



Effectiviteit en veiligheid van gelijktijdige inname van een SGLT-2-inhibitor (gliflozine) en een GLP-1-analoog (incretinemimeticum) bij patiënten met type 2-diabetes

Referentie

Apperloo EM, Neuen BL, Fletcher RA, et al. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors with and without glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a SMART-C collaborative meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024;12:545-57.
DOI: 10.1016/S2213-8587(24)00155-4

Duiding

Michel Vanhaeverbeek,
Laboratoire de Médecine Factuelle,
Faculté de Médecine, ULB.
Geen belangenvermenging met het
onderwerp

Klinische vraag

Worden de (cardiovasculaire of renale) voordelen en de risico's van het voorschrijven van een SGLT-2-inhibitor bij patiënten met type 2-diabetes beïnvloed door het al dan niet gelijktijdig voorschrijven van een GLP-1-analoog?

Achtergrond

Met de komst van de SGLT-2-inhibitoren en de GLP-1-analogen is de medicamenteuze aanpak van type 2-diabetes de voorbije vijftien jaar grondig gewijzigd (1). Minerva volgde de plaatsbepaling van deze moleculen op de voet. De risico-batenverhouding van SGLT-2-inhibitoren als hypoglykemiërende middelen is weinig overtuigend (2,3). Hun cardiovasculaire en renale voordelen, waarschijnlijk gelinkt aan hun diuretisch effect (1), zijn daarentegen wel duidelijk aangetoond (4,5). Naast het feit dat GLP-1-analogen doeltreffende hypoglykemiërende middelen gebleken zijn (6,7,8), worden ze momenteel ook onderzocht voor andere klinische indicaties, zoals overgewicht en daarbij horende metabole gevolgen (9,10). Ze tonen gunstige resultaten, zowel op vlak van cardiovasculaire als renale uitkomsten (11). Voor de voorschrijver zal het dus vaak moeilijk kiezen zijn tussen deze twee medicatieklassen voor de behandeling van type 2-diabetes (12), wat het potentiële belang van de hier besproken studie onderlijnt (13).

Samenvatting

Methodologie

Collaboratieve meta-analyse op basis van individuele patiëntgegevens.

Geraadpleegde bronnen

- geraadpleegde databanken: Medline + Embase
- periode: vanaf het ontstaan van de databanken tot 1 januari 2024
- er werd geen taalrestrictie toegepast.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria
 - gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies met klinische gebeurtenissen
 - volwassen populatie (≥18 jaar)

- evaluatie van een SGLT-2-inhibitor op een primaire klinische uitkomstmaat
- minimum steekproefgrootte: >500 deelnemers per groep
- minimale follow-up: ≥6 maanden
- patiënten met diabetes (hoofdzakelijk type 2)
- exclusiecriteria
 - type 1-diabetes: uitgesloten, met uitzondering van EMPA-KIDNEY (68 patiënten met type 1-diabetes geïnccludeerd, maar afzonderlijk geanalyseerd, zonder impact op de resultaten)
 - studies zonder gegevens over gestandaardiseerde cardiovasculaire of renale uitkomstmaten
 - studies met een te korte follow-up om de progressie van chronische nierziekte (CKD) te evalueren
 - farmacodynamische studies of studies met beperkte steekproefgrootte (<500 deelnemers per groep)
- interventies en comparatoren:
 - SGLT2-inhibitor versus placebo of standaardbehandeling
- in totaal werden 12 RCT's geïnccludeerd:
 - geïnccludeerde studies (voor de voornaamste domeinen):
 - RCT's bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico: CANVAS / CREDENCE / DECLARE TIMI 58 / EMPA-REG OUTCOME / VERTIS CV, enzovoort
 - RCT's bij patiënten met een chronische nierziekte (CKD): DAPA-CKD, EMPA-KIDNEY
 - RCT's bij patiënten met hartfalen (HF): DAPA-HF, EMPEROR Reduced/Preserved, DELIVER
 - exclusie van SOLOIST-WH.

Bestudeerde populatie

- er werden 73 238 patiënten met type 2-diabetes geïnccludeerd (op een totaal van 89 183 deelnemers), van wie 3 065 bij inclusie een GLP-1-analoog namen (i.e. 4% van de geïnccludeerde patiënten).

Uitkomstmeting

- samengesteld eindpunt van ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen (myocardinfarct, cerebrovasculair accident, cardiovasculaire mortaliteit)
- samengesteld eindpunt van hospitalisatie voor gedecompenseerd hartfalen en cardiovasculaire mortaliteit
- samengesteld eindpunt voor progressie van nierziekte (meer dan 40% verlies van GFR, eindstadium nierfalen of overlijden door nierfalen)
- snelheid waarmee de nierfunctie (GFR) evolueert
- de samengestelde eindpunten worden weergegeven als HR's (met 95% BI), berekend via een Cox-regressiemodel, gestratificeerd volgens covariabelen van de primaire studies en zonder correctie voor verschillen in kenmerken tussen de groepen op vlak van gebruik van een GLP-1-analoog; de individuele resultaten worden per samengesteld eindpunt en per type studie gepoold in een meta-analyse
- de verschillen in snelheid van GFR worden uitgedrukt als relatieve verschillen (%), die daarna in een meta-analyse worden samengevoegd.

Resultaten

- resultaten van de meta-analyses voor elk samengesteld eindpunt (uitgedrukt in HR, met 95% BI)

	SGLT2-inhibitor alleen	SGLT2-inhibitor + GLP-1-analoog
Ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen	0,90 (0,86 tot 0,94)	0,81 (0,63 tot 1,03)
Ziekenhuisopname voor gedecompenseerd hartfalen en cardiovasculaire sterfte	0,78 (0,74 tot 0,82)	0,76 (0,57 tot 1,01)
Progressie van nierziekte	0,67 (0,62 tot 0,72)	0,65 (0,46 tot 0,94)

- resultaten van de meta-analyses voor de achteruitgang van de klaring (in %, met 95% BI)

	SGLT2-inhibitor alleen	SGLT2-inhibitor + GLP-1-analoog
Evolutie van de klaring	-30% (28 tot 32)	-32% (19 tot 44)

- ongewenste effecten (uitgedrukt in RR, met 95% BI)

	SGLT2-inhibitor alleen	SGLT2-inhibitor + GLP-1-analoog
« Ernstige » ongewenste effecten	0,91 (0,89 tot 0,93)	0,87 (0,79 tot 0,96)
Hypoglykemie	0,94 (0,86 tot 1,02)	1,36 (0,91 tot 2,03)
Volumedepletie	1,20 (1,02 tot 1,32)	1,34 (0,93 tot 1,97)

Besluit van de auteurs

De effecten van de SGLT-2-inhibitoren op cardiovasculaire of renale gebeurtenissen zijn vergelijkbaar, met of zonder gelijktijdig gebruik van een GLP-1-analoog. Deze resultaten suggereren een onafhankelijk effect van beide medicatieklassen en ondersteunen de klinische aanbeveling om ze allebei te combineren ter preventie van cardiovasculaire en renale complicaties.

Financiering van de studie

Australische publieke fondsen en een private stichting (NHMRC Australië + Ramaciotti Foundation).

Belangenconflicten van de auteurs

De belangenverklaringen van de auteurs beslaan twee pagina's van het manuscript.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Het gaat om een collaboratieve meta-analyse met individuele gegevens. Dat wil zeggen dat de onderzoekers de ruwe deelnemersgegevens heranalyseren volgens geharmoniseerde definities en modellen, wat leidt tot robuuste en uniforme subgroepanalyses. Een klassieke meta-analyse daarentegen steunt meestal op gepubliceerde, geaggregeerde resultaten, wat de precisie en de harmonisatie van criteria beperkt. Deze studie werd vooraf niet geregistreerd in PROSPERO. Het artikel vermeldt geen rapportage volgens de PRISMA-aanbevelingen, wat logisch is aangezien het niet gaat om een traditionele systematische review met een exhaustieve literatuurzoektocht. Het artikel rapporteert geen beoordeling van de bewijskracht met GRADE of een ander instrument. De robuustheid van de resultaten steunt echter wel op de inclusie van gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies, op de geblindeerde beoordeling van klinische gebeurtenissen en op de harmonisatie van uitkomstmaten en analysemethoden.

In deze atypische studie hergroeperen de auteurs, die zelf zeer sterk betrokken zijn bij de geselecteerde studies, individuele gegevens van patiënten met type 2-diabetes, gestratificeerd

volgens hoog cardiovasculair risico, stabiel gedecompenseerd hartfalen, nierinsufficiëntie, om SGLT-2-inhibitoren als interventie te vergelijken met placebo. In de analyse vergelijkt men het effect van de SGLT2-inhibitor bij patiënten met versus zonder gebruik van een GLP-1-analoog bij baseline. De gemeten eindpunten zijn samengesteld, met uitzondering van de snelheid waarmee de nierfunctie evolueert. Hoewel de auteurs gebruikmaakten van verfijnde statistische technieken, is het belang van de kwantitatieve resultaten beperkt om volgende redenen:

- alle geselecteerde studies die in de analyse zijn opgenomen, hebben tot doel een gunstig effect van de SGLT-2-inhibitoren aan te tonen en dat voor de drie verschillende types van patiënten; al deze studies werden gefinancierd door de farmaceutische industrie. De auteurs voerden geen funnel plot uit, omdat dit niet relevant is voor dergelijke meta-analyses. De helder omschreven inclusie- en exclusiecriteria, de transparante rapportering van geïnccludeerde en geëxcludeerde studies en de publicatie in toonaangevende tijdschriften worden als kwaliteitscriteria aangevoerd.
- het gebruik van een GLP-1-analoog in de basisbehandeling weerspiegelt een keuze van de voorschrijver, waardoor de vergeleken groepen duidelijk van elkaar kunnen verschillen, onder meer in gewicht en insulinegebruik. Voor deze verschillen werd niet gecorrigeerd.
- er is een uitgesproken numeriek onevenwicht tussen de vergeleken groepen, wat resulteert in zeer brede betrouwbaarheidsintervallen voor de groep die een GLP-1-analoog gebruikte.
- er is weinig informatie over de zogenaamde ‘ernstige’ ongewenste effecten.

Beoordeling van de resultaten

In de hierboven beschreven methodologisch kwetsbare context toont de studie geen significante afbreuk van de bekende gunstige effecten van SGLT-2-inhibitoren bij patiënten met obesitas én type 2-diabetes die gelijktijdig worden behandeld met een GLP-1-analoog, en dit zowel bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico, met stabiele gedecompenseerd hartfalen als met nierinsufficiëntie. Deze resultaten kunnen niet worden geëxtrapoleerd naar andere types van patiënten. Hieruit concluderen dat deze twee medicatieklassen onafhankelijk van elkaar werken, is echter risicovol. Men moet immers rekening houden met de werkingsmechanismen van beide moleculen, die niet volledig verschillend zijn, zoals hun effect op de systolische bloeddruk, en dit onafhankelijk van het effect van de GLP-1-analogen op het gewicht (14,15). Het is dus hypothetisch mogelijk dat bij bepaalde types patiënten, de ene klasse het effect van de andere opeet. Bovendien is het mogelijk dat de meta-analyse potentiële verschillen tussen types patiënten gemaskeerd heeft. Dat is bijvoorbeeld het geval voor het samengestelde cardiovasculaire eindpunt bij patiënten met stabiel hartfalen (HR van 0,51 met GLP-1-analoog versus 0,93 zonder, ondanks het brede betrouwbaarheidsinterval). Om het gelijktijdig voorschrijven te kunnen ondersteunen zouden de resultaten een synergistisch of additief effect moeten aantonen, wat hier niet het geval is. Een echte RCT lijkt dan ook noodzakelijk, temeer omdat een cohortanalyse die in april 2024 werd gepubliceerd een additief effect suggereert (16). Tot slot brengt de studie geen nieuwe inzichten aan het licht met betrekking tot ongewenste effecten, noch voor de SGLT-2-inhibitoren, noch voor de GLP-1-analogen. Men zou kunnen verwachten dat de frequentie van ongewenste effecten bij gelijktijdig behandelde patiënten wijzigt, maar hierover is er slechts beperkte informatie beschikbaar.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Het bepalen van de risico-batenverhouding van een combinatiebehandeling met SGLT2-inhibitoren en GLP-1-analogen bij patiënten met type 2-diabetes in richtlijnen wordt bemoeilijkt doordat SGLT2-inhibitoren hierin nog steeds vooral als hypoglykemische middelen worden beschouwd (17-19). Een in 2025 gepubliceerde praktijkrichtlijn, die in de onderbouwing zowel het hier besproken artikel als de cohortstudie vermeldt, beveelt aan om expliciet rekening te houden met patiënten die een stabiele glykemiecontrole bereikt hebben (16,20). Voor deze patiënten wordt het gebruik van SGLT2-inhibitoren of GLP-1-analogen alleen met hoge bewijskracht aanbevolen voor hoogrisicopatiënten, met name voor patiënten met vastgestelde cardiovasculaire of renale aandoeningen. De combinatie van beide kan verantwoord zijn op basis van patiëntspecifieke

argumenten (bijvoorbeeld gewicht of glykemiecontrole). In België moet de voorschrijver bovendien rekening houden met de terugbetalingsvoorwaarden (21).

Besluit van Minerva

Deze atypische meta-analyse suggereert dat bij patiënten met type 2-diabetes én een hoog cardiovasculair of renaal risico de effecten van SGLT-2-inhibitoren op cardiovasculaire of renale gebeurtenissen, met of zonder gelijktijdig gebruik van een GLP-1-analoog vergelijkbaar zijn. De auteurs suggereren dat beide medicatieklassen onafhankelijk van elkaar werken en lijken te pleiten om beide behandelingen te combineren ter preventie van cardiovasculaire en renale complicaties. De methodologische beperkingen van deze studie laten echter niet toe om een combinatiebehandeling met beide middelen te onderbouwen.

Referenties

1. Morrison L, Gabison J, Oshman L. GLP-1 RAs and SGLT2-Is to lower glucose and reduce the risk of cardiovascular and diabetic kidney disease. *J Am Board Fam Med* 2024;37:372-82. DOI: 10.3122/jabfm.2023.230455R1
2. Vanhaeverbeek M. Werkzaamheid en veiligheid van gliflozinen bij patiënten met type 2-diabetes. *Minerva* 2015;14(5):53-4.
3. Monami M, Nardini C, Mannuci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:457-66. DOI: 10.1111/dom.12244
4. Vanhaeverbeek M. SGLT2-inhibitoren: balans tussen werkzaamheid en veiligheid in gepubliceerde grootschalige studies? *Minerva* 2024;23(1):11-5.
5. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet* 2022;400:1788-801. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02074-8
6. Goderis G. Glykemiecontrole van GLP-1-analogen in vergelijking met basaal insuline. *Minerva Duiding* 15/05/2019.
7. Singh S, Wright EE, Kwan AY, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with basal insulins for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:228-38. DOI: 10.1111/dom.12805
8. Abd El Aziz MS, Kahle M, Meier JJ, Nauck MA. A meta-analysis comparing clinical effects of short- or long-acting GLP-1 receptor agonists versus insulin treatment from head-to-head studies in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:216-27. DOI: 10.1111/dom.12804
9. Sculier J.P. Semaglutide, een potentieel zinvol geneesmiddel bij de behandeling van hartfalen. *Minerva* 2025;24(7):159-62.
10. Deanfield J, Verma S, Scirica BM, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with obesity and prevalent heart failure: a prespecified analysis of the SELECT trial. *Lancet* 2024;404:773-86. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01498-3
11. Abu-Nejm H, Becker RC. Current perspectives on GLP-1 agonists in contemporary clinical practice from science and mechanistic foundations to optimal translation. *Curr Atheroscler Rep* 2025;27:99. DOI: 10.1007/s11883-025-01350-7
12. Pohlman N, Patel PN, Essien UR, et al. Novel cardiometabolic medications in the cardiovascular-kidney-metabolic syndrome era. *J Clin Endocrinol Metab* 2025;110:2105-22. DOI: 10.1210/clinem/dgaf295
13. Apperloo EM, Neuen BL, Fletcher RA, et al. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors with and without glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a SMART-C collaborative meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024;12:545-57. DOI: 10.1016/S2213-8587(24)00155-4
14. Drucker DJ, Holst JJ. The expanding incretin universe: from basic biology to clinical translation. *Diabetologia* 2023;66:1765-1779. DOI: 10.1007/s00125-023-05906-7

15. Cherney DZ, Udell JA, Drucker DJ. Cardiorenal mechanisms of action of glucagon-like-peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *Med* 2021;2:1203-1230. DOI: 10.1016/j.medj.2021.10.004
16. Simms-Williams N, Treves N, Yin H, et al. Effect of combination treatment with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on incidence of cardiovascular and serious renal events: population based cohort study. *BMJ* 2024;385:e078242. DOI: 10.1136/bmj-2023-078242. Erratum in: *BMJ* 2024;385:q1094. DOI: 10.1136/bmj.q1094. Erratum in: *BMJ* 2024;385:q1237. DOI: 10.1136/bmj.q1237.
17. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2022;65:1925-66. DOI: 10.1007/s00125-022-05787-2
18. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline (NG28). Published: 02/12/2015, Last updated: 29/06/2022. (geraadpleegd op 10/11/2025)
19. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of care in diabetes-2025. *Diabetes Care* 2025;48(1 Suppl 1):S207-S238. DOI: 10.2337/dc25-S010
20. Agarwal A, Mustafa R, Manja V, et al. Cardiovascular, kidney related, and weight loss effects of therapeutics for type 2 diabetes: a living clinical practice guideline. *BMJ*. 2025;390:e082071. DOI: 10.1136/bmj-2024-082071
21. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium. *Diabetes*. BCFI, januari 2026. (geraadpleegd op 10/11/2025)