

Module Stappenplan zeerhoogrisicopatiënten

Leeswijzer

Onderstaande tekst wordt na het doorlopen van de commentaar- en autorisatiefase opgenomen in de FMS Richtlijnen database (<https://richtlijnen database.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

Wat is het optimale medicamenteuze stappenplan voor volwassen personen met DM type 2 en een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten?

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 op hart- en vaatziekten volgens de CVRM-richtlijn (NHG/NIV/NVvC, 2019). De uitgangsvraag richt zich dan ook op de positie van SGLT2-remmers en GLP1-receptoragonisten in het stappenplan voor de medicamenteuze behandeling van patiënten met DM type 2 met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten.

Search and select

The clinical question in the current module was answered based on the systematic reviews of the literature performed in the module SGLT-2-inhibitors, and the submodule GLP-1 receptor agonists.

Table 1. PICO (also see module SGLT-2-inhibitors, and module GLP-1 receptor agonists)

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-inhibitors, monotherapy or added to metformin and/or any other combination of glucose-lowering medication.
Control	GLP-1 receptor agonists, monotherapy or added to metformin and/or any other combination of glucose-lowering medication.
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 m ² 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; pancreatitis, pancreatic cancer, gallstone disease, serious gastrointestinal events).

* 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, aorta-aneurysm, claudicatio intermittens or peripheral revascularisation; also atherosclerotic stenosis of 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 damage: 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 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 clinical question in the current module was answered based on the systematic reviews of the literature performed in the module SGLT-2-inhibitors, and the module GLP-1 receptor agonists, the reader is referred to these modules for more details.

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 SGLT-2-inhibitor/GLP-1 receptor agonists should be recommended or not. For serious side-effects and complications such as ketoacidosis, amputations, pancreatitis and pancreatic cancer 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/GLP-1 receptor agonists. 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 clinical question in the current module was answered based on the systematic reviews of the literature performed in the module SGLT-2-inhibitors, and the module GLP-1 receptor agonists, the reader is referred to these modules for more details.

Results (search)

See the module SGLT-2-inhibitors, and the module GLP-1 receptor agonists: one systematic review and network meta-analysis (Palmer, 2021) was included which covers the literature up to 11 August 2020.

Summary of literature

Description of studies

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). For details see the module SGLT-2-inhibitors, and the module GLP-1 receptor agonists.

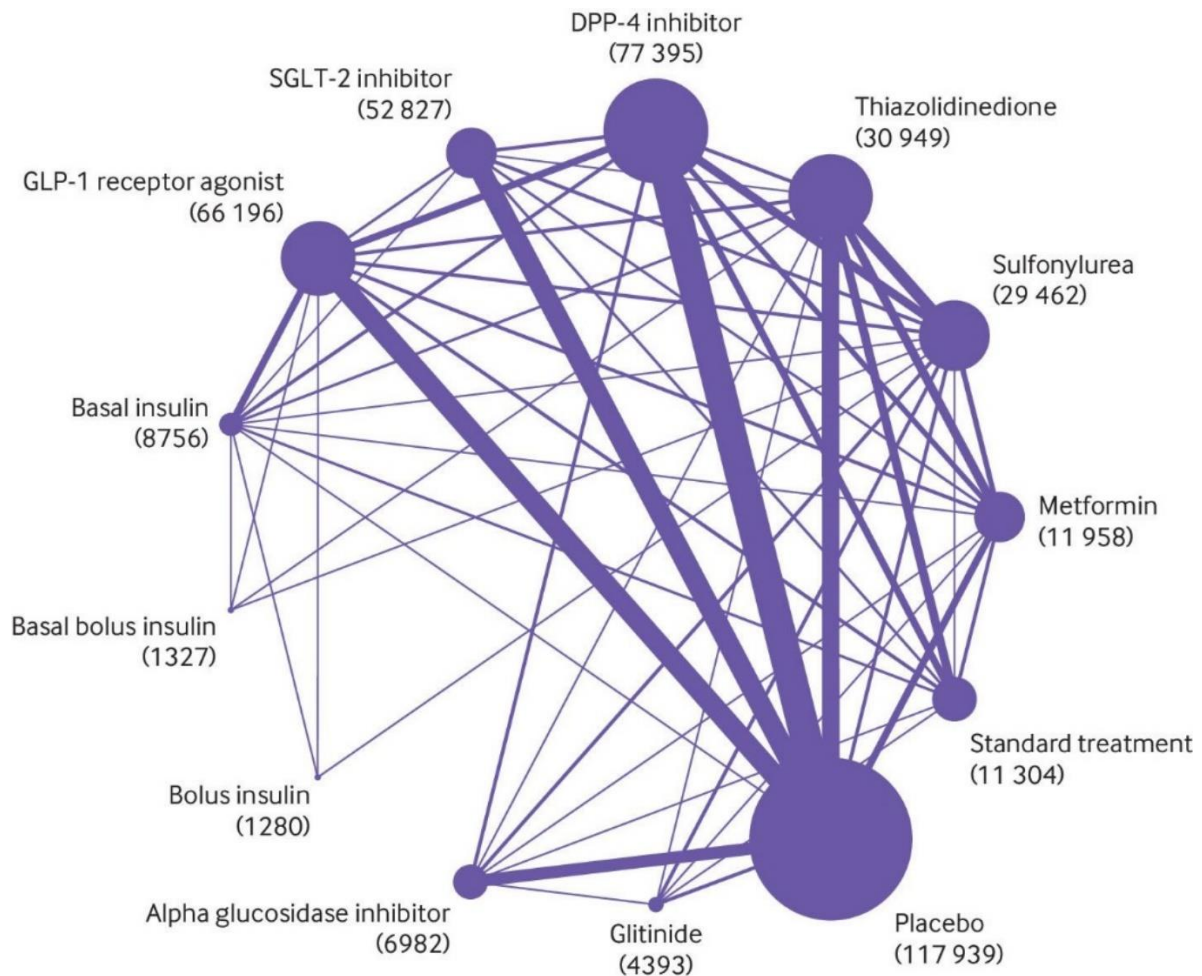


Figure. 1 Network plot of trials evaluating glucose lowering treatments for Diabetes mellitus type 2 (reproduced from Palmer, 2021). The size of each circle is proportional to the number of randomly assigned participants in the treatment comparisons (sample size shown in brackets). Line widths are proportional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

Results (effects of interventions)

All results refer to the addition of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists 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 provide 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 (SGLT2) inhibitors

Comparator: Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) receptor agonists

Outcome Timeframe 5 yrs	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence	Plain text summary
		GLP-1 receptor agonists	SGLT2 inhibitors		

Potential benefits					
All-cause mortality	Odds Ratio 0.95 (CI 95% 0.86 – 1.06)	107 per 1000	101 per 1000	Moderate Due to serious imprecision	There probably is little or no difference in the risk of death between SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists.
		Difference: 6 fewer per 1000 (CI 95% 17 fewer - 7 more)			
Cardiovascular mortality	Odds Ratio 0.96 (CI 95% 0.84 - 1.09)	70 per 1000	67 per 1000	Moderate Due to serious imprecision	There probably is little or no difference in the risk of cardiovascular death between SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists.
		Difference: 3 fewer per 1000 (CI 95% 11 fewer - 6 more)			
Nonfatal myocardial infarction	Odds Ratio 0.95 (CI 95% 0.84 - 1.08)	100 per 1000	95 per 1000	Moderate Due to serious imprecision	There probably is little or no difference in the risk of nonfatal myocardial infarction between SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists.
		Difference: 5 fewer per 1000 (CI 95% 15 fewer – 7 more)			
Nonfatal stroke	Odds Ratio 1.2 (CI 95% 1.03 - 1.41)	92 per 1000	108 per 1000	Moderate Due to serious imprecision	GLP-1 receptor agonists probably reduce the risk of nonfatal stroke compared with SGLT2 inhibitors.
		Difference: 16 more per 1000 (CI 95% 2 more - 33 more)			
End-stage kidney disease	Odds Ratio 0.91 (CI 95% 0.69 - 1.2)	16 per 1000	15 per 1000	High	There is little or no difference in the risk of end-stage kidney disease between SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists.
		Difference: 1 fewer per 1000 CI 95% 5 fewer – 3 more)			
Hospital admission for heart failure	Odds Ratio 0.74 (CI 95% 0.65 - 0.85)	75 per 1000	57 per 1000	High	SGLT2 inhibitors reduce the risk of hospital admission for heart failure compared with GLP-1 receptor agonists.
		Difference: 18 fewer per 1000 (CI 95% 25 fewer - 11 fewer)			
Potential harms					
Diabetic ketoacidosis	Odds Ratio 1.71 (CI 95% 0.79 - 3.69)	1 per 1000	2 per 1000	Moderate	SGLT2 inhibitors probably increase the risk of diabetic ketoacidosis slightly
		Difference: 1 more per 1000 (CI 95% 0 fewer - 3 more)			

					compared with GLP-1 receptor agonists.
Genital infection	Odds Ratio 5 (CI 95% 2.45 - 10.2)	50 per 1000	208 per 1000	High	SGLT2 inhibitors increase the risk of genital infection compared with GLP-1 receptor agonists.
		Difference: 158 more per 1000 (CI 95% 64 more –299 more)			
Severe gastro- intestinal events	Odds Ratio 2.46 (CI 95% 1.22 - 4.97)	102 per 1000	44 per 1000	Low Due to serious inconsistency, very serious imprecision	GLP-1 receptor agonists may increase the risk of severe gastrointestinal events compared with SGLT2 inhibitors.
		Difference: 58 fewer per 1000 (CI 95% 9 more – 142 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: Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) receptor agonists

Outcome Timeframe 5 yrs	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence	Plain text summary
		GLP-1 receptor agonists	SGLT2 inhibitors		
Potential benefits					
All-cause mortality	Odds Ratio 0.95 (CI 95% 0.86 – 1.06)	153 per 1000	144 per 1000	Moderate Due to serious imprecision	There probably is little or no difference in the risk of death between SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists.
		Difference: 9 fewer per 1000 (CI 95% 24 fewer - 10 more)			
Cardiovascular mortality	Odds Ratio 0.96 (CI 95% 0.84 - 1.09)	100 per 1000	96 per 1000	Moderate Due to serious imprecision	There probably is little or no difference in the risk of cardiovascular death between SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists.
		Difference: 4 fewer per 1000 (CI 95% 15 fewer - 8 more)			
Nonfatal myocardial infarction	Odds Ratio 0.95 (CI 95% 0.84 - 1.08)	111 per 1000	106 per 1000	Moderate Due to serious imprecision	There probably is little or no difference in the risk of nonfatal myocardial infarction between SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists.
		Difference: 5 fewer per 1000 (CI 95% 16 fewer – 8 more)			
Nonfatal stroke	Odds Ratio 1.2 (CI 95% 1.03 - 1.41)	103 per 1000	121 per 1000	Moderate Due to serious imprecision	GLP-1 receptor agonists probably reduce the risk of nonfatal stroke compared with
		Difference: 18 more per 1000 (CI 95% 3 more - 36 more)			

					SGLT2 inhibitors.
End-stage kidney disease	Odds Ratio 0.91 (CI 95% 0.69 - 1.2)	73 per 1000	67 per 1000	Low Due to very serious imprecision	There may be little or no difference in the risk of end-stage kidney disease between SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists.
		Difference: 6 fewer per 1000 (CI 95% 21 fewer – 13 more)			
Hospital admission for heart failure	Odds Ratio 0.74 (CI 95% 0.65 - 0.85)	98 per 1000	74 per 1000	High	SGLT2 inhibitors reduce the risk of hospital admission for heart failure compared with GLP-1 receptor agonists.
		Difference: 24 fewer per 1000 (CI 95% 32 fewer - 13 fewer)			
Potential harms					
Diabetic ketoacidosis	Odds Ratio 1.71 (CI 95% 0.79 - 3.69)	1 per 1000	2 per 1000	Moderate	SGLT2 inhibitors probably increase the risk of diabetic ketoacidosis slightly compared with GLP-1 receptor agonists.
		Difference: 1 more per 1000 (CI 95% 0 fewer - 3 more)			
Genital infection	Odds Ratio 5 (CI 95% 2.45 - 10.2)	50 per 1000	208 per 1000	High	SGLT2 inhibitors increase the risk of genital infection compared with GLP-1 receptor agonists.
		Difference: 158 more per 1000 (CI 95% 64 more –299 more)			
Severe gastrointestinal events	Odds Ratio 2.46 (CI 95% 1.22 - 4.97)	102 per 1000	44 per 1000	Low Due to serious inconsistency, very serious imprecision	GLP-1 receptor agonists may increase the risk of severe gastrointestinal events compared with SGLT2 inhibitors.
		Difference: 58 fewer per 1000 (CI 95% 9 more – 142 more)			

Table 4. Adults with Diabetes mellitus type 2 and CVD and CKD
Intervention: Sodium-Glucose Transport Protein 2 (SGLT2) inhibitors
Comparator: Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) receptor agonists

Outcome Timeframe 5 yrs	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence	Plain text summary
		GLP-1 receptor agonists	SGLT2 inhibitors		
Potential benefits					
All-cause mortality	Odds Ratio 0.95 (CI 95% 0.86 – 1.06)	241 per 1000	228 per 1000	Low	SGLT2 inhibitors may reduce the risk of death

		Difference: 13 fewer per 1000 (CI 95% 37 fewer - 16 more)		Due to very serious imprecision	compared with GLP-1 receptor agonists.
Cardiovascular mortality	Odds Ratio 0.96 (CI 95% 0.84 - 1.09)	157 per 1000	152 per 1000	Low Due to very serious imprecision	There may be little or no difference in the risk of cardiovascular death between SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists.
		Difference: 5 fewer per 1000 (CI 95% 22 fewer - 12 more)			
Nonfatal myocardial infarction	Odds Ratio 0.95 (CI 95% 0.84 - 1.08)	177 per 1000	170 per 1000	Low Due to very serious imprecision	There may be little or no difference in the risk of nonfatal myocardial infarction between SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists.
		Difference: 7 fewer per 1000 (CI 95% 24 fewer – 11 more)			
Nonfatal stroke	Odds Ratio 1.2 (CI 95% 1.03 - 1.41)	165 per 1000	192 per 1000	Moderate Due to serious imprecision	GLP-1 receptor agonists probably reduce the risk of nonfatal stroke compared with SGLT2 inhibitors.
		Difference: 27 more per 1000 (CI 95% 4 more - 53 more)			
End-stage kidney disease	Odds Ratio 0.91 (CI 95% 0.69 - 1.2)	119 per 1000	109 per 1000	Low Due to very serious imprecision	SGLT2 inhibitors may reduce the risk of end-stage kidney disease compared with GLP-1 receptor agonists.
		Difference: 10 fewer per 1000 (CI 95% 34 fewer – 20 more)			
Hospital admission for heart failure	Odds Ratio 0.74 (CI 95% 0.65 - 0.85)	224 per 1000	176 per 1000	High	SGLT2 inhibitors reduce the risk of hospital admission for heart failure compared with GLP-1 receptor agonists.
		Difference: 48 fewer per 1000 (CI 95% 66 fewer - 27 fewer)			
Potential harms					
Diabetic ketoacidosis	Odds Ratio 1.71 (CI 95% 0.79 - 3.69)	1 per 1000	2 per 1000	Moderate	SGLT2 inhibitors probably increase the risk of diabetic ketoacidosis slightly compared with GLP-1 receptor agonists.
		Difference: 1 more per 1000 (CI 95% 0 fewer - 3 more)			

Genital infection	Odds Ratio 5 (CI 95% 2.45 - 10.2)	50 per 1000	208 per 1000	High	SGLT2 inhibitors increase the risk of genital infection compared with GLP-1 receptor agonists.
		Difference: 158 more per 1000 (CI 95% 64 more – 299 more)			
Severe gastro-intestinal events	Odds Ratio 2.46 (CI 95% 1.22 - 4.97)	102 per 1000	44 per 1000	Low Due to serious inconsistency, very serious imprecision	GLP-1 receptor agonists may increase the risk of severe gastrointestinal events compared with SGLT2 inhibitors.
		Difference: 58 fewer per 1000 (CI 95% 9 more – 142 more)			

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 conclusions are reproduced below.

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

Moderate GRADE	There probably is little or no difference in the risk of death between SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
Moderate GRADE	There probably is little or no difference in the risk of cardiovascular death between SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
Moderate GRADE	There probably is little or no difference in the risk of nonfatal myocardial infarction between SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
Moderate GRADE	GLP-1 receptor agonists probably reduce the risk of nonfatal stroke compared with SGLT2 inhibitors. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
High GRADE	There is little or no difference in the risk of end-stage kidney disease between SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
High GRADE	SGLT2 inhibitors reduce the risk of hospital admission for heart failure compared with GLP-1 receptor agonists. <i>Sources: Palmer, 2021</i>

No GRADE	We are uncertain of the effects of GLP-1 receptor agonists 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>
-----------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Moderate GRADE	SGLT2 inhibitors probably increase the risk of diabetic ketoacidosis slightly compared with GLP-1 receptor agonists. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
-----------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

High GRADE	SGLT2 inhibitors increase the risk of genital infection compared with GLP-1 receptor agonists. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
-------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Low GRADE	GLP-1 receptor agonists may increase the risk of severe gastrointestinal events compared with SGLT2 inhibitors. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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

Moderate GRADE	There probably is little or no difference in the risk of death between SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
-----------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Moderate GRADE	There probably is little or no difference in the risk of cardiovascular death between SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
-----------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Moderate GRADE	There probably is little or no difference in the risk of nonfatal myocardial infarction between SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
-----------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Moderate GRADE	GLP-1 receptor agonists probably reduce the risk of nonfatal stroke compared with SGLT2 inhibitors. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
-----------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Low GRADE	There may be little or no difference in the risk of end-stage kidney disease between SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

High GRADE	SGLT2 inhibitors reduce the risk of hospital admission for heart failure compared with GLP-1 receptor agonists. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
-------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

No GRADE	We are uncertain of the effects of GLP-1 receptor agonists 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>
--	------------------------------

Moderate GRADE	SGLT2 inhibitors probably increase the risk of diabetic ketoacidosis slightly compared with GLP-1 receptor agonists. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
-----------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

High GRADE	SGLT2 inhibitors increase the risk of genital infection compared with GLP-1 receptor agonists. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
-------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Low GRADE	GLP-1 receptor agonists may increase the risk of severe gastrointestinal events compared with SGLT2 inhibitors. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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

Low GRADE	SGLT2 inhibitors may reduce the risk of death compared with GLP-1 receptor agonists. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Low GRADE	There may be little or no difference in the risk of cardiovascular death between SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Low GRADE	There may be little or no difference in the risk of nonfatal myocardial infarction between SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Moderate GRADE	GLP-1 receptor agonists probably reduce the risk of nonfatal stroke compared with SGLT2 inhibitors. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
-----------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Low GRADE	SGLT2 inhibitors may reduce the risk of end-stage kidney disease compared with GLP-1 receptor agonists. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

High GRADE	SGLT2 inhibitors reduce the risk of hospital admission for heart failure compared with GLP-1 receptor agonists. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
-------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

No GRADE	We are uncertain of the effects of GLP-1 receptor agonists 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>
-----------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Moderate GRADE	SGLT2 inhibitors probably increase the risk of diabetic ketoacidosis slightly compared with GLP-1 receptor agonists. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
-----------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

High GRADE	SGLT2 inhibitors increase the risk of genital infection compared with GLP-1 receptor agonists. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
-------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Low GRADE	GLP-1 receptor agonists may increase the risk of severe gastrointestinal events compared with SGLT2 inhibitors. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Overwegingen

De literatuuranalyse is gebaseerd op de recente systematische review en netwerk meta-analyse van Palmer (2021). De conclusies, overwegingen en aanbevelingen zijn te vinden in de module 'SGLT2-remmers' en de module 'GLP1-receptoragonisten'. In de huidige module is aanvullend een vergelijking tussen SGLT2-remmers en GLP1-receptoragonisten uitgevoerd. De overwegingen in de module 'SGLT-2-remmers' en module 'GLP1-receptoragonist' zijn ook relevant voor deze module: zie hiervoor de betreffende modules.

Voor- en nadelen (vergelijking tussen SGLT2-remmers en GLP1-receptoragonisten)

Uit een vergelijking van de effecten van SGLT2-remmers en GLP1-receptoragonisten komt naar voren dat SGLT2-remmers een voordeel bieden, afhankelijk van de patiëntengroep (DM type 2 met eerder bewezen hart- en vaatziekten, DM type 2 met chronische nierschade, DM type 2 met zowel bewezen hart- en vaatziekten als chronische nierschade) voor de totale mortaliteit (6-13 minder per 1000 personen), ziekenhuisopname voor hartfalen (18-48 minder per 1000 personen), en eindstadium nierfalen (1-10 minder per 1000 personen). GLP1-receptoragonisten bieden daarentegen een voordeel ten opzichte van SGLT2-remmers voor niet-fatale beroertes (16-27 minder per 1000 personen). Bij een vergelijking van bijwerkingen is er een nadeel voor SGLT2-remmers voor (mycotische) genitale infecties (158 meer per 1000 personen), en een mogelijk nadeel voor diabetische ketoacidose (1 meer per 1000 personen). Omgekeerd hebben GLP1-receptoragonisten een nadeel ten opzichte van SGLT2-remmers voor ernstige gastro-intestinale events (58 meer per 1000 personen). Een belangrijk voordeel van SGLT2-remmers is de orale toedieningsvorm, terwijl de meeste GLP1-receptoragonisten geïnjecteerd moeten worden.

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 wel gerapporteerde cardiovasculaire en renale eindpunten. Daarnaast ontbreekt de cruciale uitkomstmaat acuut nierfalen. De zekerheid van het bewijs is afhankelijk van de risicogroep. In de risicogroep met bewezen hart- en vaatziekten maar geen chronisch nierschade is er, met uitzondering van de uitkomstmaat acuut nierfalen (geen bewijs), een redelijke tot hoge zekerheid van het bewijs voor de cruciale uitkomstmaten. In de risicogroep met chronische nierschade maar geen hart- en vaatziekten is er, met uitzondering van de uitkomstmaten acuut nierfalen (geen bewijs) en eindstadium nierfalen (lage zekerheid van bewijs), een redelijke tot hoge zekerheid van het bewijs voor de cruciale uitkomstmaten. Ten slotte is er in de risicogroep met zowel chronische nierschade als hart- en vaatziekten met uitzondering van de uitkomstmaten acuut nierfalen (geen bewijs), totale sterfte, cardiovasculaire sterfte, niet-fataal hartinfarct, en eindstadium nierfalen (lage zekerheid van bewijs), een redelijke tot hoge zekerheid van het bewijs voor de cruciale uitkomstmaten.

Aanvullende overwegingen en medicamenteus stappenplan gericht op zeerhoogrisicopatiënten

Op basis van de bevindingen stelt de richtlijnwerkgroep een wijziging voor in het medicamenteuze stappenplan van de NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (NHG, 2018) voor een specifieke groep patiënten met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten.

Algemene inleiding en motivatie tot wijziging medicamenteuze stappenplan

Het primaire doel van de behandeling van patiënten met DM type 2 is op korte termijn het behandelen van hyperglykemie en op langere termijn het voorkomen van complicaties, zoals hart- en vaatziekten, nierfalen, blindheid en amputaties, met als beoogd resultaat een betere kwaliteit van leven en, indien mogelijk, een langer leven. Hierbij zijn hart- en vaatziekten de meest prevalentie complicatie. Uitgebreide aandacht voor de behandeling van hyperglykemie en cardiovasculair risicomangement (CVRM) is in de afgelopen jaren succesvol geweest met een duidelijk afname van (sterfte aan) hart- en vaatziekten en microvasculaire complicaties bij patiënten met DM type 2 (Gregg, 2014; Rawshani, 2017; Gregg, 2019). Ondanks deze verbeterde behandeling blijft echter de kans op overlijden en hospitalisatie als gevolg van coronaire hartziekten en hartfalen ruim tweemaal hoger dan de achtergrondpopulatie (Rawshani, 2018). Bovendien zijn micro- en macrovasculaire complicaties na de initiële daling zowel in de Verenigde Staten (Gregg, 2019) als in Nederland (Heintjes, 2019) niet verder afgenomen. Ondanks goed gestructureerde diabeteszorg is in Nederland het risico op hart- en vaatziekten bij mensen met DM type 2 nog steeds verhoogd vergeleken bij mensen zonder DM type 2, en dit is in de periode 2008-2016 gelijk gebleven (Heintjes, 2019). Meerdere Nederlandse studies rapporteren prevalentiecijfers over hart- en vaatziekten van 25-30% (Wermeling, 2012; Hart, 2018; Hart, 2019; Heintjes, 2019). In de studie van Boonman (2012) is het voorkomen van hartfalen onderzocht bij mensen ≥ 60 jaar met DM type 2 en blijkt er sprake te zijn van een niet-gestelde diagnose hartfalen bij 28% van de patiënten. Van de 161 nieuwe diagnoses hartfalen was 17% HFrEF en 83% HFpEF. Verder heeft ruim 10% van de patiënten met eindstadium nierfalen DM type 2 (<https://ivisualz.nl/ivisualz/chartFlash/charts>). Recent gepubliceerde data suggereren dat dit percentage tussen 2000-2015 van 8,8% naar 12,7% is gestegen (Cheng, 2021). Nadere analyse van de landelijke cijfers afkomstig uit Renine ([Registratie Nierfunctievervangende therapie Nederland](#)), toont verder dat tussen 2010 en 2019 de totale populatie (> 45 jaar) met nierfunctievervangende therapie is gestegen van 11.477 tot 15.207 (32%), terwijl dit aantal onder de patiënten met DM type 2 is gestegen van 1058 tot 1700 (61%). Deze laatste toename wordt geregistreerd, terwijl de prevalentie van diabetes in de periode van 2010 tot 2019 nauwelijks veranderde ([Volksgezondheidszorg.info](#)). Ook de sterfte is nog duidelijk verhoogd. Gemiddeld zal een 60-jarige patiënt met DM en hart- en vaatziekten 5,2 jaar eerder overlijden vergeleken met iemand zonder DM (Heintjes, 2019). Deze data geven aan dat er duidelijk nog ruimte is om het verhoogde risico op cardiorenale morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met DM type 2 aan te pakken. Het behandelen van patiënten met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten past ook binnen een persoonsgerichte aanpak.

Effect intensieve glucoseverlaging

Uit observationeel onderzoek is bekend dat hyperglykemie samenhangt met het risico op macro- en microvasculaire complicaties, maar verbetering van de glykemische regulatie uitgedrukt als een daling van het HbA1c vertaalt zich niet automatisch in betere patiëntuitkomsten over hart- en vaatziekten. Een meta-analyse van 3 grote studies - ACCORD, ADVANCE, VADT - toonde aan dat een vermindering van het HbA1c van 1% verband houdt met een relatieve risicovermindering van 15% van niet-fatale myocardinfarcten (MI), zonder gunstige effecten op beroerte, sterfte aan hart- en vaatziekten, totale sterfte, of ziekenhuisopname voor hartfalen (Ray, 2009). Intensieve glucosecontrole was gunstiger bij patiënten met een korte diabetesduur, een lager HbA1c bij aanvang en zonder eerder bewezen hart- en vaatziekten (Turnbull, 2009). Bovendien lieten de UKPDS en VADT (beide patiënten met DM type 2) zien dat vroege intensieve glucosecontrole verband houdt met het voorkomen van hart- en vaatziekten op de lange termijn, maar dat hiervoor een lange follow-up (≥ 10 jaar) noodzakelijk is (Laiterapong, 2019).

Literatuuranalyse: effectiviteit en veiligheid van SGLT2-remmers en GLP1-receptoragonisten

Er zijn inmiddels meerdere gerandomiseerde studies die aantonen dat behandeling met SGLT2-remmers en GLP1-receptoragonisten kan leiden tot minder hart- en vaatziekten, nierfalen, ziekenhuisopnames voor hartfalen, sterfte aan hart- en vaatziekten en totale sterfte (Zelniker, 2019; Mannucci, 2020). Dit werd met name aangetoond bij volwassenen met DM type 2 met hart- en vaatziekten en/of chronische nierschade, een categorie patiënten met een hoog tot zeer risico op (recidief) hart- en vaatziekten, ondanks optimaal cardiovasculair risicomanagement (CVRM). Om tot een goede plaatsbepaling te komen is het essentieel dat er helderheid is over de grootte van het (on)gunstige effect van deze middelen en hierover was de literatuur tot voor kort niet eenduidig. De huidige literatuuranalyse is gebaseerd op de systematische review van Palmer (2021), die deze onzekerheden adresseert. Deze netwerk meta-analyse (van hoge kwaliteit) en de daarop gebaseerde richtlijn in BMJ Rapid Recommendations (Li, 2021) heeft het effect van SGLT2-remmers en GLP1 receptoragonisten op alle relevante uitkomstmaten beoordeeld op personen met een gradatie in risico op hart- en vaatziekten (Palmer, 2021).

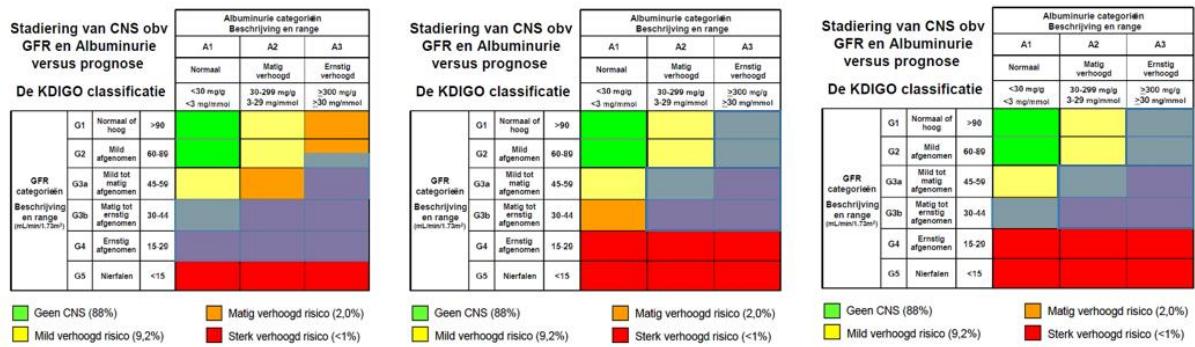
De literatuurconclusies zijn overgenomen uit deze netwerk meta-analyse. De zekerheid (bewijskracht) van de literatuurconclusies is waar nodig (verder) verlaagd als er sprake was van overlap van de effectschatting met de door de huidige werkgroep bepaalde grenzen voor klinische relevantie en besluitvorming. De werkgroep stelt dat voor het beoordelen van de klinische relevantie van het effect een tijdshorizon van 5 jaar de voorkeur heeft en hanteert voor alle cardiovasculaire en renale eindpunten samen een *numbers needed to treat* van 20 tot 30 (NNT 5 jaar) als grens voor klinische besluitvorming. Deze grens komt overeen met de grens voor andere alom geaccepteerde behandelingen, zoals bloeddrukverlaging, cholesterolreductie of het voorschrijven van plaatjesaggregatieremmers na een beroerte. Zo legt de CVRM-richtlijn (NHG/NIV/NVvC, 2019) de behandelgrens bij een 10-jaarsrisico op hart- of vaatziekte van circa 20% (dus 5-jaarsrisico van 10%), terwijl dit risico met bloeddrukverlaging of cholesterolreductie met ongeveer een derde en met de combinatie van beide behandelingen circa 50% gereduceerd kan worden (wat dus een NNT van 20-30 in 5 jaar is). Omdat patiënten met een hoog tot zeer risico op (recidief) hart- en vaatziekten kans hebben op uiteenlopende uitkomsten gedurende de follow-upperiode, is voor diverse te onderscheiden afzonderlijke eindpunten (zoals totale sterfte, myocardinfarct, beroerte, hartfalen, eindstadium nierfalen) genoeg genomen met een hogere NNT-waarde van 100 over 5 jaar. Deze NNT-grens werd met name gebruikt om het GRADE-domein 'imprecisie' te kunnen beoordelen (per uitkomstmaat). Belangrijk om te benadrukken dat laatstgenoemde grens dus NIET betekent dat elke interventie met een NNT < 100 wordt aanbevolen. Voor ernstige bijwerkingen en complicaties zoals ketoacidose en amputaties werd een NNT (5 jaar) van 1000 gehanteerd als grens voor klinische relevantie en besluitvorming, omdat het hier mogelijke schadelijke effecten (*harms*) van behandeling met SGLT2-remmers en GLP1-receptoragonisten betreft.

De richtlijncommissie selecteert bij het definiëren van de patiëntenpopulatie die in aanmerking dient te komen voor een SGLT2-remmer of GLP1-receptoragonist een enigszins andere groep met chronische nierschade dan de netwerk meta-analyse en de diabetische nefropathierichtlijn (zie figuur 2). De werkgroep is echter van mening dat dit niet leidt tot relevante problemen bij de interpretatie van de resultaten en daarom geen reden is voor de werkgroep om de bewijskracht van de literatuurconclusie (verder) af te waarderen voor indirectheid.

Palmer meta-analyse

Diabetische nefropathie richtlijn

Huidige richtlijn



Figuur 2. Definitie van patiëntenpopulatie met chronische nierschade die in aanmerking dient te komen voor een SGLT2-remmer of GLP1-receptoragonist: vergelijk de grijs gearceerde vlakken tussen Palmer (2020), richtlijn Diabetische nefropathie (NIV, 2020) en de huidige richtlijn. Zie de hoofdstekst voor verdere toelichting.

Conform de diabetische nefropathie richtlijn (NIV, 2020) is G4 niet toegevoegd, omdat een eGFR van ≥ 30 ml/min/1,73 m² het inclusiecriteria 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) waardoor de gerapporteerde effecten op de harde eindpunten niet direct kunnen worden geëxtrapoleerd naar eGFR < 30 ml/min/1,73 m². Verder is conform de richtlijn diabetische nefropathie G1A3 en G2A3 toegevoegd. Conform de netwerk meta-analyse van Palmer heeft de richtlijncommissie G3bA1 toegevoegd.

Feitelijk heeft de richtlijncommissie het voorstel de combinatie DM type 2 en chronische nierschade die gepaard gaat met een matig verhoogd risico (oranje in KDIGO-classificatie) op te waarderen naar rood (waarbij diabetes met orgaanschade of een belangrijke risicofactor zoals gedefinieerd als zeer hoog risico in de CVRM-richtlijn meer wordt geconcretiseerd). Een grote meta-analyse, deels gebaseerd op Nederlandse data, laat zien dat chronische nierschade en diabetes een additief risico geven op sterfte aan hart- en vaatziekten (Fox, 2012). De sterfterisico's waren 1,2-1,9 keer hoger voor deelnemers met diabetes dan voor deelnemers zonder diabetes over de volledige bandbreedte van eGFR en albumine-creatinineratio (ACR). Dit komt overeen met de gerapporteerde forse onderschatting van het risico op hart- en vaatziekten en cardiovasculaire sterfte met SCORE bij mensen met chronische nierschade (Matsushita, 2020; <http://ckdpcrisk.org/ckdpatchscore>). Integratie van SCORE en een 'CKD-patch' volgens KDIGO toont gemiddeld een 1,86 (95%-BI 1,48 tot 2,44) maal hoger risico op mortaliteit indien rekening wordt gehouden met chronische nierschade. Verder zijn er aanwijzingen dat bij mensen met DM type 2 de combinatie van een eGFR < 60 ml/min/1,73 m² en ACR ≥ 3 mg/mmol en een eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² en ACR ≥ 30 mg/mmol gepaard gaat met een risico op sterfte aan hart- en vaatziekten en renale complicaties dat vergelijkbaar is met reeds geïncludeerde groepen (Ninomiya, 2009). Ten slotte zijn de gunstige effecten van SGLT2-remmers op sterfte, hart- en vaatziekten, en nierfalen consistent over alle KDIGO-risicoclassificaties heen (Neuen, 2021a; Levin, 2020).

Effectiviteit van SGLT2-remmers en GLP1-receptoragonisten

Bij patiënten met eerder bewezen hart- en vaatziekten en/of chronische nierschade hebben zowel SGLT2-remmers als GLP1-receptoragonisten klinisch relevante effecten op totale sterfte, eindstadium nierfalen, en niet-fataal hartinfarct. SGLT2-remmers hebben daarnaast klinisch relevante effecten op ziekenhuisopnames voor hartfalen, terwijl GLP1-receptoragonisten een klinisch relevant effect op niet-fatale beroerte hebben. In tabel 5 worden de belangrijke uitkomsten weergegeven indien 1000 mensen met eerder bewezen hart- en vaatziekten en/of chronische nierschade gedurende 5 jaar worden behandeld (Palmer, 2021). Het uitgangrisico is gebaseerd op Risk Equations for Complications Of type 2 Diabetes (RECODe; Basu, 2017, 2018). De *number needed to treat* (NNT 5

jaar) 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 NNT aanzienlijk lager indien de belangrijkste uitkomsten gecombineerd in ogenschouw worden genomen: de schatting hiervan varieert tussen de 7-22 patiënten die gedurende 5 jaar behandeld dienen te worden om 1 van die uitkomsten te voorkomen. Bij patiënten met DM type 2 met een lager risico op hart- en vaatziekten zijn deze gunstige effecten (uitgedrukt als NNT 5 jaar) beduidend kleiner (hogere NNT) en daarom vooralsnog niet klinisch relevant. Zoals benoemd selecteerde de richtlijncommissie bij het definiëren van de patiëntenpopulatie die in aanmerking dient te komen voor een SGLT2-remmer of GLP1-receptoragonist een enigszins andere groep met chronische nierschade dan de netwerk meta-analyse van Palmer (2021). Desondanks is de richtlijncommissie van mening dat het aannemelijk is dat de resultaten niet heel anders zouden zijn als Palmer (2021) een andere definitie van chronische nierschade had gebruikt. Dit kan echter niet met zekerheid gezegd worden.

Tabel 5. Belangrijke uitkomsten indien 1000 mensen met eerder bewezen hart- en vaatziekten en/of chronische nierschade gedurende 5 jaar worden behandeld.

Uitkomsten (5 jaar)	DM2 ⁺ + eerder aangetoonde hart- en vaatziekten				
	Gebruikelijke zorg (per 1000) [§]	Gebruikelijke zorg & SGLT2-remmer	NNT	Gebruikelijke zorg & GLP1-receptoragonist	NNT
Totale sterfte	120	18 minder - 15%	56	13 minder - 11%	77
Eindstadium nierfalen	20	6 minder - 30%	167	4 minder - 20%	250
Niet-fataal hartinfarct	108	13 minder - 12%	77	8 minder - 7%	125
Niet-fatale beroerte	108	1 meer	-*	16 minder - 15%	63
Hartfalen	80	23 minder - 29%	43	4 minder	-*
Samengestelde uitkomst[#]	436	59 minder -14%	17	45 minder - 10%	22
Gastro-intestinale klachten	44	Onbekend	-	58 meer + 132%	17
Genitale infecties	73	143 meer + 196%	7	21 minder - 29%	48
Ketoacidose	2	0 meer	-*	1 minder	-*
Amputatie	45	6 meer	-*	30 minder	-*
Uitkomsten (5 jaar)					
Uitkomsten (5 jaar)	DM2 ⁺ + chronische nierschade				
	Gebruikelijke zorg (per 1000) [§]	Gebruikelijke zorg & SGLT2-remmer	NNT	Gebruikelijke zorg & GLP1-receptoragonist	NNT
Totale sterfte	170	26 minder - 15%	38	17 minder - 10%	59
Eindstadium nierfalen	92	25 minder - 27%	40	19 minder - 21%	53
Niet-fataal hartinfarct	120	14 minder	71	9 minder	111

		- 12%		- 8%	
Niet-fatale beroerte	120	1 meer	-*	17 minder - 14%	59
Hartfalen	105	29 minder - 28%	34	6 minder	-*
Samengestelde uitkomst[#]	607	93 minder - 15%	11	68 minder - 11%	15
Gastro-intestinale klachten	44	Onbekend	-	58 meer + 132%	17
Genitale infecties	73	143 meer + 196%	7	21 minder - 29%	48
Ketoacidose	2	0 meer	-*	1 minder	-*
Amputatie	55	8 meer	-*	37 minder	-*
Uitkomsten (5 jaar)					
	DM2⁺ + eerder aangetoonde hart- en vaatziekten en chronische nierschade				
	Gebruikelijke zorg (per 1000)[§]	Gebruikelijke zorg & SGLT2-remmer	NNT	Gebruikelijke zorg & GLP1-receptoragonist	NNT
Totale sterfte	265	40 minder - 15%	25	24 minder - 9%	42
Eindstadium nierfalen	148	38 minder - 26%	26	29 minder - 20%	34
Niet-fataal hartinfarct	190	21 minder - 11%	48	13 minder - 7%	77
Niet-fatale beroerte	190	2 meer	-*	25 minder - 13%	40
Hartfalen	235	58 minder - 25%	17	11 minder	-*
Samengestelde uitkomst[#]	1028	155 minder - 15%	6	102 minder - 10%	10
Gastro-intestinale klachten	44	Onbekend	-	58 meer + 132%	17
Genitale infecties	73	143 meer + 196%	7	21 minder - 29%	48
Ketoacidose	2	0 meer	-*	1 minder	-*
Amputatie	94	13 meer	-*	63 minder	-*

■ ADE hoog GRA ■ redelijk GRADE I ■ ■ Uitgangsrisico gebaseerd op RECODE

* Statistisch niet-significant effect

Samengestelde uitkomst van totale sterfte, eindstadium nierfalen, niet-fataal hartinfarct, niet-fatale beroerte en hartfalen (geen GRADE-beoordeling)

NNT, number needed to treat (voor een (extra) gunstige uitkomst, of voor een (extra) ongunstige uitkomst)

† Patiënten met DM type 2

Palmer (2021) berekent een overall (niet gestratificeerde) oddsratio om daarmee de NNT's te berekenen voor de verschillende risicogroepen, waarbij de baselinerisico's verschillen. Tsapas (2021) voerde een vergelijkbare netwerk meta-analyse uit, waarbij er wel werd gestratificeerd voor

baselinerisico. De methode die Palmer (2021) volgt, wordt gesteund door resultaten uit een studie van Furukawa (2001). Zij hebben diverse meta-analyses bekeken, waarbij ze de oddsratio's (OR), relatieve risico's (RR) en risicoverschillen (RD) zoals gerapporteerd in de meta-analyse vergeleken met de gerapporteerde OR, RR of RD in de afzonderlijke trials. Vervolgens hebben ze gekeken in hoeverre deze uitkomsten van elkaar verschilden. Uit deze studie is gebleken dat de effectmaten in hoge mate overeenkwamen, ook als er sprake was van een verschil in baselinerisico. De auteurs concluderen op basis van deze gegevens dat met name de OR (*random effects/fixed effects models*) en RR (*random effects models*) redelijk constant blijven, ondanks verschillen in baselinerisico. Tsapas (2021) geeft overigens zelf als een belangrijke limitatie aan dat de stratificatie op cardiovasculair risico eigenlijk niet mogelijk was, omdat er sprake was van inconsistente definities van cardiovasculair risico tussen de studies van de netwerk meta-analyse. Ook geeft Tsapas (2021) als limitatie aan dat door de data op te delen aan de hand van onderliggend cardiovasculair risico er een lage bewijskracht ontstaat omdat de aantallen te klein worden in subgroepenanalyses. De netwerk meta-analyse van Tsapas werd overigens gefinancierd door de farmaceutische industrie en die van Palmer niet.

Veiligheid van SGLT2-remmers

In de netwerk meta-analyse (Palmer, 2021) werden (euglykemische) ketoacidose en (mycotische) genitale infecties als bijwerkingen gerapporteerd bij SGLT2-remmers (tabel 5). Er is sprake van een klinisch relevante toename in (mycotische) genitale infecties (143 (119-170) per 1000 mensen meer na 5 jaar behandeling), maar geen klinisch relevante toename van (euglykemische) ketoacidose (0 (1 minder tot 2 meer) per 1000 mensen meer na 5 jaar behandeling). Niettemin dienen gezien het mogelijk (kleine) risico op (euglykemische) ketoacidose de risicofactoren en symptomen van (euglykemische) ketoacidose met de patiënt besproken te worden. 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, diarree, extreme dorst 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 Diëtiëk)), intermitterend vasten of een sterk koolhydraat beperkt dieet (< 70 gram koolhydraten per dag). 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.

De combinatie perifeer vaatlijden en DM type 2 geeft een additief sterk verhoogd risico op sterfte aan hart- en vaatziekten, hartinfarct of ischemische beroerte, hartfalen en amputaties ten opzichte van mensen met slechts 1 van deze aandoeningen (Bonaca, 2018). SGLT2-remmers verlagen aangetoond de sterfte aan hart- en vaatziekten, hartinfarct, beroerte, hartfalen, en eindstadium nierfalen (Palmer, 2021). In het CANVAS (Canagliflozin cardiovascular assessment study)-programma, werd echter een tweevoudig verhoogd risico op amputatie gevonden. De resultaten van CREDENCE (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation), die ook canagliflozine versus placebo onderzocht, liet geen verhoogd risico zien op amputatie. De cardiovasculaire veiligheidsstudies met empagliflozine, dapagliflozine, en ertugliflozine toonden ook geen verhoogd risico op amputaties. De netwerk meta-analyse (Palmer, 2021) geeft aan dat behandeling met SGLT2-remmers mogelijk resulteert in een toename in 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 onprecies; 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. Post-hoc studies van de EMPA-REG en DECLARE-TIMI 58 bevestigen dat de patiënten met perifeer vaatlijden een sterk verhoogd risico hebben op sterfte aan hart- en vaatziekten, hartfalen en chronische nierschade, maar

net zoveel baat hadden bij behandeling met een SGLT2-remmer als patiënten zonder perifeer vaatlijden. Het aantal amputaties was hoger bij patiënten met perifeer vaatlijden, maar hing niet samen met het empagliflozine- of dapagliflozinegebruik (Bonaca, 2020; EMA, 2017). In DECLARE-TIMI 58 en EMPAREG was perifeer vaatlijden een belangrijk inclusiecriteria. Zelfs in CREDENCE was perifeer vaatlijden geen exclusiecriteria. Wel werd in de CREDENCE het gebruik van canagliflozine gestaakt bij symptomen die het amputatierisico mogelijk verhogen, zoals een ulcus en/of wondinfectie. Bij ontstaan van een voetulcus/wondinfectie dient de SGLT2-remmer daarom te worden gestaakt, maar SGLT2-remmers zijn niet gecontra-indiceerd bij perifeer vaatlijden. 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 mogelijk levensbedreigende infectie. Het risico op gangreen van Fournier is ook opgenomen in de bijsluiters (CBG, 2019). 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).

Veiligheid GLP1-receptoragonisten

In de netwerk meta-analyse (Palmer, 2021) werden ernstige gastro-intestinale bijwerkingen (in de onderliggende studies gedefinieerd als misselijkheid, braken, diarree, verminderde eetlust, buikklachten) gerapporteerd bij GLP1-receptoragonisten. Er is sprake van een klinisch relevante toename van ernstige gastro-intestinale bijwerkingen (58 (9-142) per 1000 mensen meer na 5 jaar behandeling). GLP1-receptoragonisten hebben mogelijk geen effect op pancreatitis (1 (1 minder tot 3 meer) per 1000 personen na 5 jaar behandeling) en pancreascarcinoom (1 (1 minder tot 3 meer) per 1000 personen na 5 jaar behandeling; bewijskracht volgens GRADE: redelijk). Galblaasaandoeningen, zoals cholelithiasis en acute cholecystitis, worden niet genoemd in de netwerk meta-analyse, maar er zijn aanwijzingen dat deze vaker voorkomen bij GLP1-receptoragonistgebruik (Nauck, 2019; Nreu, 2020). Een recente meta-analyse rapporteert een verhoogd risico op cholelithiasis (oddsratio (OR) 1,28; 95%-BI 1,11-1,48) (Nreu, 2020). Het betreft een relatief klein risico: in de LEADER-trial (Marso, 2016a) betrof het 3,1% van de patiënten (141-145 van totaal 4668 patiënten) in de liraglutide-arm die een vorm van galblaasaandoening (cholelithiasis, cholecystitis) kreeg versus 1,9% in de controle-arm (88 van in totaal 4672 patiënten; hazardratio (HR) 1,60; 95%-BI 1,23-2,09). Het mechanisme hiervan is onduidelijk, maar hangt mogelijk samen met gewichtsverlies of directe effecten van GLP1-receptoragonisten op de galblaasmotiliteit. Een onverwacht veiligheidssignaal dat uit de SUSTAIN 6 naar voren kwam, was dat van verhoogd risico op diabetische retinopathie bij deelnemers aan de studie die gerandomiseerd waren naar semaglutide (Marso, 2016b). Diabetische retinopathie werd significant vaker gemeld bij personen gerandomiseerd naar semaglutide (50 proefpersonen, 3,0%) dan naar placebo (29 proefpersonen, 1,8%; $p = 0,02$). Dit resultaat heeft terecht geleid tot veel extra onderzoek. Visbøll et al. (2018) voerden een gedetailleerde evaluatie uit van het gehele SUSTAIN clinical trial programma. In de SUSTAIN 1–5 was geen sprake van een verhoogd risico op verslechtering van de diabetische retinopathie. Opgemerkt werd dat in deze studies patiënten met bestaande diabetische retinopathie die actieve medische behandeling nodig hadden, werden uitgesloten en dat deze onderzoeken ook een bovengrens van HbA1c (86-91 mmol/mol) hadden voor opname. Een groot deel van het verhoogde risico op diabetische retinopathie van semaglutide in SUSTAIN 6 kon worden toegeschreven aan de snelheid en mate van HbA1c-reductie tijdens de eerste 16 weken van de studie. Bovendien werd deze complicatie alleen gezien bij personen met reeds bestaande diabetische retinopathie, een hoog HbA1c bij aanvang, en behandeling met insuline. Bij een patiënt met diabetische retinopathie dient de behandelend arts alert te zijn op toename van de retinopathie en is extra monitoring nodig. Zie verder de richtlijn over diabetische nefropathie (NIV, 2017).

Voorstel wijziging NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 ten aanzien van de behandeling van patiënten met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten

De richtlijnwerkgroep stelt op basis van bovenstaande bevindingen en afwegingen een uitbreiding van het medicamenteuze stappenplan voor: in de NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 is een indicatie gecreëerd voor zowel SGLT2-remmers als GLP1-receptoragonisten bij de behandeling van patiënten met DM type 2 en eerder aangetoonde hart- en vaatziekten en/of chronische nierschade. Voor alle andere patiënten blijft de NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (NHG, 2018) onveranderd gehandhaafd.

Het merendeel van patiënten met DM type 2 en eerder bewezen hart- en vaatziekten en/of chronische nierschade en/of hartfalen zal inmiddels worden behandeld volgens het medicamenteuze stappenplan conform de NHG-Standaard uit 2018. Het nieuwe advies is om bij deze patiënten - bij een HbA1c-waarde > 53 mmol/mol en indien hiervoor geen contra-indicaties bestaan - een SGLT2-remmer toe te voegen aan de bestaande medicatie. Afhankelijk van de HbA1c-streefwaarde dient andere glucoseverlagende medicatie te worden aangepast om hypoglykemie te voorkomen. SGLT2-remmers en GLP1-receptoragonisten zijn niet direct (*head to head*) met elkaar vergeleken. De richtlijncommissie geeft de voorkeur aan SGLT2-remmers, omdat een indirecte vergelijking van het effect op relevante uitkomsten gunstiger uitvalt voor de SGLT2-remmers in vergelijking tot GLP1-receptoragonisten (tabel 5). Bovendien zijn SGLT2-remmers goedkoper en oraal in te nemen, terwijl de meeste GLP1-receptoragonisten subcutaan dienen te worden toegediend. Bij contra-indicaties voor SGLT2-remmers hebben GLP1-receptoragonisten de voorkeur. Hierbij wordt het BMI-criterium > 30 losgelaten bij patiënten met DM type 2 en eerder bewezen hart- en vaatziekten en/of chronische nierschade. De gunstige cardiovasculaire effecten van GLP1-receptoragonisten zijn vergelijkbaar bij een BMI < 30 ten opzichte van een BMI ≥ 30 (Mannucci 2020). Indien het enige ingangscriterium hartfalen is (HFrEF met linkerventrieklejectiefractie < 40% zonder eerder bewezen hart- en vaatziekten en/of chronische nierschade), is de toegevoegde waarde van een GLP1-receptoragonist nog onduidelijk (Seferović, 2020); in dat geval kan elke ander vorm van glucoseverlagende medicatie worden gestart. Indien na de toevoeging van de SGLT2-remmer aan de bestaande medicatie de HbA1c-streefwaarde niet wordt behaald of na enige tijd wederom gestegen is, overweeg dan toevoeging van een middel dat het risico op hart- en vaatziekten aangetoond verlaagt, zoals een GLP1-receptoragonist. De keuze zal hier dus vooral geschieden op basis van individuele voordelen van middelen en het glucoseverlagende effect, waarbij GLP1-receptoragonisten aangetoonde verlaging van het risico op hart- en vaatziekten en sterfte als voordeel hebben naast een goed glucoseverlagend effect en gunstige effecten op het gewicht. Bij patiënten met specifiek een zeer hoog risico op CVA, kan men laten meewegen dat uit de literatuuranalyse bleek dat GLP1-receptoragonisten een voordeel bieden ten opzichte van SGLT2-remmers voor niet-fatale beroertes (16-27 minder per 1000 personen).

De minderheid van de patiënten met DM type 2 en eerder bewezen hart- en vaatziekten en/of chronische nierschade zal nog niet medicamenteus worden behandeld met glucoseverlagende therapie. Start in deze groep, indien het HbA1c > 53 mmol/mol bedraagt, bij voorkeur behandeling met een SGLT2-remmer, tenzij er contra-indicaties bestaan. De richtlijncommissie heeft hier gekozen voor een SGLT2-remmer in plaats van metformine als eerste keus. De bewijslast van hoge kwaliteit van effecten op de relevante eindpunten zoals eindstadium nierfalen, en ziekenhuisopnames voor hartfalen is voor SGLT2-remmers voorhanden, maar er is weinig zekerheid dat metformine een verschil maakt op deze uitkomsten (Palmer, 2018). Hoewel 58-82% van de patiënten in de cardiovasculaire veiligheidsstudies met SGLT2-remmers en GLP1-receptoragonisten ook metformine gebruikte, suggereert een recente meta-analyse dat de gunstige effecten van beide middelen op cardiovasculaire sterfte, niet-fataal hartinfarct, en niet-fatale beroerte onafhankelijk zijn van het metforminegebruik (Zaccardi, 2021). Een ander recente meta-analyse (Neuen, 2021b) toont dit ook voor de renale uitkomsten. Bovendien zijn er inmiddels studies verschenen waarbij de gunstige effecten van SGLT2-remmers op totale sterfte, eindstadium nierfalen en hartfalen zijn aangetoond in mensen zonder diabetes (en dus ook zonder metforminegebruik; de DAPA-HF studie, McMurray,

2019; DAPA-CKD, Heerspink, 2020; EMPEROR, Packer, 2020). Bovendien kent de bewijsvoering over de gunstige effecten van metformine op het voorkomen van hart- en vaatziekten beperkingen. Het bewijs voor metformine in onderzoek verband is van veel lagere kwaliteit dan dat van de cardiovasculaire uitkomststudies van SGLT2-remmers en GLP1-receptoragonisten. UKPDS was een post-hoc geneste case-control analyse met een onderzoeksopzet zonder powerberekening op uitkomsten (UKPDS group, 1998). In een deelonderzoek van de UKPDS-trial waarin slechts 342 patiënten werden behandeld met metformine hadden patiënten met obesitas en DM type 2 een 32% lager risico op een aan diabetesgerelateerde (voornamelijk vasculaire) uitkomstmaat, vergeleken met een conventionele behandeling die voornamelijk bestond uit dieetaanpassingen. Het effect van metformine op afzonderlijke microvasculaire uitkomstmaten was niet statistisch significant. Het onderzoek was niet geblindeerd en cardiovasculair risicomanagement op het gebied van cholesterolverlaging (met statines) en bloeddrukregulatie (met ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten) was destijds nog ongebruikelijk.

Indien tijdens behandeling met de SGLT2-remmer de individuele HbA1c-streefwaarde niet wordt behaald, wordt in stap 2 geadviseerd metformine toe te voegen. De richtlijncommissie heeft hier voor metformine gekozen, omdat de meeste patiënten in de cardiovasculaire veiligheidsstudies eveneens metformine gebruikten, en GLP1-receptoragonisten veel duurder zijn dan metformine. Indien deze combinatie onvoldoende effect heeft op de glucoseregulatie, overweeg dan in stap 3 toevoeging van een middel dat aantoonbaar het risico op hart- en vaatziekten verlaagt, zoals een GLP1-receptoragonist. Is er sprake van een zeer hoog risico alleen vanwege hartfalen, dan is er geen aangetoond voordeel van een GLP1-receptoragonist op harde eindpunten. De combinatie van SGLT2-remmers met GLP1-receptoragonisten is specifiek onderzocht in enkele klinische studies (onder andere DURATION 8, SUSTAIN 9 en AWARD 10; Frías, 2016; Ludvik, 2018; Zinman, 2019). Effecten op HbA1c, gewicht en bloeddruk zijn additief. Afzonderlijk hebben GLP1-receptoragonisten en SGLT2-remmers positieve effecten op harde eindpunten (Palmer, 2021), maar de combinatie is niet speciaal onderzocht in cardiovasculaire veiligheidsstudies. Er is wel een speciale subgroepanalyse gedaan van de EXSCEL-trial (Clegg, 2019). Deze trial onderzocht gerandomiseerd het effect van exenatide, maar sommige patiënten kregen tijdens de trial een SGLT2-remmer erbij. Deze patiënten deden het beter dan de patiënten op monotherapie met exenatide. Het risico op MACE was 15% lager (statistisch niet significant), het risico op totale mortaliteit was 59% lager ($p < 0,05$). Deze analyse geeft wel wat richting over de mogelijke additieve waarde van combinatietherapie voor cardiovasculaire eindpunten. Een zeer recent observationeel onderzoek (Dave, 2021) geeft eveneens ondersteuning aan deze gedachte. Onder 12.584 propensity score-gematchte paren (gemiddelde [SD] leeftijd: 58,3 [10,9] jaar; 48,2% mannelijk), waren er 107 samengestelde MACE-eindpunten (incidentie per 1000 persoonsjaren: 9,9; 95%-BI 8,1-11,9]) onder SGLT2-remmer- + GLP1-receptoragonistgebruikers in vergelijking met 129 voorvallen (incidentie per 1000 persoonsjaren: 13,0; 95%-BI 10,9-15,3]) onder sulfonylureum- + GLP1-receptoragonistgebruikers, overeenkomend met een gepoolde HR van 0,76 (95%-BI 0,59-0,98); deze afname van samengesteld cardiovasculair eindpunt werd veroorzaakt door numerieke afnames van het risico op hartinfarct (HR 0,71; 95%-BI 0,51-1,003]) en totale sterfte (HR, 0,68; 95%-BI 0,40-1,14) maar niet van beroerte (HR 1,05; 95%-BI 0,62-1,79). Bovenstaande vindt de richtlijncommissie onvoldoende voor stap 2, maar voldoende voor stap 3. Voor alternatieve middelen is immers helemaal geen bewijs.

Indien deze stap 3 onvoldoende effect heeft op de glucoseregulatie, zie dan voor verdere mogelijkheden stap 4 voor de medicamenteuze adviezen voor laagrisicopatiënten in de NHG-Standaard (NHG, 2018). Toevoeging van een dipeptidylpeptidase-4-remmer (DPP4-remmer) aan een GLP1-receptoragonist wordt als niet doelmatig beschouwd.

Effectiviteit: klasse-effect versus specifieke middelen

Een gedegen onderbouwing is alleen mogelijk op groepsniveau (meta-analyse). Bij het maken van het stappenplan is met name gebruik gemaakt van een netwerk meta-analyse waarin de effecten van verschillende SGLT2-remmers en verschillende GLP1-receptoragonisten werden gecombineerd. Er is veel overlap in de aangetoonde voor- en nadelen van de individuele middelen binnen elke groep.

Alle SGLT2-remmers en GLP1-receptoragonisten verlagen het HbA1c en gewicht. Bij de GLP1-receptoragonisten zijn langwerkende preparaten (liraglutide, dulaglutide, semaglutide, en exenatide (verlengde werking)) effectiever in het verlagen van het HbA1c en gewicht dan de kortwerkende preparaten (lixisenatide, exenatide (tweemaal daags); Huthmacher, 2020).

De afzonderlijke cardiovasculaire en renale uitkomststudies laten statistisch significante effecten op harde eindpunten zien voor enkele individuele middelen. De SGLT2-remmers canagliflozine en empagliflozine hebben een aangetoond voordeel op ‘major adverse cardiovascular events’ (MACE; niet-fataal hartinfarct, niet-fatale beroerte, sterfte aan hart- en vaatziekten), hartfalen en nierfalen. Empagliflozine toont in de afzonderlijke uitkomststudie eveneens een voordeel op totale sterfte. Dapagliflozine heeft een aangetoond voordeel op hartfalen en nierfalen. Ertugliflozine heeft een aangetoond voordeel op hartfalen. De GLP1-receptoragonisten liraglutide, dulaglutide en semaglutide (subcutaan) hebben een aangetoond voordeel op MACE. Liraglutide en exenatide (verlengde werking) tonen in de afzonderlijke uitkomststudies eveneens een aangetoond voordeel op totale sterfte. De onderzoeksopzet verschilde tussen de aangehaalde studies. Ook waren er verschillen ten aanzien van onder andere de geïncludeerde patiëntenpopulatie en de duur van de studies. Dit zou de verschillende resultaten voor een deel kunnen verklaren. Oraal semaglutide is pas kort op de markt en de uitkomsten van de belangrijke cardiovasculaire uitkomststudie (SOUL; ClinicalTrials.gov NCT03914326) volgen over enkele jaren. Wellicht ten overvloede: in een meta-analyse is de grootte van de gunstige effecten op MACE en totale sterfte onderling vergelijkbaar voor de langwerkende GLP1-receptoragonisten bij mensen met reeds aangetoonde hart- en vaatziekten (Mannucci, 2020). Ook voor SGLT2-remmers is de grootte van de gunstige effecten op MACE, totale sterfte, hospitalisatie voor hartfalen en nieruitkomsten onderling vrij consistent in een recente meta-analyse (Salah, 2021).

Aanbeveling

Medicamenteuze therapie van zeerhoogrisicopatiënten met DM type 2

In deze toevoeging aan de NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (NHG, 2018) wordt de medicamenteuze behandeling beschreven voor mensen met een zeer hoog risico op (recidief) hart- en vaatziekten. Bij kwetsbare ouderen en patiënten met een korte levensverwachting (< 5 jaar) is het behandeldoel met name gericht op het voorkomen van symptomatische hypo-/hyperglykemie en het behoud van kwaliteit van leven. Het stappenplan in deze toevoeging is met name gericht op het voorkomen van langetermijncomplicaties, en is om die reden niet strikt van toepassing op deze subgroep.

- **Bepaal de behandelindicatie aan de hand van tabel 1.**

Tabel 1 Indicatiestelling: patiënten die in aanmerking komen voor stappenplan¹

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 \geq 60 ml/min/ 1,73 m ² met ACR > 30 mg/mmol eGFR 45-59 ml/min/ 1,73 m ² met ACR > 3 mg/mmol eGFR 10-44 ml/min/ 1,73 m ²
Patiënten met hartfalen	HFrEF met linkerventrieklejectiefractie < 40%

¹Gebaseerd op de CVRM-richtlijn (2019), zie de modules 'SGLT2-remmers' en 'GLP1-receptoragonisten'.² Gebruik geen SGLT2-remmer bij een eGFR <30 ml/min/1,73 m². GLP1-receptoragonisten zijn wel te gebruiken bij een eGFR 10-30 ml/min/1,73 m².

Stappenplan: patiënten die reeds medicamenteus voor hun diabetes worden behandeld

Het merendeel van bovengenoemde patiënten (tabel 1) zal inmiddels in combinatie met leefstijlinterventies worden behandeld volgens het medicamenteuze stappenplan (NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2; NHG, 2018).

- Voeg bij deze patiënten – indien HbA1c-waarde > 53 mmol/mol – een SGLT2-remmer aan bestaande medicatie toe.
- Bij contra-indicaties voor SGLT2-remmers heeft een GLP1-receptoragonist de voorkeur.*

* Als er alleen sprake is van een zeer hoog risico vanwege hartfalen, dan is er geen aangetoond voordeel van een GLP1-receptoragonist op harde eindpunten. GLP1-receptoragonisten zijn ook te gebruiken bij een eGFR 10-30 ml/min/1,73 m².

Wordt de patiënt alleen behandeld met glucoseverlagende therapie met een laag risico op hypoglykemie (metformine, DPP4-remmer, GLP1-receptoragonist), dan kan de SGLT2-remmer of GLP1-receptoragonist zonder aanpassingen worden toegevoegd. De combinatie van een DPP4-remmer en een GLP1-receptor agonist is echter niet rationeel en wordt ontraden. Indien de patiënt wordt behandeld met glucoseverlagende therapie met een hoog risico op hypoglykemie (SU, insuline, of combinatie van beide middelen) en een HbA1c ≥ 64 mmol/mol heeft, kan de SGLT2-remmer of GLP1-receptoragonist ook zonder aanpassingen worden toegevoegd.

Als de patiënt behandeld wordt met glucoseverlagende therapie met een hoog risico op hypoglykemie (SU, insuline of combinatie van beide middelen) en een HbA1c < 64 mmol/mol heeft, dient deze andere medicatie te worden aangepast voordat de GLP1-receptoragonist of SGLT2-remmer wordt toegevoegd. Zie tabel 2 voor een praktisch handvat.

Tabel 2 Aanpassingen dosering bloedglucoseverlagende medicatie bij toevoegen van SGLT2-remmer of GLP1-receptoragonist	
Huidige medicatie	Aanpassingen (alleen nodig bij HbA1c < 64 mmol/mol) ¹
medicatie met laag risico op hypoglykemie (metformine, DPP-4-remmer, GLP-1-receptoragonist)	geen
sulfonylureumderivaat	<ul style="list-style-type: none"> • stop bij gebruik van gliclazide 1 dd 30 of 80 mg, glimepiride 1 dd 2 mg, of tolbutamide 1 dd 500 mg • halveer de dosering bij hogere doseringen
insuline	<ul style="list-style-type: none"> • basaal insuline: <ul style="list-style-type: none"> ○ < 12 eenheden: stop ○ ≥ 12 eenheden: verlaag met 20% • bolus insuline: verlaag met 20%
sulfonylureumderivaat + insuline	<ul style="list-style-type: none"> • basaal insuline:

	<ul style="list-style-type: none"> ○ < 12 eenheden: stop insuline of halveer/stop sulfonyleureumderivaat⁴ ○ ≥ 12 eenheden: verlaag insuline met 20% • bolus insuline: verlaag insuline met 20%
<p>¹ Wanneer bij deze patiënten in de loop der tijd toch weer een HbA1c-waarde ontstaat die boven de individuele streefwaarde is, pas dan de medicatie aan volgens het stappenplan.</p> <p>² Aangezien insuline de grootste kans geeft op een hypoglykemie heeft het de voorkeur om eerst de insuline aan te passen.</p>	

Stappenplan: patiënten die nog niet medicamenteus voor hun diabetes behandeld worden

De minderheid van de patiënten beschreven in tabel 1 zal nog niet medicamenteus worden behandeld. Start in deze groep bij patiënten met een HbA1c > 53 mmol/mol met een medicamenteuze behandeling (in combinatie met leefstijlinterventies) volgens onderstaand stappenplan. Vanaf stap 2 wordt de medicatie opgehoogd of toegevoegd op basis van de glykemische instelling: opgehoogd aan de hand van de nuchtere glucosewaarden, toegevoegd volgens de volgende stap op grond van het HbA1c (individuele streefwaarde op basis van leeftijd, behandeling en diabetesduur).

- **Stap 1.** Start met een SGLT2-remmer (indien contra-indicatie (zie tabel 3): start GLP1-receptoragonist).
- **Stap 2.** Voeg metformine toe.
- **Stap 3.** Voeg een GLP1-receptoragonist toe. Bij de zeerhoogrisicopatiënten vervallen de criteria van BMI > 30 en HbA1c < 15 mmol/mol boven de individuele streefwaarde.

Daar waar het stappenplan in de huidige NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (NHG, 2018) is gebaseerd op behandeling van de bestaande hyperglykemie, is bovenstaand stappenplan eveneens gericht op risicoverlaging van hart- en vaatziekten en/of progressie van de chronische nierschade dan wel hartfalen. Vergeleken met het stappenplan in de huidige NHG-Standaard is de GLP1-receptoragonist dan ook een stap omhooggegaan in het stappenplan, omdat de GLP1-receptoragonisten aangetoond het risico verlagen op recidief hart- en vaatziekten. Indien het nodig is een vierde middel toe te voegen om de individuele HbA1c-waarde te bereiken, kan in stap 4 een middel naar keuze gestart worden. De combinatie van een DPP4-remmer en een GLP1-receptoragonist is echter niet rationeel en wordt ontraden. Zie voor verdere mogelijkheden de medicamenteuze adviezen voor laagrisicopatiënten in de NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (NHG, 2018). Voor specifieke adviezen over het minderen en stoppen van SGLT2-remmers en GLP1-receptoragonisten bij ouderen verwijzen we naar het kennisdocument Bloedglucose verlagende Middelen behorend bij de [MDR Polyfarmacie bij ouderen](#) (2020).

Informatievoorziening en voorlichting

Informeer de patiënt over de noodzaak de SGLT2-remmer (tijdelijk) te staken en contact op te nemen met de huisarts bij elke situatie waarin de voedselinname fors verminderd is, bij koortsende ziekte, misselijkheid en braken, extreme dorst, diarree en voorafgaand aan een chirurgische ingreep (tabel 3). Een praktisch handvat voor (dreigende) dehydratie bij kwetsbare ouderen of bij verminderde nierfunctie (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) is:

- 5 dagen met een omgevingstemperatuur > 27 °C en/of
- meer dan driemaal daags waterdunne diarree en/of
- meer dan driemaal daags overgeven en/of
- meer dan 2 dagen koorts > 38,5 °C.

Draag zorg voor een goede voorlichting over en controle van de voetzorg. Betrek de patiënt bij het maken van de keuzes om de medicatie al dan niet (tijdelijk) te staken.

Tabel 3. Contra-indicaties en voorlichting met betrekking tot het gebruik van SGLT2-remmers^{1,2}:

Niet gebruiken bij:	<ul style="list-style-type: none"> – eGFR < 30 ml/min/ 1,73 m² – Alcoholisme – Ondervoeding – Intermitterend vasten – Dieet met < 70 gram koolhydraten per dag – Actief voetulcus (voorzichtigheid bij voetulcus in verleden) – Recidiverende genitale (mycotische) infecties
Staken bij:	<ul style="list-style-type: none"> – Het ontstaan van een voetulcus – Het ontstaan van gangreen van Fournier – (Vermoeden) diabetische ketoacidose
Tijdelijk staken bij:	<ul style="list-style-type: none"> – Dreigende dehydratie – Grote operatieve ingreep – Ernstige acute ziekte

¹Zie voor voorlichting over het gebruik van GLP1-receptoragonisten de NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (2018)². 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 nierfunctievervangning.

Referenties

- Basu S, Sussman JB, Berkowitz SA, Hayward RA, Yudkin JS. Development and validation of Risk Equations for Complications Of type 2 Diabetes (RECODe) using individual participant data from randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrin* 2017;5:788-98.
- Basu S, Sussman JB, Berkowitz SA, et al. Validation of Risk Equations for Complications of Type 2 Diabetes (RECODe) using individual participant data from diverse longitudinal cohorts in the US. *Diabetes care* 2018;41:586-95.
- Bersoff-Matcha SJ, Chamberlain C, Cao C, Kortepeter C, Chong WH. Fournier gangrene associated with sodium–glucose cotransporter-2 inhibitors: a review of spontaneous postmarketing cases. *Ann Intern Medicine* 2019;170:764-9.
- Bonaca MP, Gutierrez JA, Cannon C, et al. Polyvascular disease, type 2 diabetes, and long-term vascular risk: a secondary analysis of the IMPROVE-IT trial. *Lancet Diabetes Endocrin* 2018;6:934-43.
- Bonaca MP, Wiviott SD, Zelniker TA, et al.. Dapagliflozin and cardiac, kidney, and limb outcomes in patients with and without peripheral artery disease in DECLARE-TIMI 58. *Circulation* 2020;142:734-47.
- Boonman-de Winter LJM, Rutten FH, Cramer MJM, et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2012;55: 2154-62.
- CBG (2020). College ter Beoordeling Geneesmiddelen. Geneesmiddeleninformatiebank. <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/nl/> (geraadpleegd 28 augustus 2020).
- CBG (2019). DHPC SGLT2-remmers. Risico op gangreen van Fournier bij gebruik van SGLT2-remmers. <https://www.cbg-meb.nl/documenten/brieven/2019/01/21/dhpc-sgl2-remmers> (geraadpleegd 9 september 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 Metab* 2019;45:436-45.

- Cheng HT, Xu X, Lim PS, Hung KY. Worldwide epidemiology of diabetes-related end-stage renal disease, 2000–2015. *Diabetes Care* 2021;44:89-97.
- Clegg LE, Penland RC, Bachina S, et al. Effects of exenatide and open-label SGLT2 inhibitor treatment, given in parallel or sequentially, on mortality and cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: insights from the EXSCCEL trial. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18:1-12.
- Dave CV, Kim SC, Goldfine AB, Glynn RJ, Tong A, Patorno E. Risk of cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes after addition of SGLT2 inhibitors versus sulfonylureas to baseline GLP-1RA therapy. *Circulation* 2021;143:770-9.
- EMA (2017). European Medicines Agency. PRAC assessment report EMA/144426/2017. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/invokana-h-a20-1442-c-2649-0018-epar-assessment-report-article-20_en.pdf (geraadpleegd 8 april 2021).
- Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet* 2012;380:1662-73.
- Frías JP, Guja C, Hardy E, et al. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:1004-16.
- Furukawa TA, Guyatt GH, Griffith LE. Can we individualize the ‘number needed to treat’? An empirical study of summary effect measures in meta-analyses. *Int J of Epidemiol* 2002;31:72-6.
- Gregg EW, Li Y, Wang J, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010. *N Engl J of Med* 2014;370:1514-23.
- Gregg EW, Hora I, Benoit SR. Resurgence in diabetes-related complications. *JAMA* 2019;321:1867-68.
- Hart HE, Ditzel K, Rutten GE, et al. De-intensification of blood glucose lowering medication in people identified as being over-treated: A mixed methods study. *Patient preference and adherence* 2019;13:1775.
- Hart HE, Rutten GE, Bontje KN, Vos RC. Overtreatment of older patients with type 2 diabetes mellitus in primary care. *Diabetes, Obesity Metab* 2018;20:1066-69.
- Heerspink HJ, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436-46.
- Heintjes EM, Houben E, Beekman-Hendriks WL, et al. Trends in mortality, cardiovascular complications, and risk factors in type 2 diabetes. *Neth J Med* 2019;77:317-29.
- Huthmacher JA, Meier JJ, Nauck MA. Efficacy and safety of short- and long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists on a background of basal insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2020;43:2303-12.
- Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, et al. The legacy effect in type 2 diabetes: impact of early glycemic control on future complications (the Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care* 2019;42:416-26.
- Lega IC, Bronskill SE, Campitelli MA, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of genital mycotic and urinary tract infection: a population-based study of older women and men with diabetes. *Diabetes, Obesity Metabol* 2019;21:2394-2404.
- Levin A, Perkovic V, Wheeler DC, et al. Empagliflozin and cardiovascular and kidney outcomes across KDIGO risk categories: Post hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15:1433-44.
- 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>.
- Ludvik B, Frías JP, Tinahones FJ, et al. Dulaglutide as add-on therapy to SGLT2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes (AWARD-10): a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:370-81.

- Mannucci E, Dicembrini I, Nreu B, Monami M. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular outcomes in patients with and without prior cardiovascular events: An updated meta-analysis and subgroup analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obesity Metabol* 2020;22:203-11.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.
- Matsushita K, Jassal SK, Sang Y, et al.. Incorporating kidney disease measures into cardiovascular risk prediction: development and validation in 9 million adults from 72 datasets. *EClinicalMedicine* 2020;27:100552.
- McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, et al.. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
- Nauck MA, Ghorbani MLM, Kreiner E, Saevereid HA, Buse JB. Effects of liraglutide compared with placebo on events of acute gallbladder or biliary disease in patients with type 2 diabetes at high risk for cardiovascular events in the LEADER randomized trial. *Diabetes care* 2019;42:1912-20.
- Neuen BL, Ohkuma T, Neal B, et al. Relative and absolute risk reductions in cardiovascular and kidney outcomes with canagliflozin across KDIGO risk categories: findings from the CANVAS Program. *Am J Kidney Dis* 2021;77:23-34.
- Neuen BL, Arnott C, Perkovic V, et al.. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors with and without metformin: A meta-analysis of cardiovascular, kidney and mortality outcomes. *Diabetes Obes and Metab* 2021;23:382-90.
- NHG (2018). NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (versie 5.3).
<https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/diabetes-mellitus-type-2> (geraadpleegd 22 maart 2021).
- NHG/NIV/NVvC (2019). Cardiovasculair risicomanagement (CVRM). Richtlijndatabase.
https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/cardiovasculair_risicomanagement_cvr/samenvatting_richtlijn_cvr.html (geraadpleegd 16 maart 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).
- NIV (2017). Richtlijn Diabetische retinopathie. Richtlijndatabase.
https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/diabetische_retinopathie/startpagina_diabetische_retinopathie.html (geraadpleegd 14 juli 2021).
- Nreu B, Dicembrini I, Tinti F, Mannucci E, Monami M (2020). Cholelithiasis in patients treated with Glucagon-Like Peptide-1 Receptor: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Prac* 2020;161:108087.
- NVD, Artsenwijzer Diëtiëk, Ondervoeding, <http://www.artsenwijzer.info/site/?page=20&lg=nl> (geraadpleegd op 23 juni 2021).
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413-24.
- 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, Strippoli GF. Metformin as first-line treatment for type 2 diabetes. *Lancet* 2018;392:120.
- 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.

- Rawshani A, Franzén S, Sattar N, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2018;379:633-44.
- Rawshani A, Franzén S, Eliasson B, et al. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;376:1407-18.
- Ray KK, Seshasai SRK, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*, 2009;373:1765-72.
- 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.
- Salah HM, Al'Aref SJ, Khan MS, et al. Effect of sodium-glucose Cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular and kidney outcomes—Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Am Heart J* 2021;232:10-22.
- Seferović PM, Coats AJ, Ponikowski P, et al. European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020;22:196-213.
- Siemieniuk RA, Agoritsas T, Macdonald H, Guyatt GH, Brandt L, Vandvik PO. Introduction to BMJ rapid recommendations. *BMJ* 2016;;354:i5191.
- Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T, et al. Comparative effectiveness of glucose-lowering drugs for type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2020;173:278-86.
- Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:88-2298.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
- Vilsbøll T, Bain SC, Leiter LA, et al. Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. *Diabetes, Obesity Metab* 2018;20:889-97.
- Wermeling PR, Gorter KJ, Van Stel HF, Rutten GE. Both cardiovascular and non-cardiovascular comorbidity are related to health status in well-controlled type 2 diabetes patients: a cross-sectional analysis. *Cardiovascular diabetology* 2012';11:1-8.
- Zaccardi F, Kloecker DE, Buse JB, Mathieu C, Khunti K, Davies MJ. Use of metformin and cardiovascular effects of new classes of glucose-lowering agents: a meta-analysis of cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2021;44:e32-e34.
- 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.
- Zinman B, Bhoosekar V, Busch R, et al. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:356-67.
- Zwart K, Velthuis S, Polyukhovych YV, et al.. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: a practical guide for the Dutch cardiologist based on real-world experience. *Neth Heart J* 2021;29:490-9.

Bijlagen module Stappenplan

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 z'n 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, hartinfarct, beroerte, eindstadium nierfalen en 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
Stappenplan	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

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

Zoekverantwoording

Zie module '[SGLT2-remmers](#)' en module '[GLP1-receptoragonisten](#)'.