

Regionale Transmurale Afspraken (RTA) SGLT2-remmers

Versie 2 d.d. 21-4-2023

Afspraken tussen cardiologen, (vasculair) internisten, diabetologen, nefrologen, apothekers en huisartsen in regio Nijmegen

Deze RTA bestaat uit drie delen (afzonderlijk van elkaar te lezen):

- 1) Patiënten (ptn) met diabetes mellitus type 2 (DM2)
- 2) Patiënten met hartfalen met en zonder DM2
- 3) Patiënten met chronische nierschade (CNS) met en zonder DM2

Doel: afstemming van het beleid mbt het starten en monitoren van een SGLT2-remmer bij

- 1) Ptn met DM2 en een zeer hoog risico op (recidief) hart- en vaatziekten, nierfalen of opname voor hartfalen die onder controle zijn in de eerste lijn, met de NHG-standaard DM2 (versie november 2021) als leidraad. Deze ptn blijven onder controle in de 1^e lijn.
- 2) Ptn met hartfalen bij wie een indicatie is voor een SGLT2-remmer:
 - Zonder DM2
 - Met DM2
- 3) Ptn met CNS
 - Zonder DM2
 - Met DM2

Vergoeding

- De voorschrijvend zorgverlener is verantwoordelijk voor het regelen van de vergoeding.
- Actuele regels omtrent de vergoeding van SGLT2-remmers zijn te vinden op <https://www.znformulieren.nl/formulieren?folderid=338591745&title=Farmacie>
- Op de website <https://www.terugbetaalregeling.nl/> staan de actuele terugbetaalregelingen: op de pagina <https://www.terugbetaalregeling.nl/nl/overzicht-medicijnen/> staan de actuele indicaties voor terugbetaling.
NB. Het is belangrijk beide websites te kennen, omdat bijvoorbeeld in juli 2022 een patiënt met een LVEF > 40% niet in aanmerking komt voor vergoeding van empagliflozine op een ZN formulier, maar wel een terugbetaalregeling geldt.

Herziening

Gezien de actuele ontwikkelingen op het gebied van SGLT2-remmers wordt in juli 2023 met de tweede revisie van deze RTA gestart.

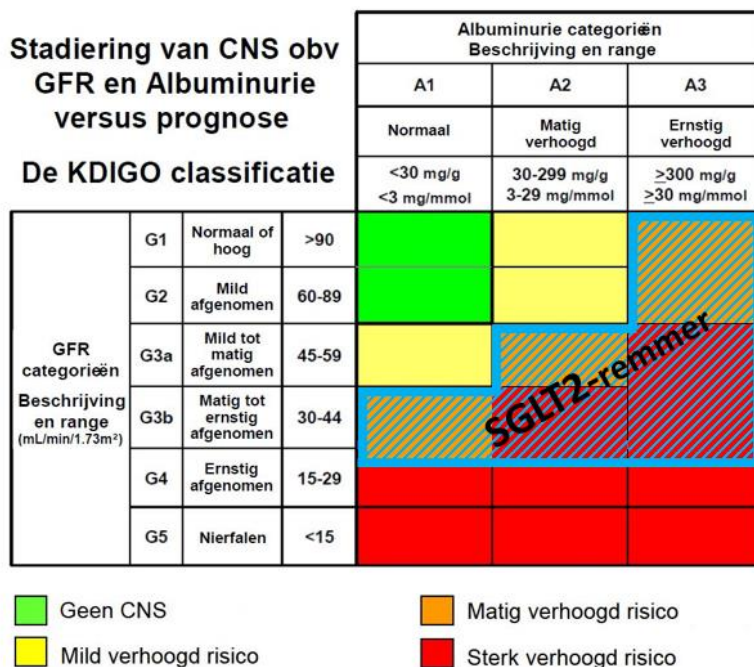
1. Patiënten met DM2

1.1 Indicaties

Ptn met DM2 én een zeer hoog risico op (recidief) hart- of vaatziekten (HVZ), nierfalen of opname voor hartfalen bij wie het HbA1c > 53 mmol/mol is en die een levensverwachting > 5 jaar hebben. Voorwaarden alvorens te starten: recent (< 4 weken) HbA1c en kreatinine.

Risicogroep	Definitie
Ptn met (doorgemaakte) HVZ	Acuut coronair syndroom (ACS) Aneurysma aortae Angina pectoris Beroerte (TIA of CVA) Coronaire revascularisatie Perifeer arterieel vaatlijden Bij beeldvorming aangetoonde atherosclerotische stenose of ischemie
Ptn met CNS en een matig tot sterk verhoogd cardiovasculair risico (zie figuur 1)	eGFR ≥ 60 ml/min met ACR > 30 mg/mmol eGFR 45-59 ml/min met ACR > 3 mg/mmol eGFR 30-44 ml/min
Ptn met hartfalen	Linker ventrikel ejectiefractie < 40% (HFrEF) Linker ventrikel ejectiefractie ≥ 50% (HFpEF)

ACR = albumine-creatinine ratio; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction.



Figuur 1. Patiënten met DM2 en CNS met een indicatie voor een SGLT2-remmer

1.2 Contra-indicaties

- Leeftijd < 18 jaar
- eGFR < 25 ml/min (bij starten)
NB. Hoewel dit nog niet is opgenomen in de NHG-standaard DM2 (versie november 2021), mag een SGLT2-remmer worden gegeven bij eGFR \geq 25 ml/min. Overleg bij een eGFR < 25 en een indicatie voor een SGLT2-remmer met een nefroloog (bijvoorbeeld via teleconsultatie).
- Diabetes mellitus type 1
- Zwanger of borstvoeding
- Systolische bloeddruk < 100 mmHg (relatieve contra-indicatie)
- Alcoholisme met kans op ondervoeding
- Ondervoeding
- Intermitterend vasten*
- Dieet met < 70 gram koolhydraten per dag
- Actief voetulcus (voorzichtigheid geboden bij voetulcus in verleden)
- Recidiverende genitale mycotische infecties**

*Adviseer ptn om tijdens een vastenperiode (bijvoorbeeld Ramadan) de SGLT2-remmer bij de avondmaaltijd in te nemen.

**Adviseer ptn bij gebruik van SGLT2-remmers genitale hygiëne ter preventie van genitale infecties en urineweginfecties (oa dagelijks schoon ondergoed en reiniging van het genitaal na plassen met water, vervolgens genitaal goed drogen).

1.3 Werkwijze starten

- Een SGLT2-remmer kan bij genoemde zeer hoog risicogroepen gestart worden door:
 - Hoofdbehandelaar van de DM2 (huisarts of specialist)
 - Behandelaar van HVZ:
 - Cardioloog: bij ACS of hartfalen (zie ook pagina 6 t/m 8)
 - (Vasculair) internist of nefroloog: bij CNS (zie ook pagina 9 t/m 11)
- De huisarts of specialist kan dit delegeren naar respectievelijk de praktijkondersteuner-somatiek (POH-S) of diabetesverpleegkundige/hartfalenverpleegkundige/verpleegkundig specialist.
- Indien de huisarts hoofdbehandelaar is van de DM2 blijft de huisarts verantwoordelijk voor de begeleiding van de diabetes: de medisch specialist opent geen DBC DM2.
- Startdosering bij DM2:
 - Dapagliflozine 10 mg 1dd
 - Empagliflozine 10 mg 1dd, zo nodig verhogen tot 25 mg 1dd
 - Canagliflozine 100 mg 1dd, zo nodig verhogen naar 300mg 1dd (afhankelijk van de nierfunctie)

NB. Indien verhogen van de dosering SGLT2-remmer nodig is ivm onvoldoende daling van het HbA1c, heeft de NHG-standaard DM2 een voorkeur voor empagliflozine omdat de kosten bij verhoging van canagliflozine relatief hoog zijn. Daarnaast geeft canagliflozine mogelijk een verhoogd risico op amputaties van de onderste ledematen.

- Wees terughoudend met starten van een SGLT2-remmer bij kwetsbare ouderen en mensen met een levensverwachting < 3 jaar, omdat een SGLT2-remmer -vooral bij HVZ- gericht is op het voorkómen van lange termijn complicaties. Bij niet-kwetsbare ptn met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten en een levensverwachting tussen de 4-5 jaar is starten te overwegen.

NB. De NHG-standaard DM2 (versie november 2021) stelt dat bij starten van een SGLT2-remmer de levensverwachting bij niet-kwetsbare ptn met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten > 5 jaar moet zijn. Echter, studies* tonen al een gunstig effect na het 1^e jaar behandeling. Daarbij

zullen juist de patiënten met een zeer hoog cardiovasculair risico (en daardoor een kortere levensverwachting) de meeste baat hebben van SGLT2-remmers, omdat bij hen het absolute behandel-effect groter is (uitgaande dat het relatieve behandel-effect voor alle patiënten gelijk is). Uiteraard kan de voorschrijver iom de patiënt obv individuele kenmerken en voorkeuren beredeneerd afwijken van deze RTA, waarbij dan ook de kosten in overweging moeten worden genomen. Voor (kwetsbare) ptn met een beperkte levensverwachting door andere (niet-cardiovasculaire) comorbiditeit, geldt het advies om terughoudend te zijn met starten.

- Vul de bijbehorende artsverklaring volledig in, zie voor de actuele verklaringen en regels omtrent de vergoeding:
<https://www.znformulieren.nl/formulieren?folderid=338591745&title=Farmacie>
- Noteer op het recept dat de artsverklaring is gemaakt en wordt opgestuurd naar of door de patiënt zelf wordt afgegeven bij de apotheek (bijvoorbeeld bij het ophalen van de tabletten), dan hoeft de apotheker hier niet onnodig over te bellen.
- Indien de patiënt reeds glucoseverlagende medicatie gebruikt: zie bijlage 2.
- Meld vanuit de 2e lijn aan de huisarts dat gestart is met een SGLT2-remmer en laat de patiënt, mits de huisarts hoofdbehandelaar is van de DM2, contact opnemen met de huisartsenpraktijk voor het vervolg.
- In het ziekenhuis kan zo nodig worden overlegd met de dienstdoende internist. De huisarts of POH-S kan in VIPLive een consultatie aanvragen bij de kaderhuisarts diabetes.

*EMPA-REG OUTCOME, NEJM 2015;373:2117-28. DECLARE-TIMI 58, NEJM 2019;380:347-357. CREDENCE, NEJM 2019: 380:2295-2306. DAPA-CKD, NEJM 2020: 383:1436-1446.

1.4 Eerste controle na starten

- De voorschrijver controleert het nuchter (capillair of veneus) glucose 2 weken na start SGLT2-remmer:
 - Bij nuchter glucose < 4,5 mmol/l: pas de dosering van sulfonylureumderivaat (SU-derivaat) en/of insuline aan of stop deze (zie bijlage 2), of overleg met de DM-hoofdbehandelaar (meestal de huisarts) voor snellere follow-up.
 - Indien normaal nuchter glucose: tweede controle over 3 maanden met veneus nuchter glucose, HbA1c, kreatinine, bloeddrukmeting en voetcontrole.
- Controle van de eGFR na starten:
 - Bij ptn met eGFR < 30 bij start SGLT2-remmer: controle eGFR na 2-4 weken.
 - Bij ptn met risico op ondervulling (bijvoorbeeld bij simultaan gebruik van diuretica en/of al krappe bloeddruk/orthostase vóór starten): controle eGFR en bloeddruk na 2-4 weken.

NB. Het is niet zinvol om standaard bij alle patiënten 2-4 weken na start van een SGLT2-remmer de nierfunctie te controleren. Daling van de eGFR kort na start van SGLT-2 remmers is namelijk niet geassocieerd met acute nierinsufficiëntie of nierschade op lange termijn, daarbij veroorzaken SGLT2-remmers geen elektrolytstoornissen.

- Indien bij eerste controle na start SGLT2-remmer > 20% daling van de eGFR:
 - Mogelijk was de patiënt bij het starten van de SGLT2-remmer relatief ondervuld (prerenale oorzaak eGFR-daling): overweeg antihypertensivum (diuretica, calciumantagonisten) te stoppen/verlagen (mits dit gebruikt wordt) ipv de SGLT2-remmer te staken.
 - Bij patiënten zonder aanwijzingen voor ondervulling en moeilijk behandelbare hypertensie kan er mogelijk sprake zijn van een pre-existent doorbloedingsprobleem van de nier dat in combinatie met daling van de intra-glomerulaire druk door de SGLT2-remmer leidt tot verlies van nierfunctie (analoog aan start ACE-remmer en angiotensine

receptor-blokker (ARB)): overweeg antihypertensivum (diuretica, calciumantagonisten) te stoppen/verlagen (mits dit gebruikt wordt) of de SGLT2-remmer te staken en overweeg overleg/teleconsultatie/verwijzing naar internist.

- Indien tijdens gebruik van de SGLT2-remmer de eGFR daalt, wordt geadviseerd om deze te continueren en pas te staken bij de start van nierfunctievervangende therapie.
- Vraag actief naar problemen met de diabetesregulatie, hypoglykemieën en bijwerkingen.
- Stop in overleg met de patiënt de SGLT2-remmer bij veel bijwerkingen. Bij het stoppen van de SGLT2-remmer in de 2^e lijn: dit melden aan de huisarts.

1.5 Informatie overdracht van de 2^e naar de 1^e lijn

- De behandelend specialist stuurt < 1 week na de laatste controle na start van een SGLT2-remmer een brief aan de huisarts, met het verzoek de SGLT2-remmer te monitoren en te continueren.
- In plaats van zelf starten kan de specialist de huisarts schriftelijk adviseren te starten met een SGLT2-remmer, verwijzend naar deze RTA.

1.6 Uitgangspunten follow-up in de 1^e lijn

- De patiënt maakt zelf een afspraak voor een kwartaalcontrole bij de POH-S < 3 maanden na start van een SGLT2-remmer voor een bloeddrukmeting en (extra) voetcontrole, met van tevoren bepaling van veneus nuchter glucose, HbA1c en kreatinine.
- Bij patiënten < 70 jaar of bij patiënten die insuline gebruiken, kan de POH-S een tussentijdse controle afspreken met capillair nuchter glucose, bijvoorbeeld 4 weken na de start van een SGLT2-remmer, ivm eventuele eerdere aanpassing van de glucoseverlagende medicatie.

1.7 Informatie en voorlichting patiënt

- Adviseer de SGLT2-remmer (tijdelijk) te staken en contact op te nemen met de huisarts bij fors minder eten en/of drinken, koorts, misselijkheid, braken, extreme dorst en/of diarree.
- Thuisarts.nl: <https://www.thuisarts.nl/diabetes-type-2/ik-gebruik-medicijnen-bij-diabetes-type-2-en-ziekte-van-hart-bloedvaten-of-nieren>
- Info over (tijdelijk) staken SGLT2-remmers bij hitte, koorts, diarree of braken*: https://nierstichting.nl/documents/310/folder_soms_moet_uw_patiënt_medicijnen_even_overslaan.pdf

*Overleg Nierstichting d.d. 8-7-2022: de folder 'Soms moet u uw medicijnen even overslaan' wordt momenteel herschreven: in de volgende versie zullen de SGLT2-remmers meegenomen worden. De folder zal ook een andere voorkant krijgen: zodra de voorkant online zichtbaar is, is folder aangepast.

2. Patiënten met hartfalen

2.1 Indicaties

- Patiënten met HF_rEF (linker ventrikel ejectiefractie < 40%)
- Patiënten met HF_pEF (linker ventrikel ejectiefractie ≥ 50%)
- Patiënten met HF_{mr}EF (linker ventrikel ejectiefractie 40-49%):
 - Empagliflozine wordt vergoed (ongeacht ejectiefractie)
 - Mogelijk wordt dapagliflozine binnenkort vergoed bij HF_{mr}EF

NB. De voorwaarden voor vergoeding zijn in ontwikkeling en oa afhankelijk van de regeling tussen fabrikant en NZa.

2.2 Contra-indicaties

- Leeftijd < 18 jaar
- Mbt eGFR:
 - Dapagliflozine 10mg kan gestart worden mits eGFR ≥ 25
 - Empagliflozine 10mg kan gestart worden mits eGFR ≥ 20
- Diabetes mellitus type 1
- Zwanger of borstvoeding
- Systolische bloeddruk < 100 mmHg (relatieve contra-indicatie)
- Alcoholisme met kans op ondervoeding
- Ondervoeding
- Intermitterend vasten*
- Dieet met < 70 gram koolhydraten per dag
- Actief voetulcus (voorzichtigheid geboden bij voetulcus in verleden)
- Recidiverende genitale mycotische infecties**

*Adviseer ptn om tijdens een vastenperiode (bijvoorbeeld Ramadan) de SGLT2-remmer bij de avondmaaltijd in te nemen.

**Adviseer ptn bij gebruik van SGLT2-remmers genitale hygiëne ter preventie van genitale infecties en urineweginfecties (oa dagelijks schoon ondergoed en reiniging van het genitaal na plassen met water, vervolgens genitaal goed drogen).

2.3 Werkwijze starten

- De cardioloog kan bij een indicatie voor een SGLT2-remmer de zorg delegeren naar de hartfalenverpleegkundige of verpleegkundig specialist.
- Dosering bij hartfalen:
 - Dapagliflozine 10 mg 1dd
 - Empagliflozine 10 mg 1dd
- Zonder DM2: cardioloog / verpleegkundig specialist start een SGLT2-remmer. De voorschrijvend specialist is verantwoordelijk voor de behandeling en eventuele terugverwijzing naar de 1^e lijn.
- Met DM2, huisarts is hoofdbehandelaar DM2:
 - Patiënt gebruikt alleen metformine als diabetesmedicatie: cardioloog / verpleegkundig specialist start een SGLT2-remmer. De huisarts ontvangt < 1 week een brief met het afgesproken beleid en het verzoek tot reguliere glucosecontrole (meestal door de POH). De voorschrijvend specialist is verantwoordelijk voor de behandeling van het hartfalen en eventuele terugverwijzing naar de 1^e lijn.

- Patiënt gebruikt een sulfonylureumderivaat (SU-derivaat) en/of insuline: cardioloog / verpleegkundig specialist verzoekt de huisarts < 4 weken te starten met een SGLT2-remmer (zie bijlage 3) en vraagt de patiënt hiervoor een afspraak te maken met de huisartspraktijk (huisarts of POH).
 - De verpleegkundig specialist belt de patiënt na 4 weken om te vragen of de SGLT2-remmer is gestart. Indien de SGLT2-remmer niet is gestart, wordt gevraagd naar de reden en wordt indien nodig contact opgenomen met de huisarts en/of kaderhuisarts diabetes.
 - Bij acuut hartfalen en/of indicatie start SGLT2-remmer tijdens opname: start SGLT2-remmer door cardioloog iom internist. Pas als het hartfalen van de patiënt gestabiliseerd is, wordt de controle van het glucose door de internist (in de ontslagbrief) overgedragen aan de huisarts.
- Controle hartfalen in de 2^e lijn, controle DM2 in de 1^e lijn (inclusief monitoren van het effect van de SGLT2-remmer op het glucose).
- Met DM2, specialist (internist, diabetoloog) is hoofdbehandelaar DM2: cardioloog / verpleegkundig specialist verzoekt de internist / diabetoloog de behandeling te starten en te monitoren.

2.4 Eerste controle na starten

- CWZ:
 - Controle eGFR ≤ 3 maanden na start, op indicatie eerder
 - Aan ptn wordt gevraagd bijwerkingen actief te melden
 - Op indicatie wordt een telefonisch consult gepland
 - Geen extra bloeddruk controle (veel ptn gebruiken de app voor telemonitoring)
 - Standaard 2x per jaar controle eGFR en elektrolyten
- Radboudumc:
 - Controle eGFR ≤ 3 maanden na start, op indicatie eerder
 - Na 2 weken telefonisch consult ter controle van eventuele bijwerkingen en vochthuishouding (diuretica verlagen?)
 - Geen extra bloeddruk controle
 - Standaard 2x per jaar controle eGFR en elektrolyten
- Indien bij eerste controle na start SGLT2-remmer > 20% daling van de eGFR:
 - Mogelijk was de patiënt bij het starten van de SGLT2-remmer relatief ondervuld (prerenale oorzaak eGFR-daling): overweeg antihypertensivum (diuretica, calciumantagonisten) te stoppen/verlagen (mits dit gebruikt wordt) ipv de SGLT2-remmer te staken.
 - Bij patiënten zonder aanwijzingen voor ondervulling en moeilijk behandelbare hypertensie kan er mogelijk sprake zijn van een pre-existent doorbloedingsprobleem van de nier dat in combinatie met daling van de intra-glomerulaire druk door de SGLT2-remmer leidt tot verlies van nierfunctie (analoog aan start ACE-remmer en ARB): overweeg antihypertensivum (diuretica, calciumantagonisten) te stoppen/verlagen (mits dit gebruikt wordt) of de SGLT2-remmer te staken en overweeg overleg/teleconsultatie/verwijzing naar internist.

NB. Het is niet zinvol om standaard bij alle patiënten 2-4 weken na start van een SGLT2-remmer de nierfunctie te controleren. Daling van de eGFR kort na start van SGLT-2 remmers is namelijk niet geassocieerd met acute nierinsufficiëntie of nierschade op lange termijn, daarbij veroorzaken SGLT2-remmers geen elektrolytstoornissen.

- Indien tijdens gebruik van de SGLT2-remmer de eGFR daalt, wordt geadviseerd om deze te continueren en pas te staken bij de start van nierfunctievervangende therapie.
- Stop in overleg met de patiënt de SGLT2-remmer bij veel bijwerkingen: stoppen van de SGLT2-remmer in de 2^e lijn wordt doorgegeven aan de huisarts.

2.5 Informatie overdracht van de 2^e naar de 1^e lijn

- De behandelend (verpleegkundig) specialist stuurt < 1 week na start van een SGLT2-remmer een brief aan de huisarts, met het verzoek de SGLT2-remmer te monitoren en te continueren.
- In plaats van zelf te starten adviseert de (verpleegkundig) specialist de huisarts (schriftelijk) te starten met een SGLT2-remmer, verwijzend naar deze RTA. Zie bijlage 3 voor een voorbeeldtekst.

2.6 Uitgangspunten in de follow-up in de 1e lijn

- De patiënt maakt zelf een afspraak voor een kwartaalcontrole bij de POH-S < 3 maanden na start van een SGLT2-remmer voor een bloeddrukmeting en (extra) voetcontrole, met van tevoren bepaling van veneus nuchter glucose, HbA1c en kreatinine.
NB. Wanneer pt niet in staat is zelf een afspraak te plannen, draagt de 2^e lijn dit verzoek tot afspraak over aan de hoofdbehandelaar DM.
- Bij patiënten < 70 jaar of bij patiënten die insuline gebruiken, kan de POH-S een tussentijdse controle afspreken met capillair nuchter glucose, bijvoorbeeld 4 weken na de start van een SGLT2-remmer, ivm eventuele eerdere aanpassing van de glucoseverlagende medicatie.
- Patiënten met hartfalen zonder DM2 blijven onder controle in de 2^e lijn, tenzij de patiënt langere tijd (arbitrair 6 maanden) stabiel is en/of zowel specialist als patiënt verdere monitoring door de huisarts wensen.

2.7 Informatie en voorlichting patiënt

- Adviseer de SGLT2-remmer (tijdelijk) te staken en contact op te nemen met de huisarts bij fors minder eten en/of drinken, koorts, misselijkheid, braken, extreme dorst en/of diarree.
- Thuisarts.nl: <https://www.thuisarts.nl/diabetes-type-2/ik-gebruik-medicijnen-bij-diabetes-type-2-en-ziekte-van-hart-bloedvaten-of-nieren>
- Info over (tijdelijk) staken SGLT2-remmers bij hitte, koorts, diarree of braken*: https://nierstichting.nl/documents/310/folder_soms_moet_uw_patiënt_medicijnen_even_overslaan.pdf

*Overleg Nierstichting d.d. 8-7-2022: de folder 'Soms moet u uw medicijnen even overslaan' wordt momenteel herschreven: in de volgende versie zullen de SGLT2-remmers meegenomen worden. De folder zal ook een andere voorkant krijgen: zodra de voorkant online zichtbaar is, is folder aangepast.

3. Patiënten met chronische nierschade

3.1 Indicaties

- CNS met eGFR ≥ 25 ml/min, met en zonder DM2 (het blauw gearceerde gebied in het figuur hieronder)
- CNS met eGFR ≥ 25 ml/min en hartfalen (met en zonder DM2): SGLT2-remmer wordt meestal gestart door de cardioloog

Stadierung van CNS obv GFR en Albuminurie versus prognose

De KDIGO classificatie

				Albuminurie categoriën		
				A1	A2	A3
				Normaal	Matig verhoogd	Ernstig verhoogd
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-299 mg/g 3-29 mg/mmol	≥ 300 mg/g ≥ 30 mg/mmol
GFR categoriën	G1	Normaal of hoog	>90			
	G2	Mild afgenomen	60-89			
	G3a	Mild tot matig afgenomen	45-59			
	G3b	Matig tot ernstig afgenomen	30-44			
	G4	Ernstig afgenomen	15-29			
	G5	Nierfalen	<15			

Beschrijving en range (mL/min/1.73m²)

Geen CNS: ■ Matig verhoogd risico: ■
Mild verhoogd risico: ■ Sterk verhoogd risico: ■

3.2 Contra-indicaties

- Leeftijd < 18 jaar
- Mbt eGFR: dapagliflozine 10mg kan gestart worden mits eGFR ≥ 25
NB. Empagliflozine heeft nog geen indicatie bij chronische nierschade, deze komt waarschijnlijk op korte termijn (publicatie EMPA-KIDNEY trial, welke voortijdig gestopt is vanwege grote effectiviteit, wordt eind 2022 verwacht)
- Diabetes mellitus type 1
- Zwanger of borstvoeding
- Systolische bloeddruk < 100 mmHg (relatieve contra-indicatie)
- Alcoholisme met kans op ondervoeding
- Ondervoeding
- Intermitterend vasten*
- Dieet met < 70 gram koolhydraten per dag
- Actief voetulcus (voorzichtigheid geboden bij voetulcus in verleden)
- Recidiverende genitale mycotische infecties**

*Adviseer ptn om tijdens een vastenperiode (bijvoorbeeld Ramadan) de SGLT2-remmer bij de avondmaaltijd in te nemen.

**Adviseer ptn bij gebruik van SGLT2-remmers genitale hygiëne ter preventie van genitale infecties en urineweginfecties (oa dagelijks schoon ondergoed en reiniging van het genitaal na plassen met water, vervolgens genitaal goed drogen).

3.3 Werkwijze starten

- De nefroloog kan bij een indicatie voor een SGLT2-remmer de zorg delegeren naar de verpleegkundig specialist.
- Dosering bij chronische nierschade: dapagliflozine 10 mg 1dd
- Zonder DM2: nefroloog start de behandeling
- Met DM2, huisarts is hoofdbehandelaar DM2:
 - Nefroloog start behandeling en zorgt voor overdracht aan huisarts (zie bijlage 4), tenzij de casus dusdanig gecompliceerd is dat monitoring in de 2^e lijn aangewezen is.
NB. Bij ptn met CNS en DM2 die een sulfonylureumderivaat (SU-derivaat) en/of insuline gebruiken, wordt 2 weken na start SGLT2-remmer een nuchter (capillair of veneus) glucose bepaald: indien de voorschrijver dit niet zelf controleert, wordt het vervolgbeleid afgestemd met de hoofdbehandelaar van de DM2 én wordt dit afgesproken beleid opgenomen in de brief.
 - Incidenteel: nefroloog verzoekt huisarts te starten met de behandeling (zie bijlage 3).
- Met DM2, specialist (internist, diabetoloog) is hoofdbehandelaar DM2: nefroloog overlegt met de hoofdbehandelaar DM2 over wie de behandeling start en controleert .

3.4 Eerste controle na starten

- Controle van de eGFR na starten SGLT2-remmer:
 - Bij ptn met eGFR < 30 bij start SGLT2-remmer: controle eGFR na 2-4 weken.
 - Bij ptn met risico op ondervulling (bijvoorbeeld bij simultaan gebruik van diuretica en/of al krappe bloeddruk/orthostase vóór starten): controle eGFR en bloeddruk na 2-4 weken.NB. Het is niet zinvol om standaard bij alle patiënten 2-4 weken na start van een SGLT2-remmer de nierfunctie te controleren. Daling van de eGFR kort na start van SGLT-2 remmers is namelijk niet geassocieerd met acute nierinsufficiëntie of nierschade op lange termijn, daarbij veroorzaken SGLT2-remmers geen elektrolytstoornissen.
- Indien bij eerste controle na start SGLT2-remmer > 20% daling van de eGFR:
 - Mogelijk was de patiënt bij het starten van de SGLT2-remmer relatief ondervuld (prerenale oorzaak eGFR-daling): overweeg antihypertensivum (diuretica, calciumantagonisten) te stoppen/verlagen (mits dit gebruikt wordt) ipv de SGLT2-remmer te staken.
 - Bij patiënten zonder aanwijzingen voor ondervulling en moeilijk behandelbare hypertensie kan er mogelijk sprake zijn van een pre-existent doorbloedingsprobleem van de nier dat in combinatie met daling van de intra-glomerulaire druk door de SGLT2-remmer leidt tot verlies van nierfunctie (analoog aan start ACE-remmer en ARB): overweeg antihypertensivum (diuretica, calciumantagonisten) te stoppen/verlagen (mits dit gebruikt wordt) of de SGLT2-remmer te staken en overweeg overleg/teleconsultatie/verwijzing naar internist.
- Indien tijdens gebruik van de SGLT2-remmer de eGFR daalt, wordt geadviseerd om deze te continueren en pas te staken bij de start van nierfunctievervangende therapie.
- Indien pt met DM2: controleer het nuchter (capillair of veneus) glucose 2 weken na start SGLT2-remmer:
 - Bij nuchter glucose < 4,5 mmol/l: pas de dosering van het SU-derivaat en/of insuline aan of stop deze (zie bijlage 2), of overleg met de DM-hoofdbehandelaar (meestal de huisarts) voor snellere follow-up.
 - Indien normaal nuchter glucose: tweede controle over 3 maanden met veneus nuchter glucose, HbA1c, kreatinine, bloeddrukmeting en voetcontrole.

- Vraag actief naar problemen met de diabetesregulatie, hypoglykemieën en bijwerkingen.
- Stop in overleg met de patiënt de SGLT2-remmer bij veel bijwerkingen. Bij het stoppen van de SGLT2-remmer in de 2^e lijn: dit melden aan de huisarts.
- Bij patiënt met chronische nierschade en DM2: afhankelijk van de complexiteit blijft de specialist hoofdbehandelaar bij starten SGLT2-remmer, tenzij de patiënt al langere tijd stabiel is en starten (en controle) SGLT2-remmer kan worden overgedragen aan de hoofdbehandelaar DM2.

3.5 Informatie overdracht van de 2^e naar de 1^e lijn

- De behandelend specialist stuurt < 1 week na de laatste controle na start van een SGLT2-remmer een brief aan de huisarts, zodat de huisarts op de hoogte is (met name van belang bij verhoogd risico op dehydratie en ptn met DM2).

3.6 Uitgangspunten in de follow-up in de 1e lijn

- Patiënt met CNS en DM2, huisarts is hoofdbehandelaar DM2: de patiënt maakt zelf een afspraak voor een kwartaalcontrole bij de POH-S < 3 maanden na start van een SGLT2-remmer voor een bloeddrukmeting en (extra) voetcontrole, met van tevoren bepaling van veneus nuchter glucose, HbA1c en kreatinine.
- Bij patiënten < 70 jaar of bij patiënten die insuline gebruiken, kan de POH-S een tussentijdse controle afspreken met capillair nuchter glucose, bijvoorbeeld vier weken na de start van een SGLT2-remmer, ivm eventuele eerdere aanpassing van de glucoseverlagende medicatie.

3.7 Informatie en voorlichting patiënt

- Adviseer de SGLT2-remmer (tijdelijk) te staken en contact op te nemen met de huisarts bij fors minder eten en/of drinken, koorts, misselijkheid, braken, extreme dorst en/of diarree.
- Thuisarts.nl: <https://www.thuisarts.nl/diabetes-type-2/ik-gebruik-medicijnen-bij-diabetes-type-2-en-ziekte-van-hart-bloedvaten-of-nieren>
- Info over (tijdelijk) staken SGLT2-remmers bij hitte, koorts, diarree of braken*: https://nierstichting.nl/documents/310/folder_soms_moet_uw_patiënt_medicijnen_even_overslaan.pdf

*Overleg Nierstichting d.d. 8-7-2022: de folder 'Soms moet u uw medicijnen even overslaan' wordt momenteel herschreven: in de volgende versie zullen de SGLT2-remmers meegenomen worden. De folder zal ook een andere voorkant krijgen: zodra de voorkant online zichtbaar is, is folder aangepast.

Deze RTA is tot stand gekomen met medewerking van (in alfabetische volgorde):

- Drs. Bart van der Arend, apotheker
- Lisette Baltussen, verpleegkundig specialist hartfalen, Radboudumc
- Dr. Annet Bouma, internist-nefroloog CWZ
- Dr. Marc ten Dam, internist-nefroloog CWZ
- Drs. Anne Esselink, internist, vasculair geneeskundige en diabetoloog, CWZ
- Drs. Jan van Herpen, huisarts en kaderhuisarts diabetes, NEO Huisartsenzorg
- Dr. Margreet van Herwaarden, apotheker
- Dr. Ivo Joosen, cardioloog, CWZ
- Dr. Sabine Käyser, huisarts en kaderhuisarts hart- en vaatziekten, NEO Huisartsenzorg
- Dr. Roland van Kimmenade, cardioloog, Radboudumc
- Dr. Rob van Kruijsdijk, internist-nefroloog, Radboudumc
- Prof. dr. Niels Riksen, internist en vasculair geneeskundige, Radboudumc
- Drs. Miriam Stoks, apotheker
- Prof. dr. Cees Tack, internist en diabetoloog, Radboudumc
- Gini van Til, verpleegkundig specialist hartfalen, CWZ
- Marjolein Verdijk, verpleegkundig specialist hartfalen, Radboudumc
- Dr. Mechteld Vermeulen, endocrinoloog CWZ

Bijlagen:

- Bijlage 1: Achtergrond SGLT2-remmers
- Bijlage 2: Aanpassen van glucoseverlagende medicatie
- Bijlage 3: Voorbeeldtekst 'Verzoek aan huisarts om SGLT2-remmer te starten bij patiënt met DM2'
- Bijlage 4: Voorbeeldtekst 'Overdracht aan huisarts na start SGLT2-remmer bij patiënt met DM2'

Bijlage 1

Achtergrond SGLT2-remmers

- SGLT2-remmers blokkeren selectief en reversibel de natrium-glucose-cotransporter 2 (SGLT2) in de proximale tubulus van de nieren. Hierdoor wordt de terugresorptie van glucose uit de voorurine naar het bloed geremd, wat leidt tot uitscheiding van glucose met de urine (glucosurie) met daling van het plasma glucose en natriurese.
- Bij ptn met DM2 en een zeer hoog risico op HVZ is een SGLT2-remmer stap 1 in de farmacologische behandeling ivm reductie van het risico op cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct en CVA, en in het geval van hartfalen een betere overleving en minder ziekenhuisopnames (zowel met als zonder DM2).
- SGLT2-remmers verlagen het HbA1c gemiddeld met 7-9 mmol/mol, veroorzaken zelden hypoglykemie (cave: simultaan gebruik van sulfonylureumderivaat en/of insuline) en verlagen het gewicht met 1,5-3 kg.
- Bij ptn met DM2 kan de dosering van empagliflozine en canagliflozine worden verhoogd: de cardiovasculaire en renale protectie zijn gelijk bij zowel lage als hoge doseringen. Voor behandeling van hyperglykemie is na een maand de dosering op te hogen, dit heeft alleen (minimaal) effect bij een goede nierfunctie (eGFR \geq 60 ml/min). De lage (start)dosis van dapagliflozine is bedoeld voor ernstige leverfunctiestoornis.
- Bijwerkingen:
 - Vaak: (genitale) schimmelinfecties (behandel met lokale antimycotica), tijdelijke daling eGFR na start.
 - Soms: veel plassen (behandel een UWI), volumedepletie (duizeligheid, droge mond, obstipatie).
 - Zelden: (euglykemische) ketoacidose, anafylaxie, Fournier-gangreen (pijn, zwelling, roodheid urogenitaal).
 - Mogelijk: verhoogd risico amputaties en fracturen.NB. Genitale schimmelinfecties kunnen behandeld worden met miconazol (soms (< 10%) is enkele dagen per maand onderhoud met miconazol nodig)
- Adviseer (tijdelijk) te staken en contact op te nemen met de huisarts bij fors minder eten en/of drinken, koorts, misselijkheid, braken, extreme dorst en/of diarree, en te staken voorafgaand aan een operatie.
- Stop bij ontstaan van een voetulcus, Fournier-gangreen of daling eGFR < 10. Overleg met een nefroloog (voorkeur via teleconsultatie) bij een daling eGFR > 30% na 3 maanden.
- Controle van de nierfunctie: in dit document is niet gekozen om standaard de eGFR te controleren, omdat uit de literatuur blijkt dat de aanvankelijke daling van de eGFR ('dipping') niet gerelateerd is aan acute nierinsufficiëntie of nierschade op lange termijn. Daarbij veroorzaken SGLT2-remmers -in tegenstelling tot ACE-remmers, angiotensinereceptorblokkers en diuretica- geen electrolytstoornissen (zie oa CJASN 2021;16:1278-1280).
- Controle van de nierfunctie na 2-4 weken wordt geadviseerd:
 - Bij hoog risico op ondervulling (oa bij gebruik van diuretica of lage tensie/orthostaseklachten vóór start behandeling). Let op: eventuele klachten zijn belangrijker dan eventuele daling van de eGFR.
 - Bij een klaring van < 30 ml/min (gezien hoger risico op metabole ontregeling bij verslechtering van de nierfunctie).NB. Overweeg in dit geval vóór het starten van een SGLT2-remmer overleg (teleconsultatie) met een nefroloog en maak afspraken over controle nadien.

Bijlage 2

Aanpassen van glucoseverlagende medicatie

- Indien HbA1c < 64 mmol/mol:
 - Gebruik metformine: geen dosisaanpassing nodig
 - Gebruik van SU-derivaat in laagste dosering: SU-derivaat stoppen. Dit betreft:
 - Gliclazide 30 mg 1dd
 - Gliclazide 80 mg 1dd
 - Glimepiride ≤ 2 mg 1dd
 - Tolbutamide 500mg 1-2dd
 - Gebruik van SU-derivaat in hogere dosering: SU-derivaat halveren
 - Basaal of mix-insuline < 12IE: stop insuline
 - Basaal of mix-insuline ≥ 12IE: verlaag de dosering met 20%
 - Bolus (kortwerkend) insuline: verlaag iedere dosering met 20%
- Indien HbA1c ≥ 64 mmol/mol
 - Continueer SU-derivaat
 - Continueer basale of mix-insuline of bolus insuline
- Aangezien insuline de grootste kans geeft op een hypoglykemie heeft het de voorkeur om eerst de insuline aan te passen.
- Adviseer bij insuline vaker zelfcontrole en benadruk contact op te nemen bij hypoglykemieën of veel bijwerkingen.
- Patiënt met DM2 en HbA1c ≤ 53 mmol/mol: start alleen een SGLT2-remmers bij ptn met een zeer hoog cardiovasculair risico en/of hartfalen en/of CNS. Pas bij een SU-derivaat en/of insuline de dosering aan conform de werkwijze bij een HbA1c < 64 mmol/mol.

Bijlage 3

Voorbeeldtekst 'Verzoek aan huisarts om SGLT2-remmer te starten bij patiënt met DM2'

- Bijvoorbeeld omdat de huisarts de hoofdbehandelaar van de DM2 is
- Bijvoorbeeld op verzoek van patiënt
- Andere reden

Bij bovengenoemde patiënt met diabetes mellitus type 2 en hartfalen is een harde indicatie voor het toevoegen van een SGLT2-remmer aangezien patiënt tot een zeer hoog risicogroep behoort:

- hartfalen en/of
- een (doorgemaakte) hart- of vaatziekte, en/of
- chronische nierschade met matig tot sterk verhoogd cardiovasculair risico.

Omdat deze patiënt een SU-derivaat en/of insuline gebruikt, vraag ik u om op korte termijn (bij voorkeur < 2 weken) met een SGLT2-remmer te starten en de behandeling te monitoren. Aan uw patiënt is gevraagd om hiervoor een afspraak te maken bij de huisartspraktijk.

In het kort betekent dit het volgende voor de behandeling:

1. Indien HbA1c < 64 mmol/mol bij starten SGLT2-remmer graag de bloedglucoseverlagende medicatie aanpassen. Zie bijlage 2 van de RTA SGLT2-remmers (of tabel 14 van de NHG-standaard Diabetes mellitus type 2).
NB. Bij een HbA1c \geq 64 mmol/mol kan alle diabetesmedicatie gecontinueerd worden.
2. Twee weken na start van de SGLT2-remmer controle van nuchter (capillair of veneus) glucose.
3. Drie maanden na start van de SGLT2-remmer controle van veneus nuchter glucose, HbA1c, kreatinine, bloeddruk en voeten.
4. Indien er na drie maanden gebruik van de SGLT2-remmer geen bijzonderheden zijn, kan de behandeling met de SGLT2-remmer gecontinueerd worden met controles volgens de NHG-standaard DM2.

De reden om een SGLT2-remmer te starten is vanwege de aangetoonde risicoreductie op hart- en vaatziekten, (progressie van) chronische nierschade en hartfalen, niet zozeer voor HbA1c-verlaging.

Deze overdracht is in overeenstemming met de Regionale Transmurale Afspraken SGLT2-remmers (RTA SGLT2-remmers), waarin is afgesproken dat bij patiënten met DM2 én hartfalen de hoofdbehandelaar van de DM2 verantwoordelijk is voor het starten en monitoren van de SGLT2-remmer. Deze RTA is gebaseerd op de vigerende richtlijnen van de verschillende beroepsgroepen (oa de NHG-standaard Diabetes mellitus type 2).

Bijlage 4

In onderstaande voorbeeldtekst is een glucose bepaling 2 weken na de start van een SGLT2-remmer bij een patiënt met DM2 die een SU-derivaat en/of insuline gebruikt reeds verricht door de voorschrijver in de 2^e lijn.

Voorbeeldtekst 'Overdracht aan huisarts na start SGLT2-remmer bij patiënt met DM2'

Bij bovengenoemde patiënt met diabetes mellitus type 2 heb ik een SGLT2-remmer aan de behandeling toegevoegd aangezien patiënt tot een zeer hoog risicogroep behoort:

- chronische nierschade met een matig tot sterk verhoogd cardiovasculair risico, en/of
- een (doorgemaakte) hart- of vaatziekte, en/of
- hartfalen.

De SGLT2-remmer is voornamelijk gestart vanwege de aangetoonde risicoreductie op hart- en vaatziekten, (progressie van) chronische nierschade en hartfalen, niet zozeer voor HbA1c-verlaging. Ik wil u vragen de behandeling over te nemen:

1. Graag drie maanden na starten van de SGLT2-remmer controle van veneus nuchter glucose, HbA1c, kreatinine, bloeddrukmeting en voetcontrole.
2. Indien er over drie maanden geen bijzonderheden zijn, kan de behandeling met de SGLT2-remmer gecontinueerd worden met controles volgens de NHG-standaard DM2.

Dit verzoek is in overeenstemming met de RTA SGLT2-remmers, welke is gebaseerd op de vigerende richtlijnen van de verschillende beroepsgroepen (oa de NHG-standaard Diabetes mellitus type 2).

Startdatum SGLT2-remmer: *nog in te vullen door specialist*

Datum en waarde laatst bekende eGFR: *nog in te vullen door specialist*