

Nieuw medicamenteus stappenplan in herziene NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2

Tjerk Wiersma, Bertien Hart, Erik Serné, Richard IJzerman

De NHG-Standaard Diabetes mellitus 2 is herzien. De herziene standaard bevat een nieuw medicamenteus stappenplan voor zeerhoogrisicopatiënten. Het advies is om bij deze patiënten eerder te starten met SGLT2-remmers en GLP1-receptoragonisten. Uit recent onderzoek blijkt namelijk dat deze bloedglucoseverlagende middelen voor een afname van de kans op hart- en vaatziekten zorgen.

Vanwege de klinisch relevante gunstige effecten van SGLT2-remmers en GLP1-receptoragonisten bij zeerhoogrisicopatiënten is het advies om bij deze patiënten eerder te starten met deze middelen. Zie [tabel 1] voor de definitie van zeerhoogrisicopatiënten, grotendeels gebaseerd op de NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement. Vanwege de gunstige effecten van SGLT2-remmers bij mensen met diabetes en hartfalen met verminderde linkerventriekleefractie, komt deze groep patiënten ook in aanmerking voor het nieuwe stappenplan.

MEDICAMENTEUS STAPPENPLAN

Het advies is om voortaan bij zeerhoogrisicopatiënten met diabetes en een HbA1c van > 53 mmol/mol de medicamenteuze behandeling te starten met een SGLT2-remmer. Zie [tabel 2] voor het medicamenteuze stappenplan. Als de patiënt een contra-indicatie voor SGLT2-remmers heeft (zie de NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2), kan worden uitgeweken naar een GLP1-receptoragonist. SGLT2-remmers hebben gunstigere effecten op hart- en vaatziekten dan GLP1-receptoragonisten en zijn daarom het middel van eerste keus. Bijkomende voordelen: de patiënt kan SGLT2-remmers oraal innemen en ze zijn goedkoper dan GLP1-receptoragonisten.

Voeg bij onvoldoende effect van de eerste stap (te bepalen aan de hand van de HbA1c-streefwaarde, afhankelijk van leeftijd en diabetesduur), metformine toe. Voeg als derde stap een GLP1-receptoragonist toe. Ten slotte kan, als vierde stap, een middel uit een andere groep worden toegevoegd. Met als belangrijke kanttekening dat de combinatie van een GLP1-receptoragonist en een DPP4-remmer niet zinvol is.

TOEVOEGING VAN SGLT2-REMMER OF GLP1-RECEPTORAGONIST AAN BESTAANDE MEDICATIE

De herziene NHG-Standaard bevat tevens het advies een SGLT2-remmer (of bij contra-indicatie een GLP1-receptoragonist) toe te voegen aan de glucoseverlagende medicatie van zeerhoogrisicopatiënten. Om hypoglykemieën te voorkomen

Tabel 1

Indicatiestelling: patiënten met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten

Patiënten met eerder doorge- maakte 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 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 linkerventriekleefractie < 40%

is het raadzaam bij een HbA1c < 64 mmol/mol de dosering sulfonylureumderivaten en insuline te minderen of te stoppen. Zie de NHG-Standaard voor gedetailleerdere adviezen.

EFFECTIVITEIT

Het herziene stappenplan is gebaseerd op een netwerkmeta-analyse van Palmer et al. Zij gingen recent de effectiviteit van SGLT2-remmers en GLP1-receptoragonisten na. Hun eerdere onderzoeken vormden de basis voor het bestaande stappenplan, dat voor alle patiënten met DM2 gold.¹

Zij berekenden de relatieve risicoreducties die bereikt worden door een SGLT2-remmer en GLP1-receptoragonist aan de gebruikelijke zorg toe te voegen voor 5 belangrijke uitkomstmaten: totale sterfte, eindstadium nierfalen, niet-dodelijk hartinfarct, niet-dodelijke beroerte en ziekenhuisopnames voor hartfalen. Op basis van gegevens over het vijfjaarsrisico op deze uitkomsten van een drietal zeerhoogrisicogroepen die gebruikelijke zorg kregen, berekenden zij de absolute risicoreducties en bijbehorende NNT's. De risicogroepen betroffen: mensen met diabetes en een hart- of vaatziekte, mensen met diabetes met chronische nierschade en mensen met diabetes en zowel een hart- of vaatziekte en chronische nierschade. Zie [tabel 3] voor een samenvatting van de belangrijkste resultaten.

AFNAME KANS OP HART- EN VAATZIEKTEN

Zowel SGLT2-remmers als GLP1-receptoragonisten leiden bij deze patiënten tot minder sterfte, eindstadium nierfalen en



Zowel SGLT2-remmers als GLP1-receptoragonisten leiden bij zeerhoogrisicopatiënten met diabetes mellitus type 2 tot minder sterfte, eindstadium nierfalen en hartinfarcten.

Foto: Shutterstock

hartinfarcten. Daarnaast reduceren GLP1-receptoragonisten de kans op het krijgen van een beroerte en leiden SGLT2-remmers tot een vermindering van het aantal mensen met (ziekenhuisopnames vanwege) hartfalen. Omdat een patiënt met diabetes al de genoemde uitkomsten kan krijgen, heeft de werkgroep van de NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 tevens de absolute risicoreductie en de bijbehorende NNT voor de samengestelde uitkomst berekend. Deze bleken na behandeling gedurende 5 jaar respectievelijk 5,9% en 17 voor SGLT2-remmers en 4,5% en 22 voor GLP1-receptoragonisten.

De werkgroep was daardoor unaniem van mening dat deze risicoreducties en bijbehorende kansen van de individuele patiënt klinisch relevant zijn. Ze doen zeker niet onder voor veel andere alom geaccepteerde preventieve behandelingen, zoals bloeddruk- en cholesterolverlaging.

Palmer et al. hebben tevens risicoreducties en NNT's voor patiënten met diabetes en chronische nierschade en patiënten met diabetes en zowel een hart- of vaatziekte en chronische nierschade berekend. Vanwege het hogere uitgangsrisko in deze patiëntengroepen bleken de risicoreducties met SGLT2-remmers en GLP1-receptoragonisten nog gunstiger uit te vallen. In de groep met chronische nierschade bedroegen die na behandeling gedurende 5 jaar voor de samengestelde uitkomst respectievelijk 9 en 7% en in de groep met hart- of vaatziekte in combinatie met chronische nierschade 16 en 10%.

Tabel 2

Stappenplan voor diabetespatiënten met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten

Stap 1	Start met een SGLT-2-rekker (bij een contra-indicatie, zoals eGFR 10 tot 30 ml/min/ 1,73 m ² : start met een 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.
Stap 4	Toevoeging van een van de overige middelen.

BIJWERKINGEN

Het gebruik van SGLT2-remmers leidt vooral tot een vermeerderd voorkomen van genitale (vooral mycotische) infecties, terwijl het gebruik van GLP1-receptoragonisten vooral gepaard gaat met gastro-intestinale klachten. Voor ernstige bijwerkingen als keto-acidose en amputaties aan de onderste ledematen, blijken de uitkomsten onzeker. ■

Tabel 3

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
Ziekenhuisopname voor 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	-*

■ GRADE hoog
 ■ GRADE redelijk
 ■ GRADE laag
 [§] Uitgangsriscico 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.

LITERATUUR

- Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, Vandvik PO, Li S, Hao Q, Strippoli GF. 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.

Nieuw medicamenteus stappenplan in herziene NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2. *Huisarts Wet* 2021;64:DOI:10.1007/s12445-021-1299-4.

NHG, afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap, Utrecht: Tj. Wiersma, senior wetenschappelijk medewerker: kenniscentrum@nhg.org. Leidsche Rijn Julius Gezondheidscentra, Utrecht: HE Hart, kaderhuisarts diabetes. Amsterdam UMC, locatie VUmc, Amsterdam: E. Serné, internist vasculaire geneeskunde/diabetologie; RG IJzerman, internist-endocrinoloog. Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

De NHG-werkgroep bestond uit (op alfabetische volgorde): Bilo HJG, Damen Z, Dankers M, De Rooij A, Hart HE, Houweling ST, IJzerman RG, Janssen PGH, Kerksen A, Palmen J, Wiersma TJ.

Raadpleeg de volledige versie van de NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 op <https://richtlijnen.nhg.org>.