2019). De uitgangsvraag richt zich dan ook op de waarde van SGLT2-remmers in de medicamenteuze behandeling van zeerhoogrisicopatiënten met DM type 2 (tabel 1).

Introduction (background)

The primary treatment goal for diabetes mellitus type 2 is prevention of complications such as cardiovascular disease, kidney failure, blindness and amputations, resulting in a better quality of life, and if possible, longer life. Recent cardiovascular safety studies have suggested that SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists may prevent complications in people with Diabetes mellitus type 2 having a high to very high risk of cardiovascular disease. The clinical question therefore focusses on the added value of SGLT-2 inhibitors in the pharmacotherapy of individuals with Diabetes mellitus type 2 who are at very high risk of cardiovascular disease (table 1).

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What is the optimal pharmacotherapy of adults with Diabetes mellitus type 2 and a very high risk of cardiovascular disease: supplementation of a SGLT-2 inhibitor?

Table 1. PICO

Patients	Adult patients (18 years and older) with diabetes mellitus type 2 and very high cardiovascular risk according to the CVRM guideline (NHG/NIV/NVvC, 2019).*
Intervention	SGLT-2 inhibitor (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin) monotherapy or added to metformin and/or any other combination of glucose-lowering medication.
Control	Standard of care (irrespective of background therapy) + placebo.
Outcomes	Crucial outcomes: total mortality, cardiovascular mortality, non-fatal MI, non-fatal stroke, hospitalization for heart failure (as a marker for serious heart

failure), MACE, endstage kidney failure (eGFR < 15 ml/min/1,73 m² or start or renal replacement therapy), acute kidney failure (sudden loss of kidney function requiring hospitalisation), composite renal outcome (and individual components: 40% reduction in eGFR relative to baseline, endstage kidney failure or death as a result of kidney failure).

Important outcomes: side-effects of medication (bone fractures, urinary tract infections, genital infections, ketoacidosis, amputations, Fournier's syndrome).

* Individuals with diabetes mellitus type 2 and overt cardiovascular disease; i.e. acute coronary syndrome, angina pectoris, coronary revascularisation, TIA or stroke, aorto-iliofemoral atherosclerosis, aorto-aneurysm, claudicatio intermittens or peripheral revascularisation; also atherosclerotic stenosis or ischemia based on imaging. In addition, individuals with diabetes mellitus type 2 and organ damage, e.g. chronic kidney damage, or in combination with an important risk factor such as smoking (despite smoking cessation advice), or serious hypercholesterolemia (TC > 8 mmol/l despite maximally attainable therapy) or serious hypertension (≥ 180 mmHg despite maximally attainable therapy). Chronic kidney disease: eGFR < 30 ml/min/1,73 m²; eGFR 30-59 ml/min/1,73 m² met ACR > 3 mg/mmol; or eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² with ACR > 30 mg/mmol. ACR: albumin/creatinine ratio. The definition of individuals with Diabetes mellitus type 2 and CKD considered at very high cardiovascular risk in which SGLT-2-inhibitors should be considered is slightly modified as compared to the definitions used in the CVRM guideline (NHG/NIV/NVvC, 2019) and Diabetic nephropathy guideline (NIV, 2020).

Relevant outcome measures

The guideline development group considered the following outcome measures as critical outcome measures for decision making: total mortality, cardiovascular mortality, non-fatal MI, non-fatal stroke, hospitalization for heart failure (as a marker for serious heart failure), MACE (Major Adverse Cardiovascular Events), endstage kidney failure (eGFR < 15 ml/min/1,73 m² or start or renal replacement therapy), acute kidney failure (sudden loss of kidney function requiring hospitalisation), and a composite renal outcome (and individual components: 40% reduction in eGFR relative to baseline, endstage kidney failure or death as a result of kidney failure). Side-effects of medication (bone fractures, urinary tract infections, genital infections, ketoacidosis, amputations, Fournier's syndrome) were considered important (but not critical) outcome measures for decision making. A priori, the working group did not further define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The guideline development group considered a time horizon of five years and a number needed to treat (NNT) of 30 as an adequate threshold for clinical decision making for a composite outcome of all cardiovascular and renal endpoints together, because patients at high or very high cardiovascular risk may suffer any of the cardiovascular and renal endpoints during follow-up. These numbers needed to treat correspond to the thresholds used for broadly accepted treatments such as treatments with antihypertensive or cholesterol-lowering drugs, or treatment with anticoagulants after a stroke. For judgements on individual outcomes (such as total mortality, MI, stroke, heart failure and endstage kidney failure) the guideline development group considered a five-year number needed to treat of 100 as an adequate threshold. This threshold was mainly used to judge the GRADE domain imprecision per outcome measure. Importantly, the NNT 100 threshold for individual outcomes was not used in the overall judgement to determine whether a SGLT2-inhibitor should be recommended or not. For serious side-effects and complications such as ketoacidosis and amputations a five-year NNT (number needed to treat for an additional harmful outcome) of 1000 was used as a threshold because these outcomes are potential harms, instead of potential benefits, of a treatment with SGLT-2 inhibitors. For judgements on less serious side-effects such as urinary tract infections and genital infections a five-year NNT of 100 was used.

Search and select (methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2015 until May 2020. The detailed search strategy is depicted in the Annex (Totstandkoming)/ (Verantwoording). In the early stages of searching and selecting literature, the guideline development group became aware of an elaborate network meta-analysis and guideline initiative addressing the exact same clinical question. The systematic review and network meta-analysis (Palmer, 2021) covers the research literature up to 11 August 2020.

Results (search)

One systematic review (Palmer, 2021) was included in the analysis of the literature. For patient and study characteristics and results, and risk of bias assessment of the individual studies included in the systematic review we refer to the aforementioned publication. Risk of bias was determined using the Cochrane tool for assessing risk of bias in randomised trials (Siemieniuk, 2016). The assessment of the risk of bias of the systematic review is summarized in the risk of bias table. The systematic review is of high quality (see risk of bias table in the Annex).

Summary of literature

Description of studies

Palmer (2021) evaluated SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in adult patients with Diabetes mellitus type 2 at varying cardiovascular and renal risk. The protocol for this systematic review was registered with PROSPERO (CRD42019153180). The literature search was conducted in Medline, Embase, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials from March 2016 to 11 August 2020 (for search strategy, see Palmer, 2021). The search from a previous network meta-analysis (Palmer, 2016) provided records from database inception to March 2016. Thus, the systematic review covered the literature from database inception up to 11 August 2020. Studies were screened independently by two reviewers (for PRISMA flow diagram, see Palmer, 2021): 764 trials including 421 346 patients proved eligible. Three hundred and seven (40%) of 764 trials were at low risk of bias in random sequence generation and 529 (69%) were at low risk of bias in allocation concealment (see Palmer, 2021). Four hundred and sixty two trials (60%) reported blinding for participants and investigators, and 105 trials (14%) reported blinding for outcome assessment. Three hundred and twenty eight trials (43%) were at low risk of attrition bias and 355 trials (46.5%) were at low risk of bias from selective outcome reporting.

Parallel group randomised controlled trials were eligible if they compared SGLT-2 inhibitors or GLP-1 receptor agonists with one another or with other glucose lowering treatments, placebo, or standard care in adults with Diabetes mellitus type 2. Only studies reporting outcomes at 24 weeks or longer were included. Using definitions of outcomes specified in individual randomised controlled trials, the review examined all patient-important outcomes as defined by the guideline panel (see Palmer, 2021; Li, 2021), regardless of whether evidence was available in the eligible trials: all-cause mortality, cardiovascular mortality, non-fatal myocardial infarction, nonfatal stroke, kidney failure, admission to hospital for heart failure, severe hypoglycaemia, blindness, eye disease requiring intervention, health related quality of life, change in body weight, amputation, neuropathic pain, diabetic ketoacidosis, serious hyperglycaemia, genital infection, Fournier gangrene, severe gastrointestinal events, pancreatic cancer, and pancreatitis. HbA1c was also included in the review because it is prioritised by some decision makers. Thus, the systematic review (Palmer, 2021) covers all outcomes prioritised by the current guideline development group (see the section Search and select).

Palmer (2021) performed a frequentist random effects network meta-analysis and used GRADE to assess evidence certainty. The network compares 11 glucose lowering drugs, placebo, or standard care (for network plot see Fig. 1). The median trial mean age was 57.1 years, and the median proportion of men was 56%. At baseline, the median trial mean HbA1c was 8.1% (65 mmol/mol) and BMI was 30.1.

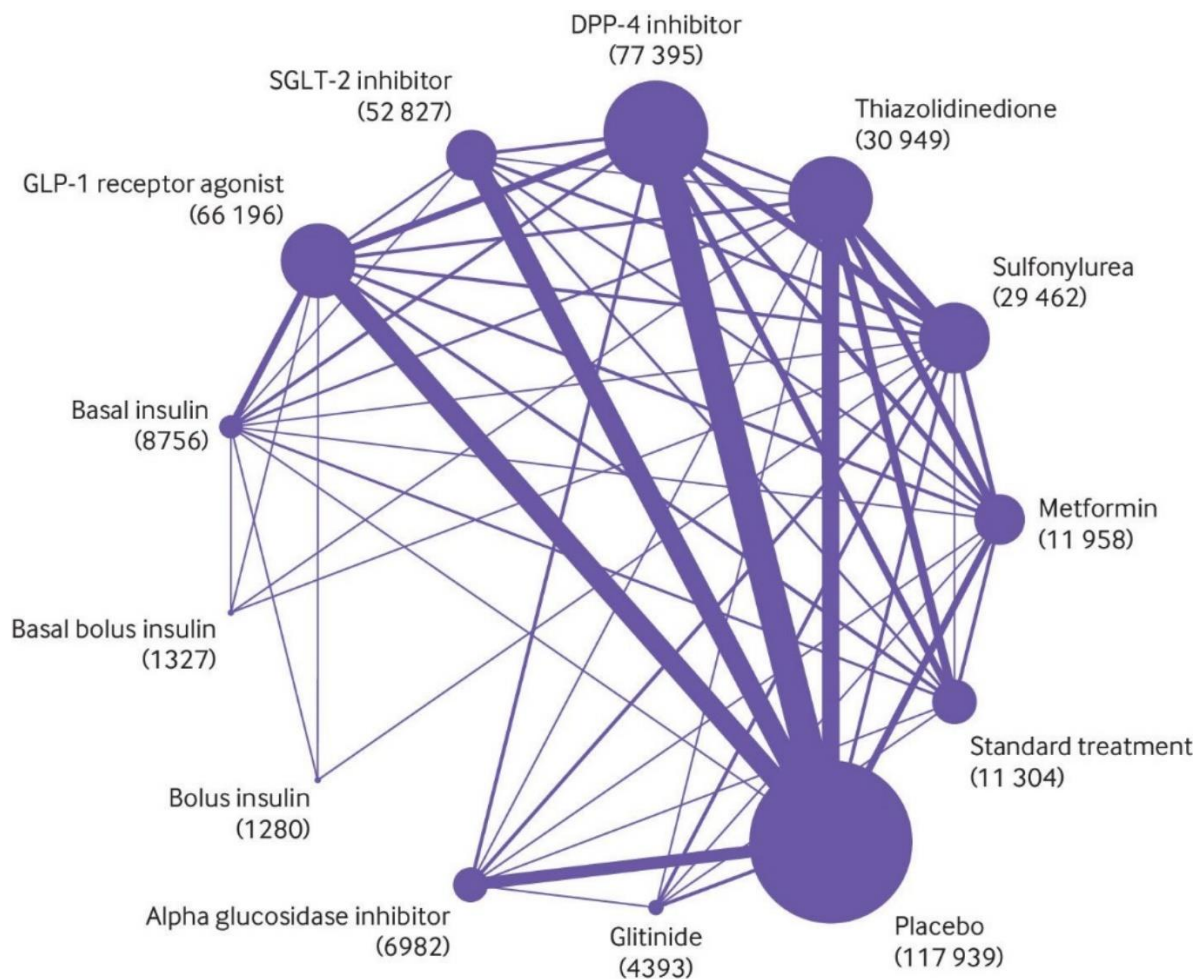


Figure. 1 Network plot of trials evaluating glucose lowering treatments for Diabetes mellitus type 2 (reproduced from Palmer, 2021). The size of each circle is proportional to the number of randomly assigned participants in the treatment comparisons (sample size shown in brackets). Line widths are proportional to the number of trials comparing the corresponding pair of treatments.

A network meta-analysis was performed for each relevant outcome. Subsequently, the estimates of relative effect (odds ratios) were combined with baseline risks representing the five risk categories to estimate absolute effects of treatment on cardiovascular and kidney outcomes in these categories of patients. These baseline risk estimates were based on several sources of evidence, including cohort studies, risk prediction equations, or the placebo arm in available trials. Most baseline risk estimates were based on the risk prediction model RECODE. Results included estimated absolute effects of treatment per 1000 patients treated for five years for patients at very low risk (no cardiovascular risk factors), low risk (three or more cardiovascular risk factors), moderate risk (cardiovascular disease), high risk (chronic kidney disease), and very high risk (cardiovascular disease and kidney disease). Chronic kidney disease was defined as an estimated glomerular filtration rate 45-75 mL/min/1.73 m² with albuminuria > 300 mg/g (ACR 30 mg/mmol), or estimated glomerular filtration rate 15-45 mL/min/1.73 m². Only the moderate, high and very high risk patients are relevant to the current guideline module, and therefore only results obtained for these three risk categories are summarized below. Moreover, only the results obtained for the outcomes prioritised by the guideline development group will be reported (for additional outcomes see Palmer, 2021).

Results (effects of interventions)

All results refer to the addition of SGLT-2 inhibitors to existing diabetes treatment. The authors developed evidence summaries and decision aids in MAGICapp, including an interactive decision support tool for multiple treatment choices (<https://magicevidence.org/match-it/200820dist/#!/>).

The summary of findings tables below provides an overview of the relative and absolute effect estimates per risk category, together with a GRADE assessment of the certainty of the evidence. Most GRADE assessments are taken from Palmer (2021), in some instances the certainty of the evidence was (further) downgraded if an effect estimate overlapped with the decision threshold defined by the guideline development group (see the section Relevant outcome measures, earlier in the text). Note that a five year NNT 100 threshold (for potential benefits and mild side-effects) translates to a difference of 10 events per 1000 patients. A threshold at five year NNT 1000 (for serious harms) corresponds to a difference of 1 event per 1000 patients.

Table 2. Adults with Diabetes mellitus type 2 and established CVD (but no CKD)

Intervention: Sodium-Glucose Transport Protein 2 (SGLT-2) inhibitors

Comparator: Standard care

Comparator: Standard care					
Outcome Timeframe 5 yrs	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence	Plain text summary
		Standard care	SGLT2 inhibitors		
Potential benefits					
All-cause mortality	Odds Ratio 0.85 (CI 95% 0.79 - 0.92) Based on data from 282,704 patients in 225 studies.	120 per 1000	102 per 1000	High	SGLT2 inhibitors reduce the risk of death compared with standard care.
		Difference: 18 fewer per 1000 (CI 95% 25 fewer - 10 fewer)			
Cardiovascular mortality	Odds Ratio 0.84 (CI 95% 0.76 - 0.92) Based on data from 222,944 patients in 128 studies.	79 per 1000	67 per 1000	Moderate Due to serious imprecision	SGLT2 inhibitors probably reduce the risk of cardiovascular death compared with standard care.
		Difference: 12 fewer per 1000 (CI 95% 18 fewer - 6 fewer)			
Nonfatal myocardial infarction	Odds Ratio 0.87 (CI 95% 0.79 - 0.97) Based on data from 262,168 patients in 199 studies.	108 per 1000	95 per 1000	Moderate Due to serious imprecision	SGLT2 inhibitors probably reduce the risk of nonfatal myocardial infarction compared with standard care.
		Difference: 13 fewer per 1000 (CI 95% 21 fewer - 3 fewer)			
Nonfatal stroke	Odds Ratio 1.01 (CI 95% 0.89 - 1.14) Based on data from 257,767 patients in 171 studies.	108 per 1000	109 per 1000	Low Due to very serious imprecision	SGLT2 inhibitors may have little or no impact on the risk of nonfatal stroke compared with standard care.
		Difference: 1 more per 1000 (CI 95% 11 fewer - 13 more)			
End-stage kidney disease	Odds Ratio 0.71 (CI 95% 0.57 - 0.89)	20 per 1000	14 per 1000	High	There is no important difference in the risk of end- stage kidney disease between SGLT2 inhibitors and standard care.
		Difference: 6 fewer per 1000 (CI 95% 9 fewer - 2 fewer)			

Hospital admission for heart failure	Odds Ratio 0.7 (CI 95% 0.63 - 0.77) Based on data from 229,615 patients in 141 studies.	80 per 1000	57 per 1000	High	SGLT2 inhibitors reduce the risk of hospital admission for heart failure compared with standard care.
Difference: 23 fewer per 1000 (CI 95% 28 fewer - 17 fewer)					
Potential harms					
Diabetic ketoacidosis	Odds Ratio 1.04 (CI 95% 0.61 - 1.78) Based on data from 98,634 patients in 26 studies.	2 per 1000	2 per 1000	Moderate Due to serious imprecision	There probably is no important difference in the risk of diabetic ketoacidosis between SGLT2 inhibitors and standard care.
Difference: 0 fewer per 1000 (CI 95% 1 fewer - 2 more)					
Genital infection	Odds Ratio 3.5 (CI 95% 3.01 - 4.07) Based on data from 80,771 patients in 78 studies.	73 per 1000	216 per 1000	High	SGLT2 inhibitors increase the risk of genital infection compared with standard care.
Difference: 143 more per 1000 (CI 95% 119 more – 170 more)					
Amputation	Odds Ration 1.14 (CI 95% 0.96, 1.35)	45 per 1000	50 per 1000	Low Due to very serious imprecision	SGLT2 inhibitor therapy may increase the risk of amputation compared with standard care.
Difference: 6 more per 1000 (CI 95% 2 fewer to 16 more)					

Table 3. Adults with Diabetes mellitus type 2 and chronic kidney disease (but no CVD)

Intervention: Sodium-Glucose Transport Protein 2 (SGLT2) inhibitors

Comparator: Standard care

Comparator: Standard care					
Outcome Timeframe 5 yrs	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence	Plain text summary
		Standard care	SGLT2 inhibitors		
Potential benefits					
All-cause mortality	Odds Ratio 0.85 (CI 95% 0.79 - 0.92) Based on data from 282,704 patients in 225 studies.	170 per 1000	144 per 1000	High	SGLT2 inhibitors reduce the risk of death compared with standard care.
		Difference: 26 fewer per 1000 (CI 95% 36 fewer - 14 fewer)			
Cardiovascular mortality	Odds Ratio 0.84 (CI 95% 0.76 - 0.92) Based on data from 222,944 patients in 128 studies.	112 per 1000	96 per 1000	Moderate Due to serious imprecision	SGLT2 inhibitors probably reduce the risk of cardiovascular death compared with standard care.
		Difference: 16 fewer per 1000 (CI 95% 25 fewer - 8 fewer)			
Nonfatal myocardial infarction	Odds Ratio 0.87 (CI 95% 0.79 - 0.97) Based on data from 262,168 patients in 199 studies.	120 per 1000	106 per 1000	Moderate Due to serious imprecision	SGLT2 inhibitors probably reduce the risk of nonfatal myocardial infarction compared with standard care.
		Difference: 14 fewer per 1000 (CI 95% 23 fewer - 3 fewer)			

Nonfatal stroke	Odds Ratio 1.01 (CI 95% 0.89 - 1.14) Based on data from 257,767 patients in 171 studies.	120 per 1000	121 per 1000	Low Due to serious imprecision	SGLT2 inhibitors may have little or no impact on the risk of nonfatal stroke compared to standard care.
		Difference: 1 more per 1000 (CI 95% 12 fewer - 15 more)			
End-stage kidney disease	Odds Ratio 0.71 (CI 95% 0.57 - 0.89) Based on data from 79,896 patients in 31 studies.	92 per 1000	67 per 1000	Moderate Due to serious imprecision	SGLT2 inhibitors probably reduce the risk of end-stage kidney disease compared with standard care.
		Difference: 25 fewer per 1000 (CI 95% 37 fewer - 9 fewer)			
Hospital admission for heart failure	Odds Ratio 0.7 (CI 95% 0.63 - 0.77) Based on data from 229,615 patients in 141 studies.	105 per 1000	76 per 1000	High	SGLT2 inhibitors reduce the risk of hospital admission for heart failure compared with standard care.
		Difference: 29 fewer per 1000 (CI 95% 36 fewer - 22 fewer)			
Potential harms					
Diabetic ketoacidosis	Odds Ratio 1.04 (CI 95% 0.61 - 1.78) Based on data from 98,634 patients in 26 studies.	2 per 1000	2 per 1000	Moderate Due to serious imprecision	There probably is no important difference in the risk of diabetic ketoacidosis between SGLT2 inhibitors and standard care.
		Difference: 0 fewer per 1000 (CI 95% 1 fewer - 2 more)			
Genital infection	Odds Ratio 3.5 (CI 95% 3.01 - 4.07) Based on data from 80,771 patients in 78 studies.	73 per 1000	216 per 1000	High	SGLT2 inhibitors increase the risk of genital infection compared with standard care.
		Difference: 143 more per 1000 (CI 95% 119 more - 170 more)			
Amputation	Odds Ration 1.14 (CI 95% 0.96, 1.35)	55 per 1000	61 per 1000	Low Due to very serious imprecision	SGLT2 inhibitor therapy may increase the risk of amputation compared to standard care.
		Difference: 8 more per 1000 (CI 95% 2 fewer to 19 more)			

Table 4. Adults with Diabetes mellitus type 2 and CVD and CKD
Intervention: Sodium-Glucose Transport Protein 2 (SGLT2) inhibitors
Comparator: Standard care

Comparator: Standard care					
Outcome Timeframe 5 yrs	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence	Plain text summary
		Standard care	SGLT2 inhibitors		
Potential benefits					
All-cause mortality	Odds Ratio 0.85 (CI 95% 0.79 – 0.92) Based on data from 282,704 patients in 225 studies.	265 per 1000	225 per 1000	High	SGLT2 inhibitors reduce the risk of death compared with standard care.
		Difference: 40 fewer per 1000 (CI 95% 56 fewer - 21 fewer)			

Cardiovascular mortality	Odds Ratio 0.84 (CI 95% 0.76 - 0.92) Based on data from 222,944 patients in 128 studies.	175 per 1000	151 per 1000	High	SGLT2 inhibitors reduce the risk of cardiovascular death compared with standard care.
		Difference: 24 fewer per 1000 (CI 95% 36 fewer - 12 fewer)			
Nonfatal myocardial infarction	Odds Ratio 0.87 (CI 95% 0.79 - 0.97) Based on data from 262,168 patients in 199 studies.	190 per 1000	169 per 1000	Moderate Due to serious imprecision	SGLT2 inhibitors probably reduce the risk of nonfatal myocardial infarction compared with standard care.
		Difference: 21 fewer per 1000 (CI 95% 34 fewer - 5 fewer)			
Nonfatal stroke	Odds Ratio 1.01 (CI 95% 0.89 - 1.14) Based on data from 257,767 patients in 171 studies.	190 per 1000	192 per 1000	Low Due to very serious imprecision	SGLT2 inhibitors may have little or no impact on the risk of nonfatal stroke compared with standard care.
		Difference: 2 more per 1000 (CI 95% 17 fewer - 21 more)			
End-stage kidney disease	Odds Ratio 0.71 (CI 95% 0.57 - 0.89) Based on data from 79,896 patients in 31 studies.	148 per 1000	110 per 1000	High	SGLT2 inhibitors reduce the risk of end-stage kidney disease compared with standard care.
		Difference: 38 fewer per 1000 (CI 95% 58 fewer - 14 fewer)			
Hospital admission for heart failure	Odds Ratio 0.7 (CI 95% 0.63 - 0.77) Based on data from 229,615 patients in 141 studies.	235 per 1000	177 per 1000	High	SGLT2 inhibitors reduce the risk of hospital admission for heart failure compared with standard care.
		Difference: 58 fewer per 1000 (CI 95% 73 fewer - 44 fewer)			
Potential harms					
Diabetic ketoacidosis	Odds Ratio 1.04 (CI 95% 0.61 - 1.78) Based on data from 98,634 patients in 26 studies.	2 per 1000	2 per 1000	Moderate Due to serious imprecision	There probably is no important difference in the risk of diabetic ketoacidosis between SGLT2 inhibitors and standard care.
		Difference: 0 fewer per 1000 (CI 95% 1 fewer - 2 more)			
Genital infection	Odds Ratio 3.5 (CI 95% 3.01 - 4.07) Based on data from 80,771 patients in 78 studies.	73 per 1000	216 per 1000	High	SGLT2 inhibitors increase the risk of genital infection compared with standard care.
		Difference: 143 more per 1000 (CI 95% 119 more - 170 more)			
Amputation	Odds Ratio 1.14 (CI 95% 0.96,	94 per 1000	104 per 1000	Low	SGLT2 inhibitors may

	1.35)	Difference: 13 more per 1000 (CI 95% 4 fewer to 23 more)	Due to very serious imprecision	increase the risk of amputation compared to standard care.
--	-------	---	---------------------------------	---

Level of evidence of the literature

The level (certainty) of evidence of the literature was assessed per outcome, using the GRADE methodology (see Tables 2-4). The evidence came from RCTs and therefore started at HIGH certainty. The level of evidence was downgraded to MODERATE, LOW or VERY LOW certainty, in case of risk of bias, inconsistency, indirectness, imprecision, or publication bias. Most GRADE assessments were reproduced from Palmer (2021), in some instances the certainty of the evidence was (further) downgraded if an effect estimate overlapped with the decision threshold defined by the guideline development group.

Conclusions

See table 2-4 for summary of findings. Plain text conclusion are reproduced below.

Risk category: **Adults with Diabetes mellitus type 2 and established CVD (but no CKD)**

High GRADE	SGLT2 inhibitors reduce the risk of death compared with standard care. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
Moderate GRADE	SGLT2 inhibitors probably reduce the risk of cardiovascular death compared with standard care. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
Moderate GRADE	SGLT2 inhibitors probably reduce the risk of nonfatal myocardial infarction compared with standard care. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
Low GRADE	SGLT2 inhibitors may have little or no impact on the risk of nonfatal stroke compared with standard care. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
High GRADE	There is no important difference in risk of end-stage kidney disease between SGLT2 inhibitors and standard care. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
High GRADE	SGLT2 inhibitors reduce the risk of hospital admission for heart failure compared with standard care. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
Moderate GRADE	There probably is no important difference in risk of diabetic ketoacidosis between SGLT2 inhibitors and standard care. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
High GRADE	SGLT2 inhibitors increase the risk of genital infection compared with standard care. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
No GRADE	We are uncertain of the effects of SGLT2 inhibitors on MACE, acute kidney failure (sudden loss of kidney function requiring hospitalization) and

	composite renal outcome (40% reduction in eGFR relative to baseline, endstage kidney failure or death as a result of kidney failure) compared with standard care. These endpoints were not reported. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
--	---

Low GRADE	SGLT2 inhibitor therapy may increase the risk of amputation compared with standard care. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
------------------	---

Risk category: **Adults with Diabetes mellitus type 2 and chronic kidney disease (but no CVD)**

High GRADE	SGLT2 inhibitors reduce the risk of death compared with standard care. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
-------------------	---

Moderate GRADE	SGLT2 inhibitors probably reduce the risk of cardiovascular death compared with standard care. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
-----------------------	---

Moderate GRADE	SGLT2 inhibitors probably reduce the risk of nonfatal myocardial infarction compared with standard care. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
-----------------------	---

Low GRADE	SGLT2 inhibitors may have little or no impact on the risk of nonfatal stroke compared with standard care. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
------------------	--

Moderate GRADE	SGLT2 inhibitors probably reduce the risk of end-stage kidney disease compared with standard care. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
-----------------------	---

High GRADE	SGLT2 inhibitors reduce the risk of hospital admission for heart failure compared with standard care. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
-------------------	--

Moderate GRADE	There probably is no important difference in risk of diabetic ketoacidosis between SGLT2 inhibitors and standard care. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
-----------------------	---

High GRADE	SGLT2 inhibitors increase the risk of genital infection compared with standard care. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
-------------------	---

No GRADE	We are uncertain of the effects of SGLT2 inhibitors on MACE, acute kidney failure (sudden loss of kidney function requiring hospitalization) and composite renal outcome (40% reduction in eGFR relative to baseline, endstage kidney failure or death as a result of kidney failure) compared with standard care. These endpoints were not reported. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
-----------------	---

Low GRADE	SGLT2 inhibitor therapy may increase the risk of amputation compared with standard care. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
------------------	---

Risk category: **Adults with Diabetes mellitus type 2 and CVD and CKD**

High GRADE	SGLT2 inhibitors reduce the risk of death compared with standard care. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
-------------------	---

Moderate GRADE	SGLT2 inhibitors probably reduce the risk of cardiovascular death compared with standard care. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
-----------------------	---

Moderate GRADE	SGLT2 inhibitors probably reduce the risk of nonfatal myocardial infarction compared with standard care. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
-----------------------	---

Low GRADE	SGLT2 inhibitors may have little or no impact on the risk of nonfatal stroke compared with standard care. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
------------------	--

High GRADE	SGLT2 inhibitors reduce the risk of end-stage kidney disease compared with standard care. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
-------------------	--

High GRADE	SGLT2 inhibitors reduce the risk of hospital admission for heart failure compared with standard care. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
-------------------	--

Moderate GRADE	There probably is no important difference in risk of diabetic ketoacidosis between SGLT2 inhibitors and standard care. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
-----------------------	---

High GRADE	SGLT2 inhibitors increase the risk of genital infection compared with standard care. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
-------------------	---

No GRADE	We are uncertain of the effects of SGLT2 inhibitors on MACE, acute kidney failure (sudden loss of kidney function requiring hospitalization) and composite renal outcome (40% reduction in eGFR relative to baseline, endstage kidney failure or death as a result of kidney failure) compared with standard care. These endpoints were not reported. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
-----------------	---

Low GRADE	SGLT2 inhibitor therapy may increase the risk of amputation compared with standard care. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
------------------	---

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

De literatuuranalyse is gebaseerd op de recente systematische review en netwerk meta-analyse van Palmer (2021). De systematische review van Palmer (2021) is uitgevoerd door een internationaal consortium en vormt de basis van de (MAGICapp) richtlijn 'Risk-based treatment with SGLT2 inhibitors or GLP-1 receptor agonists for adults with type 2 diabetes' (Li, 2021). In het kader van de bewuste richtlijn zijn 2 systematische reviews uitgevoerd naar de waarden en voorkeuren van personen met DM type 2 (González-González, 2021) en naar predictiemodellen voor cardiovasculaire en renale uitkomsten bij personen met DM type 2 (Buchan, 2021). Deze publicaties vormen de basis voor de huidige richtlijn en zijn aangevuld met argumenten en overwegingen van de richtlijnwerkgroep.

Voor- en nadelen

Palmer (2021) onderscheidt een vijftal risicogroepen waarvan er 3 relevant zijn voor de huidige richtlijnmodule, die specifiek gericht is op personen met DM type 2 en een zeer hoog risico volgens de CVRM-richtlijn (NHG/NIV/NVvC, 2019). De absolute effecten van behandeling zijn berekend door de relatieve effecten uit de netwerk meta-analyse te combineren met het geschatte baseline risico in elke risicogroep. Palmer (2021) baseert zich bij de schatting van het baselinerisico met name op het predictiemodel RECODE (<https://sanjaybasu.shinyapps.io/recode>). Dit risicomodel is alleen gevalideerd voor de VS. Een schatting van de baselinerisico's voor cardiovasculaire en renale eindpunten in de Nederlandse situatie geeft echter aan dat de baselinerisico's die Palmer hanteert ook een goed uitgangspunt zijn voor de Nederlandse situatie (zie voor verdere toelichting de 'Overwegingen' in de module 'Stappenplan zeerhoogrisicopatiënten').

De resultaten (zie 'Samenvatting literatuur') kunnen als volgt worden samengevat:

Bij personen met DM type 2 en eerder bewezen hart- en vaatziekten leidt toevoeging van een SGLT2-remmer aan de standaardzorg gedurende 5 jaar tot een afname in totale sterfte (18 minder per 1000 personen), sterfte door hart- en vaatziekten (12 minder per 1000 personen), niet-fatale hartinfarcten (13 minder per 1000 personen), eindstadium nierfalen (6 minder per 1000 personen), en ziekenhuisopnames voor hartfalen (23 minder per 1000 personen), met weinig tot geen effect op het risico op een niet-fatale beroerte of diabetische ketoacidose. Behandeling met een SGLT2-remmer verhoogt het risico op (mycotische) genitale infecties (143 meer per 1000 personen) en verhoogt mogelijk het risico op amputaties (6 meer per 1000 personen; onzekere effectschatting).

Bij personen met DM type 2 en chronische nierschade (gedefinieerd als eGFR 45-75 ml/min/1,73 m² met ACR > 30 mg/mmol of eGFR 15-45 ml/min/1,73 m²) leidt toevoeging van een SGLT2-remmer aan de standaardzorg tot een afname in totale sterfte (26 minder per 1000 personen), sterfte door hart- en vaatziekten (16 minder per 1000 personen), niet-fatale hartinfarcten (14 minder per 1000 personen), eindstadium nierfalen (25 minder per 1000 personen), en ziekenhuisopnames voor hartfalen (29 minder per 1000 personen), met weinig tot geen effect op het risico op een niet-fatale beroerte of diabetische ketoacidose. Behandeling met een SGLT2-remmer verhoogt het risico op (mycotische) genitale infecties (143 meer per 1000 personen) en verhoogt mogelijk het risico op amputaties (8 meer per 1000 personen; onzekere effectschatting).

Bij personen met DM type 2 en een combinatie van eerder bewezen hart- en vaatziekten en chronische nierschade (gedefinieerd als eGFR 45-75 ml/min/1,73 m² met ACR > 30 mg/mmol of eGFR 15-45 ml/min/1,73 m²) leidt toevoeging van een SGLT2-remmer aan de standaardzorg tot een afname in totale sterfte (40 minder per 1000 personen), sterfte door hart- en vaatziekten (24 minder per 1000 personen), niet-fatale hartinfarcten (21 minder per 1000 personen), eindstadium nierfalen (38 minder per 1000 personen), en ziekenhuisopnames voor hartfalen (58 minder per 1000 personen), met weinig tot geen effect op het risico op een niet-fatale beroerte of diabetische ketoacidose. Behandeling met een SGLT2-remmer verhoogt het risico op (mycotische) genitale

infecties (143 meer per 1000 personen) en verhoogt mogelijk het risico op amputaties (13 meer per 1000 personen; onzekere effectschatting).

De winst van behandeling is weergegeven voor de afzonderlijke uitkomstmaten. Omdat patiënten met een hoog tot zeer risico op (recidief) hart- en vaatziekten kans hebben op meerdere uitkomsten gedurende de follow-upperiode, is de algemene behandelwinst aanzienlijk groter: in totaal worden bij behandeling van 1000 personen gedurende 5 jaar 59 tot 155 cardiovasculaire en renale uitkomsten voorkomen (optelsom van totale sterfte, niet-fataal hartinfarct, niet-fatale beroerte, ziekenhuisopnames voor ernstig hartfalen en eindstadium nierfalen). Dit vertaalt zich in een NNT van 6 tot 17, afhankelijk van de risicogroep: 6 tot 17 patiënten moeten gedurende 5 jaar behandeld worden met SGLT2-remmers om 1 van die uitkomsten te voorkomen. Deze algemene NNT voldoet ruim aan de grens voor klinische besluitvorming die de werkgroep heeft vastgesteld (een maximale 5jaars-NNT van 30).

Aanvullende argumenten

Het primaire langetermijndoel van de behandeling van DM type 2 is het voorkomen van complicaties, zoals hart- en vaatziekten, nierfalen, blindheid, en amputaties met als resultaat een verbeterde kwaliteit van, en indien mogelijk, langer leven. De netwerk meta-analyse (Palmer, 2021) hanteert bij het definiëren van de patiëntenpopulatie een enigszins andere definitie voor chronische nierschade (eGFR 15-45 ml/min/1,73 m² of eGFR 45-75 ml/min/1,73 m² met ACR > 30 mg/mmol) dan de uitgangsvraag. De werkgroep is echter van mening dat dit niet leidt tot relevante problemen bij de interpretatie van de resultaten. Dit is daarom voor de werkgroep geen reden om de bewijskracht van de literatuurconclusie (verder) af te waarden voor indirectheid. De definitie van de netwerk meta-analyse overlapt grotendeels met de definitie in de huidige richtlijn: eGFR < 30 ml/min/1,73 m²; eGFR 30-59 ml/min/1,73 m² met ACR > 3 mg/mmol; of eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² met ACR > 30 mg/mmol. De discrepantie zit in de groep met een eGFR 45-59 ml/min/1,73 m² en ACR 3-30 mg/mmol, die niet wordt beschreven in de netwerk meta-analyse en wel in de uitgangsvraag. Er zijn echter aanwijzingen dat bij mensen met DM type 2 de combinatie van een eGFR 45-59 ml/min/1,73 m² en ACR 3-30 mg/mmol gepaard gaat met een zeer hoog risico op 10-jaarssterfte aan hart- en vaatziekten (sterfterisico > 10% conform de CVRM-richtlijn, NHG/NIV/NVVC, 2019; Ninomiya, 2009). Post-hoc analyses suggereren consistente effecten van SGLT2-remmers op alle relevante uitkomstmaten beoordeeld op basis van gegevens van personen met een gradatie in eGFR en ACR (Zelniker, 2019; Neuen, 2019). Omdat een eGFR van ≥ 30 ml/min/1,73 m² het inclusie criterium was in alle cardiovasculaire veiligheidsstudies met SGLT2-remmers, met uitzondering van DECLARE-TIMI 58, waarbij een eGFR van ≥ 60 ml/min/1,73 m² vereist was, kunnen de gerapporteerde effecten op de harde eindpunten niet direct worden geëxtrapoleerd naar eGFR < 30 ml/min/1,73 m². In dat geval wordt dan ook geadviseerd geen SGLT2-remmer te starten. Een daling van de eGFR < 30 ml/min/1,73 m² tijdens initiatie van SGLT2-remmertherapie kan worden geaccepteerd gezien de verwachte daling van de eGFR onder deze therapie. Naast een controle voorafgaand aan de start van de medicatie en de jaarlijkse standaardcontrole, acht de werkgroep het niet noodzakelijk om de eGFR extra te controleren.

In het Farmacotherapeutisch Kompas (FK, 2020) en de SPC's (*summary of product characteristics*) van de SGLT2-remmers (CBG, 2020) zijn de volgende zinssneden opgenomen: 'De glucoseverlagende werking is afhankelijk van de nierfunctie. Begin de behandeling niet bij een creatinineklaring < 60 ml/min/1,73 m². Staak de behandeling indien de creatinineklaring aanhoudend lager is dan 45 ml/min, vanwege een verminderde werkzaamheid.' De voordelen op de bovengenoemde harde eindpunten zijn echter in ieder geval aangetoond tot een eGFR van 30 ml/min/1,73 m² (Neuen, 2019) en de werkgroep is dan ook van mening dat behandeling met SGLT2-remmers ook voor deze patiënten moet worden overwogen.

In de netwerk meta-analyse (Palmer, 2021) werden onder andere de volgende harde eindpunten gerapporteerd: totale mortaliteit, sterfte aan hart- en vaatziekten, niet-fataal hartinfarct, niet-fatale beroerte, ziekenhuisopnames voor hartfalen, en eindstadium nierfalen (eGFR < 15 ml/min/1,73 m² of

start nierfunctievervangende therapie). Palmer heeft expliciet gekozen voor de afzonderlijke uitkomstmaten en niet een samengestelde uitkomstmaat, zoals het frequent gerapporteerde MACE (sterfte aan hart- en vaatziekten, niet-fataal hartinfarct, niet-fatale beroerte) of een samengesteld renaal eindpunt bestaand uit 40% afname in eGFR, eindstadium van nierziekte of overlijden door nierziekte. In de huidige richtlijn volgen wij deze strategie en zullen er geen data over deze samengestelde eindpunten gerapporteerd worden. Het is echter goed te realiseren dat SGLT2-remmers tegelijkertijd meerdere afzonderlijke uitkomstmaten gunstig beïnvloeden. Verder hebben wij afgezien van een rapportage over het eindpunt acuut nierfalen, omdat de gebruikte definities voor dit eindpunt in de studies te heterogeen waren. Samengevat leidt toevoeging van een SGLT2-remmer aan andere glucoseverlagende therapie bij personen met DM type 2 en eerder bewezen hart- en vaatziekten en/of chronische nierschade (gedefinieerd als eGFR 15-45 ml/min/1,73 m² of eGFR 45-75 ml/min/1,73 m² met ACR > 30 mg/mmol; Palmer, 2021) tot een afname in totale mortaliteit, afname in sterfte aan hart- en vaatziekten, en een afname in nierfalen (bewijskracht volgens GRADE: redelijk tot hoog).

Bijwerkingen

In de netwerk meta-analyse (Palmer, 2021) werden de belangrijke bijwerkingen ketoacidose en (mycotische) genitale infecties gerapporteerd. Bij personen met DM type 2 leidt toevoeging van een SGLT2-remmer aan andere glucoseverlagende therapie tot een toename van (mycotische) genitale infecties, maar lijkt er geen belangrijk verschil te zijn in het risico op ketoacidose (bewijskracht volgens GRADE: hoog). Desondanks is de werkgroep van mening dat het (kleine) risico op ketoacidose en de risicofactoren en symptomen van ketoacidose met de patiënt besproken moeten worden. Informeer de patiënt over de noodzaak om inname van de SGLT2-remmer (tijdelijk) te staken bij misselijkheid, braken, diarree, extreme dorst en bij een chirurgische ingreep, en om in deze gevallen contact op te nemen met de behandelend arts. Wees terughoudend met het gebruik van SGLT2-remmers indien er een verhoogd risico is op ketoacidose, zoals bij alcoholisme, ondervoeding (gewichtsverlies van > 5% binnen 1 maand of > 10% binnen 6 maanden en/of een te laag lichaamsgewicht (18-65 jaar: BMI < 18,5 en > 65 jaar: BMI < 20 (Artsenwijzer Diëtië)), intermitterend vasten of een sterk koolhydraatbeperkt dieet (< 70 gram koolhydraten per dag). Het gebruik van SGLT2-remmers is geassocieerd met een toename van genitale mycotische infecties en niet met een toename van urineweginfecties (Lega, 2019). Een mycotische infectie is geen reden om SGLT2-remmers direct te staken en is over het algemeen goed te behandelen met een antimycotisch middel. Als de mycotische infectie ondanks een antimycotische behandeling recidiveert, heroverweeg dan de voortzetting van de SGLT2-remmer.

Er was weinig tot geen bewijs voor de effecten van SGLT2-remmers op amputatie, blindheid, oogaandoeningen die interventie behoeven, gangreen van Fournier en neuropathische pijn. Vanwege het amputatierisico in de CANVAS-trial zijn tijdens de DECLARE-TIMI-studie mensen met een amputatie in de voorgeschiedenis geëxcludeerd en werd het gebruik van dapagliflozine gestaakt bij symptomen van perifeer vaatlijden, zoals perifere ischemie of infectie. De netwerk meta-analyse (Palmer, 2021) geeft aan dat behandeling met SGLT2-remmers mogelijk resulteert in een toename van het aantal amputaties: afhankelijk van de risicogroep (eerder bewezen hart- en vaatziekten, chronische nierschade, of beide) 6-13 extra amputaties per 1000 mensen na 5 jaar behandeling. De effectschattingen zijn echter erg onnauwkeurig, de betrouwbaarheidsintervallen lopen van 2-4 minder amputaties tot 16-23 meer amputaties, en de bewijskracht volgens GRADE is laag. Men dient zich niettemin bewust te zijn van deze mogelijke bijwerking, ook al is er (nog) geen causaal verband aangetoond. Bij het ontstaan van een voetulcus dient de SGLT2-remmer te worden gestaakt (zie ook 'Overwegingen' in de module 'Stappenplan'). Er zijn meldingen van gangreen van Fournier bij gebruik van SGLT2-remmers met de werkzame stof canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine of ertugliflozine. Gangreen van Fournier is een zeldzame, maar ernstige en levensbedreigende infectie. Het risico op gangreen van Fournier is ook opgenomen in de bijsluiter (CBG, 2020). In de netwerk meta-analyse (Palmer, 2021) is er mogelijk geen effect op gangreen van Fournier: 0 minder (1 minder tot 18 meer) per 1000 mensen na 5 jaar behandeling (bewijskracht volgens GRADE: laag). Men dient

zich niettemin bewust te zijn van deze mogelijke bijwerking, ook al is er (nog) geen causaal verband aangetoond (Bersoff-Matcha, 2019). Behandelaars wordt geadviseerd om bij het vermoeden op gangreen van Fournier te stoppen met het gebruik van SGLT2-remmers en onmiddellijk te starten met een gerichte behandeling. Verder is er geen verhoogd risico op botfracturen (Cheng, 2019).

Subgroepen

Met betrekking tot de voor- en nadelen van de interventie geldt voor de belangrijke subgroep kwetsbare ouderen dat deze groep extra gevoelig is voor uitdroging, met name indien er reeds sprake is van een verminderde nierfunctie ($\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Het gebruik van SGLT2-remmers kan het risico op uitdroging verder vergroten en daarom wordt terughoudendheid geadviseerd bij de inzet van SGLT2-remmers bij kwetsbare ouderen. Het (tijdelijk) staken van inname kan geïndiceerd zijn bij bepaalde omstandigheden. Een praktische benadering met handvatten kan worden afgeleid van een voorlichtingsfolder van de Nierstichting en Nierpatiënten Vereniging Nederland (2016): overweeg bij kwetsbare ouderen of bij een verminderde nierfunctie ($\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) het tijdelijk staken van SGLT2-remmers bij 5 dagen met een omgevingstemperatuur $> 27^\circ\text{C}$, meer dan driemaal daags waterdunne diarree, meer dan driemaal daags overgeven, of meer dan 2 dagen koorts $> 38,5^\circ\text{C}$. De behandeling met SGLT2-remmers kan hervat worden als de klachten verdwenen zijn en de patiënt tenminste 24 uur weer normaal eet en drinkt.

Kwaliteit van bewijs

Het door de richtlijncommissie als cruciaal benoemde samengestelde cardiovasculaire eindpunt MACE ontbreekt in de systematische review van Palmer (2021), net als een eveneens als cruciaal bestempelde composiet renaal eindpunt. Deze uitkomstmaten worden echter voldoende gedekt door de cardiovasculaire en renale eindpunten die wel worden gerapporteerd. Daarnaast ontbreekt de cruciale uitkomstmaat acuut nierfalen. Daarmee is er, met uitzondering van de uitkomstmaten acuut nierfalen (geen bewijs) en niet-fatale beroerte (lage zekerheid van bewijs), een redelijke tot hoge zekerheid van het bewijs voor de cruciale uitkomstmaten.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Uit de systematische review van waarden en voorkeuren bij personen met DM type 2 (González-González, 2021) kwam naar voren dat er een grote variatie is in de waarde die personen met DM type 2 hechten aan de voor- en nadelen van behandeling met SGLT2-remmers (en GLP1-receptoragonisten). Sommigen gaven aan geïnteresseerd te zijn in behandeling met een SGLT2-remmer of GLP1-receptoragonist als er sprake zou zijn van een klein voordeel van behandeling (een reductie in 5-jaars absoluut risico op cardiovasculair of renaal eindpunt van minder dan 5 op 1000 personen), terwijl anderen behandeling met SGLT2-remmers pas zouden overwegen als er sprake was van substantiële voordelen (een reductie in 5-jaars absoluut risico van meer dan 30 op 1000 personen). De deelnemers aan de patiëntenfocusgroep hechtten een vergelijkbare waarde aan het voorkomen van nierfalen en het voorkomen van sterfte, terwijl minder gewicht werd toegekend aan het voorkomen van een hartinfarct, beroerte of ernstig hartfalen (geoperationaliseerd als ziekenhuisopname vanwege hartfalen). Ten slotte gaf de focusgroep aan een sterke voorkeur te hebben voor orale medicatie in vergelijking met injecties.

Uiteraard moet er aandacht zijn voor de individuele wensen van de persoon met diabetes, die goed besproken moeten worden en als uitgangspunt dienen voor elke nieuwe interventie. Het gaat dan om goede voorlichting (over het gebruik, effect, de risico's en verplichtingen) en gezamenlijk beslissen, alsmede correcte begeleiding gedurende de behandeling. Bij de behandeling van DM type 2 heeft de gezamenlijke besluitvorming van de patiënt en arts een belangrijke plaats. Voor- en nadelen van SGLT2-remmers ten opzichte van alternatieve behandelopties dienen helder en open besproken te worden, zodat de patiënt goed geïnformeerd deelneemt aan de gezamenlijke besluitvorming en gemotiveerd de behandeling kan voortzetten.

Kosten (middelenbeslag)

De kosten van SGLT2-remmers kunnen een nadeel zijn voor de patiënt. Niet alle personen met DM type 2 zullen de behandeling met een SGLT2-remmer vergoed krijgen. Hiervoor gelden aanvullende criteria voor het gebruik van comedicaatie of monotherapie (zie voor actuele criteria www.znformulieren.nl). Patiënten die de kosten van SGLT2-remmers zelf moeten dragen, kunnen om die reden afzien van deze behandeling. Het is belangrijk vast te stellen dat de meerkosten van SGLT2-remmers in absolute zin per patiënt beperkt zijn. Er is inmiddels een aantal kosteneffectiviteitsstudies uitgevoerd waarin behandeling van personen met DM type 2 met SGLT2-remmers wordt vergeleken met placebo of alternatieve behandelopties, zoals insuline, DPP4-remmer, GLP1-receptoragonist, sulfonyleureumderivaat of acarbose. Een systematische review (Rahman, 2019), die de literatuur dekt tot juni 2018, includeert 37 studies (15 voor dapagliflozine, 10 voor canagliflozine en 12 voor empagliflozine). Deze studies verschillen van elkaar in de gebruikte analytische modellen, het gehanteerde perspectief en het land (gezondheidssysteem) waarop de studie betrekking heeft. De resultaten van recente cardiovasculaire trials (DECLARE-TIMI 58, CANVAS, EMPA-REG) zijn nog niet verwerkt in de geïncludeerde kosteneffectiviteitsmodellen. Ondanks deze verschillen en tekortkomingen blijken de SGLT2-remmers in alle gevallen kosteneffectief te zijn: de gezondheidswinst bij behandeling met SGLT2-remmers woog op tegen de meerkosten, algemeen geaccepteerde grenzen voor kosteneffectiviteit (kosten per gewonnen levensjaar) werden niet overschreden (Rahman, 2019). Op basis hiervan acht de werkgroep het waarschijnlijk dat ook de inzet van SGLT2-remmers, zeker bij zeerhoogrisicopatiënten met DM type 2 kosteneffectief zal zijn. Tijdens het opstellen van de huidige richtlijnmodule heeft het Zorginstituut een vergoedingsdossier opgestart waarin naar verwachting ook een kosteneffectiviteitsanalyse en een budgetimpactanalyse worden opgenomen.

Aanvaardbaarheid

Er zijn naar inschatting van de werkgroep voor dit aspect geen noemenswaardige bezwaren vanuit het veld die van invloed zijn op de besluitvorming, haalbaarheid of implementatie.

Rationale: waarom deze aanbeveling?

De werkgroep heeft besloten tot een conditionele aanbeveling gericht op volwassen personen met een zeer hoog cardiovasculair risico, omdat de beslissing om een SGLT2-remmer in te zetten afhangt van de juiste balans tussen voor- en nadelen van de interventie en belasting voor de patiënt. Deze balans verschilt per individuele patiënt. Daarnaast komt uit een systematische review naar de waarden en voorkeuren van personen met DM type 2 naar voren dat de waarden en voorkeuren van individuele patiënten over de inzet van SGLT2-remmers aanzienlijk variëren. De beslissing om een SGLT2-remmer aan de behandeling toe te voegen moet samen met de patiënt worden genomen, met weging van de voor- en nadelen afgestemd op de individuele patiënt, en rekening houdend met de persoonlijke waarden en voorkeuren.

Aanbeveling (sterk of zwak/voor of tegen)

De werkgroep heeft besloten tot een zwakke oftewel conditionele aanbeveling gericht op volwassen personen met DM type 2 en een zeer hoog cardiovasculair risico.

Aanbeveling

Overweeg het gebruik van een SGLT2-remmer als monotherapie of toegevoegd aan metformine en/of elke andere combinatie van glucoseverlagende therapie (inclusief insulinetherapie) bij volwassenen met DM type 2 indien er sprake is van een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten:

- eerder bewezen hart- en vaatziekten en/of
- chronische nierschade met: eGFR 30-44 ml/min/1,73 m² zonder of met verhoogde albuminurie, eGFR 45-59 ml/min/1,73 m² met matig verhoogde albuminurie (ACR >

3 mg/mmol/l) of eGFR $\geq$ 60 ml/min/1,73 m² met ernstig verhoogde albuminurie (ACR > 30 mg/mmol)

Start een behandeling met SGLT2-remmers alleen bij een eGFR > 30 ml/min/1,73 m². Indien de eGFR daalt tot < 30 ml/min/1,73 m² tijdens gebruik van de SGLT2-remmer wordt geadviseerd om deze te continueren en pas te staken bij de start van nierfunctievervanging.

Gebruik geen SGLT2-remmers indien er sprake is van recidiverende genitale (mycotische) infecties of indien er een verhoogd risico is op ketoacidose, zoals bij alcoholisme, ondervoeding, intermitterend vasten of een dieet met < 70 gram koolhydraten per dag. Staak het medicament als een voetulcus ontstaat.

Licht de patiënt in over het mogelijk optreden en herkennen van genitale bijwerkingen (met name mycotische infecties).

Besprek met de patiënt de risicofactoren en symptomen van ketoacidose en informeer de patiënt over de noodzaak om inname van de SGLT2-remmer (tijdelijk) te staken bij elke situatie waarin de voedselinname fors verminderd is, bij koortsende ziekte, misselijkheid, braken, extreme dorst, diarree en bij een chirurgische ingreep, en om in deze gevallen contact op te nemen met de behandelend arts.

Besprek met kwetsbare ouderen of bij patiënten met een verminderde nierfunctie (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) de risico's bij dehydratie en de noodzaak om bij (dreigende) dehydratie contact op te nemen met de behandelend arts. Overweeg de behandeling met SGLT2-remmers bij kwetsbare ouderen of bij patiënten met een verminderde nierfunctie (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) tijdelijk te staken als er sprake is van een (dreigende) dehydratie.

Zie voor de positie van SGLT2-remmers in het medicamenteuze stappenplan van volwassenen met DM type 2 en een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten de module 'Stappenplan zeerhoogrisicopatiënten'.

Referenties

- Bersoff-Matcha SJ, Chamberlain C, Cao C, et al. Fournier gangrene associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: a review of spontaneous postmarketing cases. *Ann Intern Med* 2019;170:764-9.
- Buchan TA, Malik A, Chan C, et al. Predictive models for cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: systematic review and meta-analyses. *Heart* 2021;DOI: 10.1136/heartjnl-2021-31924.
- CBG (2020). College ter Beoordeling Geneesmiddelen. Geneesmiddeleninformatiebank. <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/nl/> (geraadpleegd 9 april 2020).
- Cheng L, Li YY, Hu W, et al. Risk of bone fracture associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metabol* 2019;45:436-45.
- FK (2021). Farmacotherapeutisch Kompas. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/> (geraadpleegd 9 april 2021).
- Li S, Vandvik PO, Lytvyn L, et al. Risk-based treatment with SGLT-2 inhibitors or GLP -1 receptor agonists for adults with type 2 diabetes: a clinical practice guideline. *BMJ* 2021;373:n1091.DOI:10.1136/bmj.n109.
- Li S, Vandvik PO, Lytvyn L, et al (2021). MAGICApp. <https://app.magicapp.org/#/guideline/4288>.
- Neuen BL, Young T, Heerspink HJ, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:845-54.

- NHG/NIV/NVvC (2019). Cardiovasculair risicomanagement (CVRM). Richtlijndatabase.
https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/cardiovasculair_risicomanagement_cvr/samenvatting_richtlijn_cvr.html (geraadpleegd 16 maart 2021).
- Nierstichting en Nierpatiënten Vereniging Nederland (2016). Let op bij (dreigende) uitdroging: Soms moet u uw medicijnen even overslaan.
https://www.nierstichting.nl/media/filer_public/2d/97/2d97bbc9-140e-436a-8601-61a903dcba5d/folder_soms_moet_u_uw_medicijnen_even_overslaan.pdf (geraadpleegd 9 april 2021).
- Ninomiya T, Perkovic V, De Galan BE, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1813-21.
- NIV (2020). Richtlijn Diabetische nefropathie. Richtlijndatabase.
https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/diabetische_nefropathie (geraadpleegd 22 maart 2021).
- NVD. Artsenwijzer Diëtiëk, Ondervoeding. <http://www.artsenwijzer.info/site/?page=20&lg=nl> (geraadpleegd op 23 juni 2021).
- Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, et al. Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA* 2016;316:313-24.
- Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2021;372:m4573.
 DOI:10.1136/bmj.m4573.
- Rahman W, Solinsky PJ, Munir KM, Lamos EM. Pharmacoeconomic evaluation of sodium-glucose transporter-2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2019;20:151-61.
- González-González JG, González-Colmenero AD, Millán-Alanís JM, et al. Values, preferences and burden of treatment for the initiation of GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors in adult patients with type 2 diabetes: a systematic review. *BMJ open* 2021;11:e049130.
- Siemieniuk RA, Agoritsas T, Macdonald H, et al.. Introduction to BMJ rapid recommendations. *BMJ* 2016;354:i5191.
- Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393:31-9.

Bijlagen module SGLT2-remmers

Kennislacunes

Grotendeels onbekend is of een combinatiebehandeling met zowel een SGLT2-remmer als GLP1 receptoragonist extra voordelen biedt op cardiovasculaire en renale eindpunten bij volwassenen met DM type 2 en een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten. Dit dient te worden onderzocht (RCT) of op zijn minst gemonitord (observationeel). In de huidige richtlijn is op basis van een indirecte vergelijking van effectiviteit gekozen voor SGLT2-remmers als eerste keuze boven GLP1 receptoragonisten bij volwassenen met DM type 2 indien er sprake is van een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten (zie module '[Stappenplan](#)'). Studies (RCT's) ontbreken waarin SGLT2-remmers rechtstreeks worden vergeleken met GLP1-receptoragonisten en waarbij de effecten op sterfte, cardiovasculaire sterfte, niet-fataal hartinfarct, niet-fatale beroerte, eindstadium nierfalen en ziekenhuisopname voor hartfalen (ernstig hartfalen) in kaart worden gebracht bij volwassenen met DM type 2 en een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten.

Geldigheid en onderhoud

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
SGLT2-remmers bij zeer hoog risico op hart- en vaatziekten	NIV en NHG	2021	2022	Jaarlijks	NIV en NHG	Lopend onderzoek, toekomstige beschikbaarheid van nieuwe middelen

Indicatoren

Er zijn geen indicatoren ontwikkeld voor deze richtlijnmodule.

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1-3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
Alle	< 1 jaar	Reductie	Vergoeding door zorgverzekering	Huidige vergoedingsvoorwaarden zorgverzekeringswet/ Huidige voorwaarden opgeworpen door zorgverzekeraars	Overleg met Zorginstituut Nederland over aanpassing huidige voorwaarden	NIV en NHG	

Evidence tables and flow charts

Table of excluded studies (full text assessment)

See Palmer (2021), the systematic review on which the literature analysis was based.

Table of Patient and study characteristics and results

See Palmer (2021), the systematic review on which the literature analysis was based.

Table of Quality assessment (Risk of bias) of individual studies

See Palmer (2021), the systematic review on which the literature analysis was based.

Risk of bias table for systematic reviews

Table of quality assessment for systematic reviews of RCTs and observational studies

Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Research question: What is the optimal pharmacotherapy of adults with Diabetes mellitus type 2 and a very high risk of cardiovascular disease: supplementation of a SGLT-2-inhibitor?

Study	Appropriate and clearly focused question?	Comprehensive and systematic literature search?	Description of included and excluded studies?	Description of relevant characteristics of included studies?	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?	Assessment of scientific quality of included studies?	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?	Potential risk of publication bias taken into account?	Potential conflicts of interest reported?
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/not applicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Palmer, 2021	Yes	Yes	Yes	Yes	not applicable	Yes	Yes	Unclear ¹	Yes

¹ Risk of reporting bias was assessed, but potential risk of publication bias is not mentioned.

Zoekverantwoording

Zoekactie voor de vergelijking van SGLT2-remmers met standaardzorg. Uiteindelijk is besloten de literatuuranalyse niet te baseren op de resultaten van onderstaande zoekstrategie, maar gebruik te maken van een zeer recente systematische review en netwerk meta-analyse (Palmer, 2021), die de literatuur tot 11 augustus 2020 dekt.

Uitgangsvraag: Wat is de optimale behandeling van volwassen personen met DM type 2 en een zeer hoog risico op hart- en vaatzieken: toevoeging van een SGLT2-remmer?	
Database(s): Medline, Embase	Datum: 22-1-2020, update op 18-5-2020
Periode: 2015-heden	Talen: Engels
Literatuurspecialist: Miriam van der Maten	
Toelichting en opmerkingen: In eerste instantie naar SR's gezocht vanaf 2015 met als doel om geschikte SR's vervolgens te updaten vanaf de zoekdatum gehanteerd in deze SR's. De search is breed opgezet, omdat niet alle studies (voornamelijk SR's) geïndexeerd zijn als DM2-specifiek.	
Database	Zoektermen
Medline (OVID)	1 exp Diabetes Mellitus/ or diabete*.ti,ab,kf. or diabetic*.ti,ab,kf. or dm2.ti,ab,kf. or d2m.ti,ab,kf. or niddm.ti,ab,kf. or 'dm 2'.ti,ab,kf. or t2d*.ti,ab,kf. or 'dm type 2'.ti,ab,kf. or 'dm type ii'.ti,ab,kf. or dm1.ti,ab,kf. or d1m.ti,ab,kf. or iddm.ti,ab,kf. or 'dm 1'.ti,ab,kf. or t1d*.ti,ab,kf. or 'dm type 1'.ti,ab,kf. or 'dm type i'.ti,ab,kf. or 'type* 1 diabet*'.ti,ab,kf. or 'type* i diabet*'.ti,ab,kf. or 'type* one diabet*'.ti,ab,kf. (676289) 2 exp Cardiovascular Diseases/ or angiocardio*.ti,ab,kf. or heart*.ti,ab,kf. or cardio*.ti,ab,kf. or cvd.ti,ab,kf. or 'cv risk*'.ti,ab,kf. 3 exp Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors/ or ((sodium* adj3 glucose* adj3 (transporter* or cotransporter* or 'co-transporter*' or 'co transporter*' or receptor*) adj3 '2') and inhibit*).ti,ab,kf. or

	sglt*.ti,ab,kf. or canagliflozin*.ti,ab,kf. or dapagliflozin*.ti,ab,kf. or empagliflozin*.ti,ab,kf. or ertugliflozin*.ti,ab,kf. 4 1 and 2 and 3 5 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) 6 4 and 5 7 limit 6 to (english language and yr="2015 -Current") 8 exp Diabetes Mellitus, Type 2/ or ((diabete* or diabetic*) adj3 ('non insulin* depend*' or 'noninsulin depend*' or 'noninsulindepend*' or 'non insulindepend*' or 'maturity onset*' or 'adult onset*' or 'slow onset*' or 'ketosis resistant*' or stable*)).ti,ab,kf. or dm2.ti,ab,kf. or d2m.ti,ab,kf. or niddm.ti,ab,kf. or 'dm 2'.ti,ab,kf. or t2d*.ti,ab,kf. or 'dm type 2'.ti,ab,kf. or 'type* 2 diabet*.ti,ab,kf. or 'type* two diabet*.ti,ab,kf. or 'type* ii diabet*.ti,ab,kf. or 'dm type ii'.ti,ab,kf.) 9 8 and 2 and 3 10 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) 11 (9 and 10) not 6 12 limit 11 to (english language and yr="2018 -Current")
Embase	#10 #8 AND #9 NOT #6 #9 'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti #8 #7 AND #2 AND #3 AND [english]/lim AND [2018-2020]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) #7 'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp OR (((diabete* OR diabetic*) NEAR/3 ('non insulin* depend*' OR 'noninsulin depend*' OR 'noninsulindepend*' OR 'non insulindepend*' OR 'maturity onset*' OR 'adult onset*' OR 'slow onset*' OR 'ketosis resistant*' OR stable*)):ti,ab,kw) OR dm2:ti,ab,kw OR d2m:ti,ab,kw OR niddm:ti,ab,kw OR 'dm 2':ti,ab,kw OR t2d*:ti,ab,kw OR 'dm type 2':ti,ab,kw OR 'type* 2 diabet*:ti,ab,kw OR 'type* two diabet*:ti,ab,kw OR 'type* ii diabet*:ti,ab,kw OR 'dm type ii':ti,ab,kw #6 #4 AND #5 #5 'meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de #4 #1 AND #2 AND #3 AND [english]/lim AND [2015-2020]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) #3 'sodium glucose cotransporter 2 inhibitor'/exp OR (((sodium* NEAR/3 glucose* NEAR/3 (transporter* OR cotransporter* OR 'co-transporter*' OR 'co transporter*' OR receptor*) NEAR/3 '2'):ti,ab,kw) AND inhibit*:ti,ab,kw) OR sglt*:ti,ab,kw OR canagliflozin*:ti,ab,kw OR dapagliflozin*:ti,ab,kw OR empagliflozin*:ti,ab,kw OR ertugliflozin*:ti,ab,kw #2 'cardiovascular disease'/exp OR 'cardiovascular risk'/exp OR angiocardio*:ti,ab,kw OR heart*:ti,ab,kw OR cardio*:ti,ab,kw OR cvd:ti,ab,kw #1 'diabetes mellitus'/exp OR diabete*:ti,ab,kw OR diabetic*:ti,ab,kw OR dm2:ti,ab,kw OR d2m:ti,ab,kw OR niddm:ti,ab,kw OR 'dm 2':ti,ab,kw OR t2d*:ti,ab,kw OR 'dm type 2':ti,ab,kw OR 'dm type ii':ti,ab,kw OR dm1:ti,ab,kw OR d1m:ti,ab,kw OR iddm:ti,ab,kw OR 'dm 1':ti,ab,kw OR t1d*:ti,ab,kw OR 'dm type 1':ti,ab,kw OR 'dm type i':ti,ab,kw OR 'type* 1 diabet*:ti,ab,kw OR 'type* i diabet*:ti,ab,kw OR 'type* one diabet*:ti,ab,kw