De plaats van SGLT-2 inhibitoren in de behandeling van diabetes mellitus type 2

Haio: VERBEECK Sofie , U.G.
Promotor: DE SUTTER An , U.G.
Praktijkopleider: De Smet Lieve , LECLUYSE Katrien , VAN AUDENHOVE Guy , VAN INNIS Benoit

Context: Diabetes mellitus is een zeer frequent voorkomende chronische aandoening. Van alle patiënten met diabetes heeft 90% diabetes mellitus type 2 (DMT2). De prevalentie van DMT2 wereldwijd toe. DMT2 geeft aanleiding tot belangrijke morbiditeit en mortaliteit. Er wordt een onderscheid gemaakt tussen macrovasculaire complicaties (coronair ischemisch hartlijden, cerebrovasculair lijden, hartfalen en perifeer arterieel vaatlijden), microvasculaire complicaties (retinopathie, nefropathie en neuropathie) en acute glycemische complicaties (hyperglycemische hyperosmolaire toestand en hypoglycemie door medicatie). Deze complicaties leiden tot een verhoogde mortaliteit, morbiditeit, kost voor de gezondheidszorg en hebben een ongunstige invloed op de levenskwaliteit. Coronair lijden komt voor bij 40-50% van alle patiënten met DMT2. Chronische nierinsufficiëntie (CNI) komt voor bij ongeveer 30-40% van alle patiënten met DMT2. Van alle patiënten met DMT2 heeft 14-22% hartfalen. De behandeling van DMT2 steunt op drie pijlers: correctie van de hyperglycemie (glycemiecontrole), correctie van cardiovasculaire risicofactoren en detectie en afremming van complicaties in een zo vroeg mogelijk stadium. De huidige 1e keuze behandeling bestaat uit levensstijlaanpassing en metformine. Als add-on therapie is er keuze uit verschillende glycemie verlangende medicatie zoals SU, TZD, DPP4i, SGLT2i, GLP-1 RA en insuline. SGLT2-inhibitoren (SGLT2i) zijn inhibitoren van de natrium-glucose-transporter 2 (SGLT2). Ze verhinderen de reabsorptie van glucose uit de urine en verhogen zo de glucosurie. SGLT2i verlagen zo de glycemie onafhankelijk van de bètacelactiviteit.

Onderzoeksvraag: Onderzoeken wat de plaats is van SGLT2i in de behandeling van DMT2. Dit door de werking en effecten van SGLT2i te vergelijken met andere glycemie verlagende medicatie zoals metformine, SU, TZD, DPP4i, GLP-1 RA en insuline. Kunnen SGLT2i een alternatief bieden voor metformine als 1e keuze behandeling? Wat zijn de indicaties voor het gebruik van een SGLT2i als add-on therapie? Is er nood tot aanpassing van de huidige DMT2 richtlijnen in België (Domus Medica) en Nederland (NHG)?

Methode: Er werd een literatuurstudie uitgevoerd gebaseerd op artikels gevonden met de online databanken PubMed, Cebam Digital Library for Health, Cochrane Library en Web of Science. Een artikel uit het medisch tijdschrift Medisfeer, de Domus Medica richtlijn, de NHG richtlijn en artikels verkregen via endocrinoloog dr. Laurens Veldeman werden geïmplementeerd in deze masterproef. In totaal werden 49 artikels gelezen, geanalyseerd en verwerkt in de masterproef.

Resultaten: SGLT2i geven glycemiecontrole in een breed spectrum patiënten zowel als monotherapie als in combinatietherapie met andere glycemie verlagende medicatie zoals metformine, SU, TZD, DPP4i, GLP-1 RA en insuline. Hun glycemie verlagend effect is kleiner bij een lagere glycemie en een lagere nierfunctie. Daarnaast hebben SGLT2i aanvullende positieve effecten zoals gewichtsverlies en bloeddrukdaling. Er is een reductie van MACE (cardiovasculaire mortaliteit, niet-fatale beroerte of niet-fataal myocardinfarct), mortaliteit (en cardiovasculaire mortaliteit bij Empagliflozin), hospitalisatie t.g.v. hartfalen en progressie van CNI. Deze effecten zijn voornamelijk bewezen in patiënten met DMT2 en cardiovasculair lijden en patiënten met DMT2 en een hoog cardiovasculair risico. GLP-1 RA geven ook een bloeddrukdaling en gewichtsreductie. De gewichtsreductie is beter dan met SGLT2i. Het effect op hartfalen is met SGLT2i beter dan met

metformine, TZD, DPP4i en GLP-1 RA. Het effect op MACE is met SGLT2i beter dan met metformine en DPP4i en gelijkwaardig aan GLP-1 RA. Het nefroprotectief effect is met SGLT2i beter dan met TZD, DPP4i en GLP-1 RA. SGLT2i zijn veilig en goed verdragen met bijwerkingen die goed begrepen zijn (genitale infecties, complicaties door volume depletie), deels begrepen zijn (DKA) en niet begrepen zijn (botfracturen, amputaties OL). SGLT2i worden niet gegeven bij een eGFR <30 ml/min/m^2.

Conclusie: SGLT2i hebben een plaats in een breed spectrum aan patiënten met DMT2 zowel als monotherapie als in combinatietherapie ter glycemiecontrole, reductie van de bloeddruk (patiënten met hypertensie), reductie van het gewicht (patiënten met overgewicht/obesitas), preventie van progressie van hartfalen/CNI en reductie van (cardiovasculaire) mortaliteit. Ze kunnen zowel vroeg als laattijdig in de behandeling van DMT2 gestart worden. Metformine is nog steeds 1e keuze in de behandeling van DMT2 omwille van de lage kost en de jarenlange ervaring (>50 jaar) in vergelijking met SGLT2i. SGLT2i kunnen gebruikt worden als add-on therapie bij metformine in patiënten met hartfalen en/of CNI, patiënten met atherosclerotisch cardiovasculair lijden ter reductie van cardiovasculaire mortaliteit, patiënten met nood aan gewichtsreductie als alternatief voor een GLP-1 RA en patiënten met hoog risico op hypoglycemie als alternatief voor DPP4i, GLP-1 RA of TZD. SGLT2i kunnen als 3e optie toegevoegd worden aan de behandeling in patiënten met atherosclerotisch cardiovasculair lijden, hartfalen en/of CNI die reeds onder metformine en een GLP-1 RA staan, patiënten met nood aan gewichtsreductie die reeds onder metformine en een GLP-1 RA staan en patiënten met hoog risico op hypoglycemie als alternatief voor DPP4i, GLP-1 RA of TZD. Op basis van de resultaten van deze masterproef is een prominentere rol weggelegd voor SGLT2i in de behandeling DMT2 dan in de huidige NHG richtlijn en Domus medica richtlijn wordt aangegeven. Dit voornamelijk in patiënten met atherosclerotisch cardiovasculair lijden, hartfalen en/of CNI.