

Patiënten met Diabetes mellitus type 2 en
Patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen
met gereduceerde ejectiefractione zonder Diabetes
mellitus type 2

Regionale Transmurale Afspraken Regio Rivierenland

Initiatief

Zorggroep Gelders rivierenland, Zorggroep ECT Tiel, internisten,
cardiologen en vaatchirurgen Ziekenhuis Rivierenland Tiel

November 2021



Inhoud

Inleiding	2
Hoog-risico patiënten met Diabetes mellitus type 2	2
Bepalen behandelindicatie	2
Stappenplan: patiënten die nog niet medicamenteus voor hun diabetes behandeld worden	2
Patiënten die reeds medicamenteus voor hun diabetes worden behandeld	3
Patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met gereduceerde ejectiefractie zonder Diabetes mellitus type 2	3
Werkafspraken	4
Hoog-risico patiënten met diabetes mellitus type 2	4
Patiënten die nog niet medicamenteus voor hun diabetes behandeld worden	4
Patiënten die reeds medicamenteus voor hun diabetes worden behandeld	4
Patiënten die door middel van adhoc case finding worden geïdentificeerd	4
Patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met gereduceerde ejectiefractie zonder Diabetes mellitus type 2	4
Bijlage 1: Concept Werkafspraken cardiologen Ziekenhuis Rivierenland	5
Verminderde nierfunctie:	7
Bijlage 2: Voorbeeldtekst aan hoofdbehandelaar Diabetes mellitus type 2	8
Bijlage 3: Contra-indicaties, waarschuwingen en voorzorgen m.b.t. gebruik SGLT-2-remmers	9
Bijlage 4: Literatuurlijst	10

Inleiding

In november 2021 verschijnt naar verwachting de 'Richtlijn Farmacotherapie hoog-risico patiënten DM2' van de FMS en NHG, op 22 november 2021 is de nieuwe NHG-standaard 'Diabetes mellitus type 2' verschenen. Hierin wordt de plaats beschreven van met name SGLT-2 remmers en GLP-1 analogen bij de behandeling van hoog risico patiënten met Diabetes mellitus type 2. Hierbij is niet langer de HbA1C-daling op basis van de medicatie leidend maar de risicoreductie ten aanzien van doormaken van MACE (Major Adverse Cardiac Events), opname i.v.m. hartfalen en/of terminaal nierfalen leidend. Richtlijn en NHG-standaard zijn voor een belangrijk deel gebaseerd op de systematische review van Palmer (2021)¹.

Bij patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met gereduceerde ejectiefractie maar zónder Diabetes mellitus type 2 is de SGLT2-remmer dapagliflozine goedgekeurd voor de behandeling.

Ten grondslag aan deze registratie ligt het DAPA HF-onderzoek, waarin dapagliflozine, toegevoegd aan de standaardbehandeling voor HFrEF, een risicoreductie liet zien van 26% op het samengestelde primaire eindpunt "CV-overlijden of verergering van hartfalen"².

In deze werkafspraken worden op basis van de aanbevelingen in de richtlijn en NHG-Standaard afspraken gemaakt tussen huisartsen, internisten en cardiologen en vaatchirurgen in regio Rivierenland.

Hoog-risico patiënten met Diabetes mellitus type 2

In de NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (NHG, 2021) wordt de medicamenteuze behandeling beschreven voor mensen met een zeer hoog risico op (recidief) hart- en vaatziekten.

Bepalen behandelindicatie

Tabel 1. Indicatiestelling: patiënten met DM T2 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
Patiënten met chronische nierschade met matig tot sterk verhoogd cardiovasculair risico	eGFR \geq 60 ml/min/ 1,73m ² met ACR > 30 mg/mmol eGFR 45-59 ml/min/ 1,73m ² met ACR > 3 mg/mmol eGFR 30-44 ml/min/ 1,73m ²
Patiënten met hartfalen	HFrEF met Linker ventrikel ejectiefractie < 40%

¹ Bij kwetsbare ouderen en patiënten met een korte levensverwachting (arbitrair < 5 jaar) is het behandel doel met name gericht op het voorkómen van symptomatische hypo-/ hyperglykemie en het behoud van kwaliteit van leven. Het stappenplan in deze toevoeging is met name gericht op het voorkómen van langetermijncomplicaties in de toekomst, en is om die reden niet strikt van toepassing op deze subgroep.

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, indien HbA1c > 53 mmol/ mol, met een medicamenteuze behandeling (in combinatie met leefstijlinterventies) volgens onderstaand stappenplan. Vanaf stap 2 wordt medicatie opgehoogd of toegevoegd op basis van de glykemische instelling: ophogen aan de

hand van de nuchtere glucosewaarden, toevoegen volgens volgende stap op grond van het HbA1c (individuele streefwaarde).

Stap 1. Start met een SGLT-2-remmer (indien contra-indicatie: start GLP-1-agonist).

Stap 2. Voeg metformine toe.

Stap 3. Overweeg toevoeging van een GLP-1-agonist.

Daar waar het stappenplan in de vorige NHG-Standaard diabetes mellitus type 2 (NHG, 2018) gebaseerd was op behandeling van de bestaande hyperglykemie, is bovenstaand stappenplan in eerste instantie gericht op risicoverlaging van hart- en vaatziekten en/ of progressie van de chronische nierschade, dan wel het hartfalen. Daarom wordt gestart met een standaard wordt bij patiënten die behoren tot de populatie in tabel 1 gestart met een SGLT-2-remmer en is de GLP-1-agonist ook een stap omhoog gegaan in het stappenplan. Indien het nodig is een vierde middel toe te voegen om de persoonlijke HbA1c waarde te bereiken kan in stap 4 een middel naar keuze gestart worden. Echter, de combinatie van een DPP4-remmer en een GLP-1-agonist is niet rationeel en wordt ontraden. Zie voor verdere mogelijkheden de medicamenteuze adviezen voor laag risico patiënten in de NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (NHG, 2021).

Patiënten die reeds medicamenteus voor hun diabetes worden behandeld

Het merendeel van bovengenoemde patiënten (Tabel 1) zal inmiddels worden behandeld volgens het medicamenteuze stappenplan uit de vorige NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (NHG, 2018).

- Voeg bij deze patiënten – indien HbA1c waarde > 53 mmol/mol - een SGLT-2-remmer aan bestaande medicatie toe.
- Bij contra-indicaties voor SGLT-2-remmers (zie [Bijlage 3](#)) hebben GLP-1-agonisten de voorkeur.
- Afhankelijk van de HbA1c waarde (i.h.a. bij HbA1c < 64 mmol/mol) dient andere glucoseverlagende medicatie te worden aangepast.

Zie verder NHG-standaard Diabetes mellitus type 2 en FGM Richtlijn Farmacotherapie hoog-risico patiënten DM2'.

Patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met gereduceerde ejectiefractie **zonder** Diabetes mellitus type 2

SGLT2-remmer dapagliflozine (Forxiga®) is goedgekeurd voor de behandeling van volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met gereduceerde ejectiefractie. Deze indicatie is ongeacht de diabetesstatus van deze patiënten.

Zie verder [Bijlage 1: Concept werkafspraken cardiologen Ziekenhuis Rivierland](#)

Werkafspraken

Hoog-risico patiënten met diabetes mellitus type 2

Patiënten die nog niet medicamenteus voor hun diabetes behandeld worden.

Deze groep wordt vanaf november 2021 door hun hoofdbehandelaar voor de diabetes gestart op de aangewezen medicatie volgens [‘Stappenplan: patiënten die nog niet medicamenteus voor hun diabetes behandeld worden’](#).

- Dit gebeurt op het moment dat bij deze patiënten medicamenteuze behandeling overwogen wordt tijdens de reguliere diabetes controles.
- In een later stadium kan actieve opsporing van deze groep overwogen worden.
- Adhoc case finding: zie hieronder.

Patiënten die reeds medicamenteus voor hun diabetes worden behandeld.

Deze groep wordt vanaf november 2021 door hun hoofdbehandelaar voor de diabetes gestart op de aangewezen medicatie volgens [‘Patiënten die reeds medicamenteus voor hun diabetes worden behandeld’](#).

- Dit gebeurt op het moment dat bij deze patiënten een reguliere diabetes controles plaatsvindt.
- In een later stadium kan actieve opsporing van deze groep overwogen worden.
- Adhoc case finding: zie hieronder.

Patiënten die door middel van adhoc case finding worden geïdentificeerd.

Hierbij kan het gaan om patiënten in zowel eerste als tweede lijn. Dit kan bijvoorbeeld bij huisarts, internist, cardioloog, neuroloog of vaatchirurg zijn.

- Bij deze groep wordt bovenstaande beleid overwogen
- Hierbij wordt de patiënt verwezen naar de hoofdbehandelaar voor de Diabetes mellitus type 2 met het verzoek om medicatie aanpassing conform de nieuwe richtlijnen, als dit van toepassing is. Zie [Bijlage 2](#)
- Dit verzoek is wegens de significante risicoreductie voor deze patiëntengroep *niet* vrijblijvend: de hoofdbehandelaar verplicht zich indien daar geen contra-indicaties voor blijken te bestaan het medicamenteuze beleid aan te passen conform de nieuwe richtlijnen.
- Niet-hoofdbehandelaars onthouden zich van voorschrijven van de SGLT2-remmers en GLP-1 analogen vanwege hun invloed op de bloedglucosespiegel. Bovendien moeten contra-indicaties overwogen en voorlichting gegeven worden bij het gebruik SGLT-2-remmers door de hoofdbehandelaar, zie [Bijlage 3](#).

Patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met gereduceerde ejectiefractie zonder Diabetes mellitus type 2

Bij patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen zonder diabetes zal dapagliflozine door de cardioloog worden voorgeschreven.

Behandeling van deze patiënten ligt bij de cardioloog. Dit geldt voor indicatiestelling, evaluatie van eventuele contra-indicaties, voorschrijven van geneesmiddel, informeren en monitoren van patiënt.

Zie ook [Bijlage 1: Werkafspraken cardiologen Ziekenhuis Rivierland](#)

Bijlage 1: Concept Werkafspraken cardiologen Ziekenhuis Rivierenland

Titel

Starten van geneesmiddel SGLT2-remmer Forxiga® (dapagliflozine)

Doel

Starten van geneesmiddel SGLT2-remmer Forxiga® (dapagliflozine) bij symptomatisch chronisch hartfalen met gereduceerde ejectiefractie.

Algemene opmerkingen

SGLT2-remmer Forxiga® (dapagliflozine) is goedgekeurd voor de behandeling van volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met gereduceerde ejectiefractie. Hiermee is Forxiga de eerste en enige SGLT2-remmer die in Nederland geregistreerd en beschikbaar is voor patiënten met deze vorm van hartfalen. Deze indicatie is ongeacht de diabetesstatus van deze patiënten.

Ten grondslag aan deze registratie ligt het DAPA HF-onderzoek, waarin dapagliflozine, toegevoegd aan de standaardbehandeling voor HFrEF, een risicoreductie liet zien van 26% op het samengestelde primaire eindpunt "CV-overlijden of verergering van hartfalen".

Vergoeding dapagliflozine:

Vanaf 1 juli 2021 is Forxiga® (dapagliflozine) volledig vergoed voor de behandeling van patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met verminderde ejectiefractie. De vergoeding voor deze indicatie geldt ongeacht de aanwezigheid van diabetes.¹

Dapagliflozine is de enige SGLT2-remmer die voor deze indicatie geregistreerd en vergoed is.

Bij het voorschrijven van dapagliflozine bij de indicatie hartfalen, moet wel een artsenverklaring door de cardioloog worden ingevuld.

([website van ZN](#) link voor artsenverklaring van dapagliflozine, indicatie chronisch hartfalen)

Inclusie:

- Patiënt met HFrEF met of zonder Diabetes Mellitus type 2

Exclusie:

- eGFR < 30
- Type 1 diabetes
- Systolische RR < 100 mmHg
- Zwanger/borstvoeding
- < 18 jaar oud

Contra-indicaties:

Er zijn van dit middel geen contra-indicaties bekend.

Interactie:

Het diuretisch effect van thiazide- en lisdiuretica kan toenemen en daarmee de kans op dehydratie en hypotensie.

Werkwijze

Wanneer starten:

Gezien het feit dat we te maken hebben met een nieuw middel, zal in eerste instantie alleen gestart worden bij patiënten met hartfalen die symptomatisch blijven, ondanks optimale medicatie.

Starten vindt plaats onder controle van:

- Klachten / hartfalensymptomen
- Controleer de nierfunctie in het bloed (creatinineklaring > 30 ml/min).
- Controleer bloeddruk (systolische RR > 100mmHg)

Hoe starten:

- i. Bij patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen en Diabetes Mellitus type 2 zal een verzoek aan de huisarts of internist gedaan worden om te starten met SGLT2 remmer.

Advies richting huisarts / internist

“Wij adviseren aan de diabetesbehandeling een SGLT2 remmer toe te voegen. Niet alleen om het HbA1c te verlagen maar voornamelijk vanwege de aangetoonde risicoreductie op cardiovasculaire complicaties bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico en diabetes type 2. De SGLT2 remmers zijn om deze reden opgenomen in de nieuwe Europese richtlijn diabetes, pre-diabetes en cardiovasculaire ziekten van cardiologen en internisten. Om deze reden graag een SGLT2 remmer starten, continueren en HbA1c controle uitvoeren.”

- ii. Bij patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen zonder diabetes zal dapagliflozine door de cardioloog worden voorgeschreven.

Nieuw te starten medicatie:

- Het recept wordt door de cardioloog in het EPD voorgeschreven en geparafeerd of digitaal verzonden.
- Artsenverklaring “Dapagliflozine (indicatie chronisch hartfalen)” wordt door de cardioloog ingevuld en vervolgens digitaal naar de apotheek verzonden.
- De dosering voor deze nieuwe indicatie is 1 tablet dapagliflozine van 10 mg per dag, zonder titratie.

Hartfalen	Dapagliflozine (Forxiga) 10 mg 1dd 1 tablet.
-----------	--

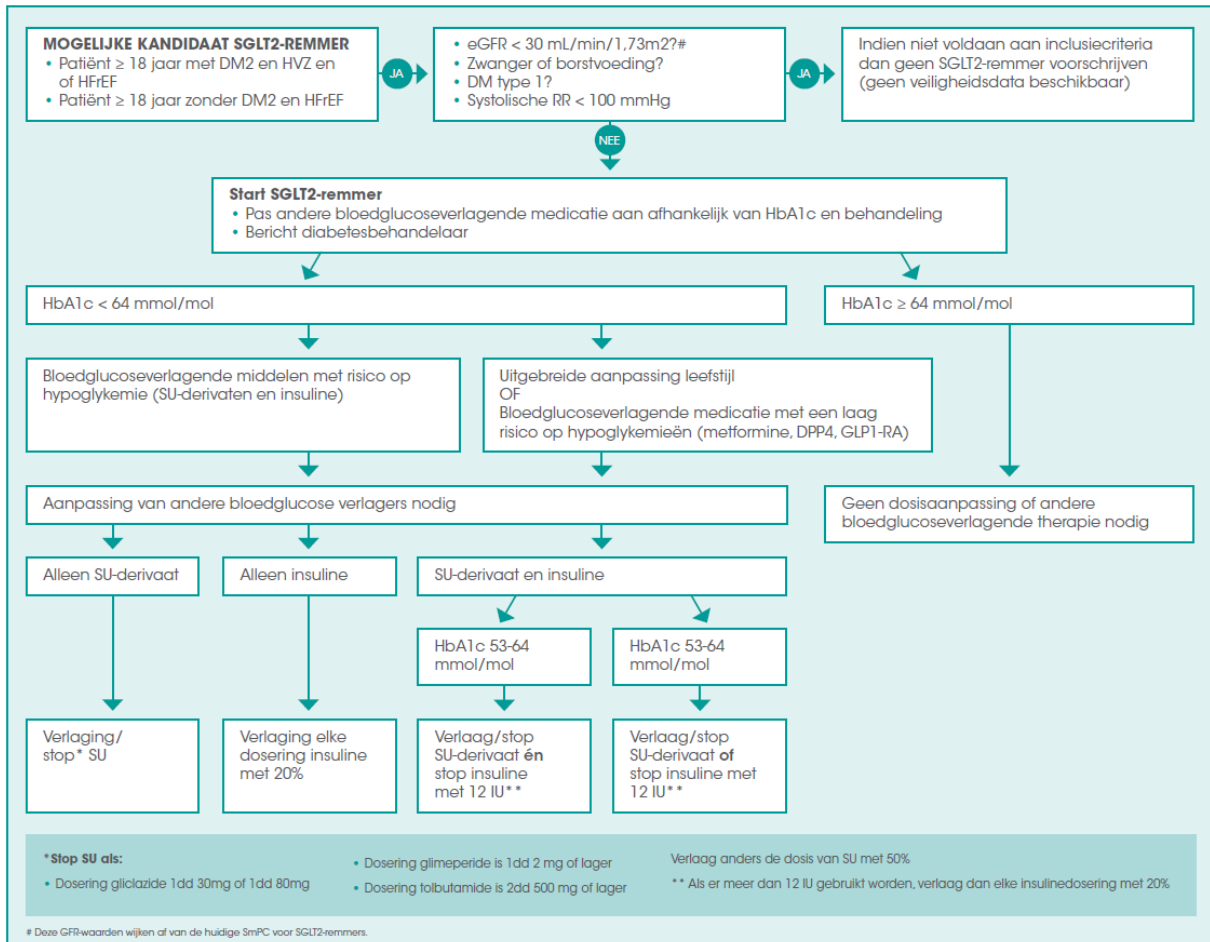
Bij afwijkingen overleggen met cardioloog.

Policonrole door de hartfalenverpleegkundige vindt na 2 a 3 weken plaats na starten van Dapagliflozine.

Verminderde nierfunctie:

Er is geen dosisaanpassing nodig. Er is weinig ervaring bij ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min). (Farmacotherapeutisch kompas)

Verminderde leverfunctie: Bij een lichte of matige leverfunctiestoornis is dosisaanpassing niet nodig. Bij ernstige leverfunctiestoornis: begin met 5 mg, verhoog eventueel naar 10 mg.



Bijlage 2: Voorbeeldtekst aan hoofdbehandelaar Diabetes mellitus type 2

“Wij verzoeken bij bovengenoemde Diabetes mellitus type 2 patiënt een SGLT2 remmer aan de behandeling toe te voegen aangezien patiënt tot een zeer hoog risicogroep behoort. Dit verzoeken wij voornamelijk vanwege de aangetoonde risicoreductie in deze groep en niet zozeer wegens de HbA1c verlaging.

Patiënt behoort tot de zeer hoog risicogroep wegens:

<input type="checkbox"/>	Doorgemaakte hart- en vaatziekte(n) (ischemische hartvaatziekte, perifere arterieel vaatlijden)
<input type="checkbox"/>	Chronische nierschade met matig tot sterk verhoogd cardiovasculair risico
<input type="checkbox"/>	Hartfalen (HFrEF met Linker ventrikel ejectiefractie <40%)

Svp aankruisen wat van toepassing is

Dit verzoek komt overeen met de behandeladviezen in de NHG-standaard Diabetes mellitus type, 2021 en de ‘Richtlijn Farmacotherapie hoog-risico patiënten DM2’ van de FMS en NHG.”

Bijlage 3: Contra-indicaties, waarschuwingen en voorzorgen m.b.t. gebruik SGLT-2-remmers

Contra-indicaties

Niet gebruiken bij:	<ul style="list-style-type: none">– eGFR < 30 ml/min/ 1,73m²– Alcoholisme– Ondervoeding– Intermitterend vasten– Ketogeen dieet– Voetulcus– Recidiverende genitale (mycotische) infecties
Staken indien:	<ul style="list-style-type: none">– Het ontstaan van een voetulcus– Het ontstaan van gangreen van Fournier– (Verdenking) diabetische ketoacidose– eGFR<10 tijdens gebruik
Tijdelijk staken bij:	<ul style="list-style-type: none">– Dreigende dehydratie– Grote operatieve ingreep– Ernstige acute ziekte

Waarschuwingen en voorzorgen

Zie toe op een goede voetcontrole. Controleer de nierfunctie. Bespreek met de patiënt de risicofactoren en symptomen van ketoacidose en informeer de patiënt over de noodzaak om inname van een SGLT-2-remmer (tijdelijk) te staken bij misselijkheid, braken, extreme dorst en bij een chirurgische ingreep en om in deze gevallen contact op te nemen met de behandelend arts. Stop de behandeling bij één of meer risicofactoren voor het optreden van een (diabetische) ketoacidose: plots sterk verhoogde insulinebehoefte (zoals bij ziekte, operatie of alcohol-misbruik), beperkte voedselinname, gebruik van een koolhydraat beperkt voedingspatroon, kans op dehydratie of aanwijzingen voor gangreen van Fournier (necrotiserende fasciitis van het perineum): een zeldzame infectie, gekenmerkt door pijn, roodheid of zwelling in het genitale of perineale gebied in combinatie met koorts.

Bijlage 4: Literatuurlijst

¹ Palmer, S. C., Tendal, B., Mustafa, R. A., Vandvik, P. O., Li, S., Hao, Q., ... & Strippoli, G. F. (2021). 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*, 372. DOI: [10.1136/bmj.m4573](https://doi.org/10.1136/bmj.m4573)

² John J.V. McMurray, M.D., Scott D. Solomon, M.D., Silvio E. Inzucchi,, et al., Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction, *N Engl J Med* 2019; 381:1995-2008
DOI: [10.1056/NEJMoa1911303](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303)