

# SGLT-2-remmers: glucosurie als diabetesbehandeling

## LITERATUURSTUDIE NAAR HET EFFECT VAN DAPAGLIFLOZINE

Nanne Kleefstra, Iefke Drion, K.J.J. (Hans) van Hateren, Frits Holleman, A.N. (Lex) Goudswaard en Henk J.G. Bilo

- DOEL** De effectiviteit en veiligheid beschrijven van dapagliflozine, de eerste natrium-glucose-cotransporter-2 (SGLT-2)-remmer die in Nederland voor de behandeling van diabetes mellitus type 2 (DM2) geregistreerd is.
- OPZET** Literatuurstudie.
- METHODE** Wij zochten in de Medline-databases naar artikelen over dapagliflozinegebruik bij patiënten met DM2. We includeerden gerandomiseerde onderzoeken met een minimale duur van 12 weken en systematische reviews die tot en met 19 oktober 2012 gepubliceerd waren. Twee beoordelaars selecteerden de artikelen op basis van titel, samenvatting en zo nodig de volledige tekst.
- RESULTATEN** 11 artikelen waren geschikt voor analyse. Het gebruik van dapagliflozine gaf een daling van de HbA<sub>1c</sub>-waarde van ongeveer 0,5-0,8 procentpunt (6-9 mmol/mol) ten opzichte van placebo. Het lichaamsgewicht van patiënten die dapagliflozine gebruikten, daalde 1,0-2,4 kg vergeleken met de placebo- en metforminecontrolegroepen. Urine-weginfecties kwamen 2 maal vaker voor en genitale infecties 3-4 maal vaker. Er waren geen gegevens over het effect op micro- en macrovasculaire complicaties of mortaliteit.
- CONCLUSIE** Dapagliflozine reguleert de bloedglucosewaarden minder effectief dan de gangbare middelen, al tonen de weinige onderzoeken waarin dapagliflozine werd vergeleken met metformine of glipizide geen verschil in HbA<sub>1c</sub>-daling tussen de studiegroepen. Dapagliflozinegebruik leidt tot een geringe, klinisch niet-relevante gewichtsreductie. Over de effectiviteit en veiligheid op de lange termijn zijn nog geen gegevens.

De afgelopen jaren zijn 2 nieuwe klassen geneesmiddelen op de markt gebracht voor de behandeling van patiënten met diabetes mellitus type 2 (DM2): de DPP-4-remmers en de GLP-1-analogen.<sup>1</sup> Deze nieuwe middelen hebben volgens een standpunt van het NHG geen plaats naast de orale bloedglucoseverlagende preparaten en insuline die in de huidige NHG-standaard staan vermeld.<sup>2,3</sup> Door de ontwikkeling van glucoseverlagende medicamenten met nieuwe aangrijpingspunten kwamen ook geneesmiddelen van een derde nieuwe klasse op de Nederlandse markt: de natrium-glucose-cotransporter-2 ('sodium-dependent glucose transporter', SGLT-2)-remmers.

De SGLT-2-receptor zorgt voor terugresorptie van ongeveer 90% van de renaal gefiltreerde glucose. De receptor bevindt zich aan de luminale zijde van de proximale tubulus in de nier en is verantwoordelijk voor de terugresorptie van de glomerulair gefiltreerde glucose.<sup>4</sup> Bij patiënten met DM2 zijn meer SGLT-2-receptoren in de nier aanwezig waardoor er meer glucose terug geresorbeerd kan worden. In samenwerking met de SGLT-1-receptor, die een vergelijkbare werking heeft maar zich meer distaal in de tubulus bevindt, wordt glucose uiteindelijk voor nagenoeg 100% terug geresorbeerd.<sup>5</sup> Bij plasmaglucoconcentraties rond de 11-14 mmol/l raken de SGLT-receptoren verzadigd en vindt terugresorptie niet meer volledig plaats. Daardoor ontstaat glucosurie. Blokkade van de SGLT-2-receptor remt de terugresorptie van glu-

Isala Klinieken, Diabetes Kenniscentrum, Zwolle.

Dr. N. Kleefstra, arts-onderzoeker (tevens: UMCG, afd. Interne Geneeskunde, Groningen en Langerhans Medical Research Group, Zwolle); drs. I. Drion, arts-onderzoeker en huisarts in opleiding; dr. K.J.J. van Hateren, arts-onderzoeker en huisarts in opleiding en prof. dr. H.J.G. Bilo, internist (tevens: UMCG, afd. Interne Geneeskunde, Groningen).

Academisch Medisch Centrum, afd. Interne Geneeskunde, Amsterdam.

Dr. F. Holleman, internist.

Medisch Centrum Molenzoom, Houten.

Dr. A.N. Goudswaard, huisarts.

Contactpersoon: dr. N. Kleefstra (kleefstra@langerhans.com).

**TABEL 1** Zoekstrategie in Medline naar artikelen over het effect van dapagliflozine op het glucosemetabolisme**zoekstrategie†**

((("2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol" [Substance]) OR ("Sodium-Glucose Transporter 2"[Mesh]) OR (dapag\*)) AND (((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random\*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]) OR systematic[sb])

MeSH = 'medical subject heading'.

† Onderstreept is het zoekfilter voor gerandomiseerde studies en systematische reviews.

cose en leidt dus tot een verhoogde renale glucose-excretie. Dit lijkt een nieuwe medicamenteuze mogelijkheid om hyperglykemie te behandelen.

Gezien het werkingsmechanisme kan men zich afvragen of het gebruik van een SGLT-2-remmer complicaties kan veroorzaken in de nieren en urinewegen of ongewenste effecten kan hebben op de extrarenaal gelegen SGLT-receptoren in bijvoorbeeld het hart of de hypothalamus. Bij patiënten met een familiale renale glucosurie op basis van mutaties in het gen dat voor SGLT-2 codeert,<sup>6</sup>

lijken nierfunctieproblemen echter niet vaker op te treden dan bij de gezonde populatie. Ook is de levensverwachting van deze patiënten niet verminderd.

Om inzicht te krijgen in de effectiviteit en veiligheid van het gebruik van SGLT-2-remmers verrichtten wij een literatuuronderzoek naar dapagliflozine, de enige SGLT-2-remmer die op dit moment in Nederland geregistreerd is voor de behandeling van patiënten met DM2.

**METHODEN**

We zochten in de Medline-database naar gerandomiseerde onderzoeken van patiënten met DM2 die met SGLT-2-remmers werden behandeld, al dan niet in combinatie met een ander bloedglucoseverlagend medicijn. Ook zochten we naar systematische reviews van deze onderzoeken. Bij het selecteren van de artikelen hanteerden we geen taalrestricties. Wij includeerden alleen onderzoeken met een minimale duur van 12 weken, omdat deze periode nodig is om kleine veranderingen in de HbA<sub>1c</sub>-waarde waar te kunnen nemen. Als we systematische reviews vonden met een bredere zoekstrategie dan die wij hadden gebruikt, doorzochten we de referenties van die reviews op geschikte gerandomiseerde onderzoeken. Wij selecteerden alleen onderzoeken met een dubbelblinde opzet. Met de in tabel 1 beschreven zoekopdracht doorzochten wij de Medline-database op artikelen gepubliceerd tot en met 19 oktober 2012.

**TABEL 2** Overzicht van geïncludeerde studies in een literatuuronderzoek naar de effectiviteit van dapagliflozine bij diabetes mellitus type 2

eerste auteur; referentie	patiënten; n	dosering dapagliflozine; mg/dag	controle	comedicatie	studieduur; weken
Bailey <sup>7</sup>	546	2,5-10	placebo	MF	24
Ferrannini <sup>8</sup>	274	2,5-10	placebo	geen	24
Wilding <sup>10</sup>	71	10-20	placebo	MF en/of TZD en $\geq 50$ IE insuline	12
List <sup>11</sup>	389	2,5-50	placebo of metformine XR	geen	12
Bolinder <sup>13</sup>	182	10	placebo	MF	50†
Bailey <sup>14</sup>	282	1-5	placebo	geen	24
Rosenstock <sup>15</sup>	420	5 en 10	placebo	pioglitazon	48†
Wilding <sup>16</sup>	808	2,5-10	placebo	insuline + $\leq 2$ OBVM	48†
Henry <sup>17</sup>	1244	5 en 10	placebo of metformine XR	geen	24
Nauck <sup>18</sup>	814	10	glipizide*	MF en $\leq 1$ OBVM	52
Strojek <sup>19</sup>	597	2,5-10	placebo	SU	24

XR = vertraagde afgifte; MF = metformine; TZD = thiazolidinedion; IE = internationale eenheden; OBVM: orale bloedglucoseverlagende middelen; SU = sulfonylureumderivaat.

\* Dosering van glipizide was maximaal 20 mg (maximale voor te schrijven dosering is 40 mg).

† Bij deze studies werden de resultaten ook bij 24 weken bekeken.

2 beoordelaars (NK en ID) selecteerden de artikelen op basis van titel, samenvatting en zo nodig de volledige tekst conform de inclusiecriteria.

### DATAVERZAMELING EN -ANALYSE

Uit de geselecteerde onderzoeken verzamelden beide beoordelaars informatie over de onderzoeksopzet (randomisatie, controle- of placebogroep en blinding), de populatie (comorbiditeit, patiëntenaantallen en bijkomende bijzonderheden), de interventie (medicijn, behandelduur en dosering) en de uitkomstmaten (HbA<sub>1c</sub>, bijwerkingen, kwaliteit van leven, gewicht, micro- en macrovasculaire complicaties en mortaliteit). Wij keken naar de resultaten bij gebruik van de hoogste dosering van dapagliflozine in de studies.

De effecten op de HbA<sub>1c</sub>-waarde en het lichaamsgewicht

plaatsten wij in een gecombineerde forestplot. Betrouwbaarheidsintervallen van het gemiddelde verschil tussen de groepen werden in de meeste onderzoeken niet gepresenteerd. Wij vroegen deze gegevens op bij de auteurs of berekenden deze indien mogelijk zelf op basis van de beschreven groepsverschillen, groeps groottes, standaarddeviaties of standaardfouten.

### RESULTATEN

De zoekactie naar onderzoeken met dapagliflozine leverde in totaal 114 artikelen op. We zochten ook zonder zoekfilter om meer artikelen te vinden (zie tabel 1). Dit leverde 240 artikelen op inclusief de eerdere 114. Na het doornemen van de abstracts voldeden 13 onderzoeken aan de inclusiecriteria.<sup>7-19</sup> Ook vonden we 3 systematische

**TABEL 3** Overzicht van patiëntkenmerken in studies naar dapagliflozine

eerste auteur	mannen; %		duur diabetes in jaren; mediaan (P25-P75)		leeftijd; jaren		HbA <sub>1c</sub> ; %				BMI; kg/m <sup>2</sup>		
	I	C	I	C	I	C	inclusie		gemiddeld (SD)		I	C	
							I	C	I	C			
Bailey <sup>7*</sup>	57	55	4,7 (1,6-7)	5,1 (1,7; 8,6)	18-77	53 (10)	54 (10)	7-10	7,9 (0,8)	8,1 (1,0)	≤ 45	31 (5)	32 (5)
Ferrannini <sup>8*</sup>	49	41	0,5 (0,1-3,4)	0,5 (0,1; 3,4)	18-77	51 (10)	53 (10)	7-10	8,0 (1,0)	7,8 (0,9)	≤ 45	34 (5)	32 (6)
Wilding <sup>10†</sup>	54	70	11,3 (5,6)‡	13,8 (7,3)‡	18-75	56 (11)	58 (7)	7,5-10	8,5 (0,9)	8,4 (0,9)	≤ 45	36 (5)	35 (5)
List <sup>11§</sup>													
dapa vs. plac	45	56	NB	NB	18-79	53 (10)	53 (11)	7-10	7,8 (1,0)	7,9 (0,9)	≤ 40	32 (4)	32 (5)
dapa vs. MF	48			NB	18-79		54 (9)			7,6 (0,8)			32 (5)
Bolinder <sup>12,13</sup>	55	56	6,0 (4,5)‡	5,5 (5,3)‡	30-75	61 (8)	61 (7)	6,5-8,5	7,2 (0,4)	7,2 (0,5)	≥ 25	32 (4)	32 (4)
Bailey <sup>14**</sup>	47	54	0,3	0,4	18-77	51 (12)	54 (11)	7-11	7,9 (1,0)	7,8 (1,1)	≤ 45	31 (6)	32 (5)
Rosenstock <sup>15</sup>	42	51	5,8 (6,4)‡	5,1 (5,1)‡	≥ 18	54 (10)	54 (11)	7-11	8,4 (1,0)	8,3 (1,0)	≤ 45	85 (22)¶	86 (21)¶
Wilding <sup>16*</sup>	45	49	14,2 (7,3)‡	13,5 (7,3)‡	18-80	59 (9)	59 (9)	7,5-10,5	8,6 (0,8)	8,5 (0,8)	≤ 45	33 (5)	33 (6)
Henry <sup>17</sup>													
dapa vs. plac	50	47	0,6 (0,1-3,3)	0,5 (0,1-2,1)	18-77	51 (10)	53 (10)	7,5-12	9,1 (1,3)	9,1 (1,3)	≤ 45	88 (20)¶	87 (19)¶
dapa vs. MF	48		0,6 (0,12,2)		18-77	51 (12)			9,1 (1,3)				89 (19)¶
Nauck <sup>18</sup>	55	55	6 (5)‡	7 (6)‡	≥ 18	58 (9)	59 (10)	6,5-10	7,7 (0,9)	7,7 (0,9)	≤ 45	32 (5)	31 (5)
Strojek <sup>19*</sup>	44	49	7 (6)‡	7 (6)‡	≥ 18	59 (8)	60 (10)	7-10	8,1 (0,8)	8,2 (0,7)	≤ 45	NB	NB

I = interventiegroep; C = controlegroep; dapa = dapagliflozine; plac = placebo; MF = metformine; NB = gegevens niet bekend.

\* Studies met 3 groepen dapagliflozine in verschillende doseringen; de getoonde gegevens van de interventiegroep hebben betrekking op de dosering 10 mg/dag.

† Studie met 2 groepen dapagliflozine in verschillende doseringen; de getoonde gegevens van de interventiegroep hebben betrekking op de dosering 20 mg/dag.

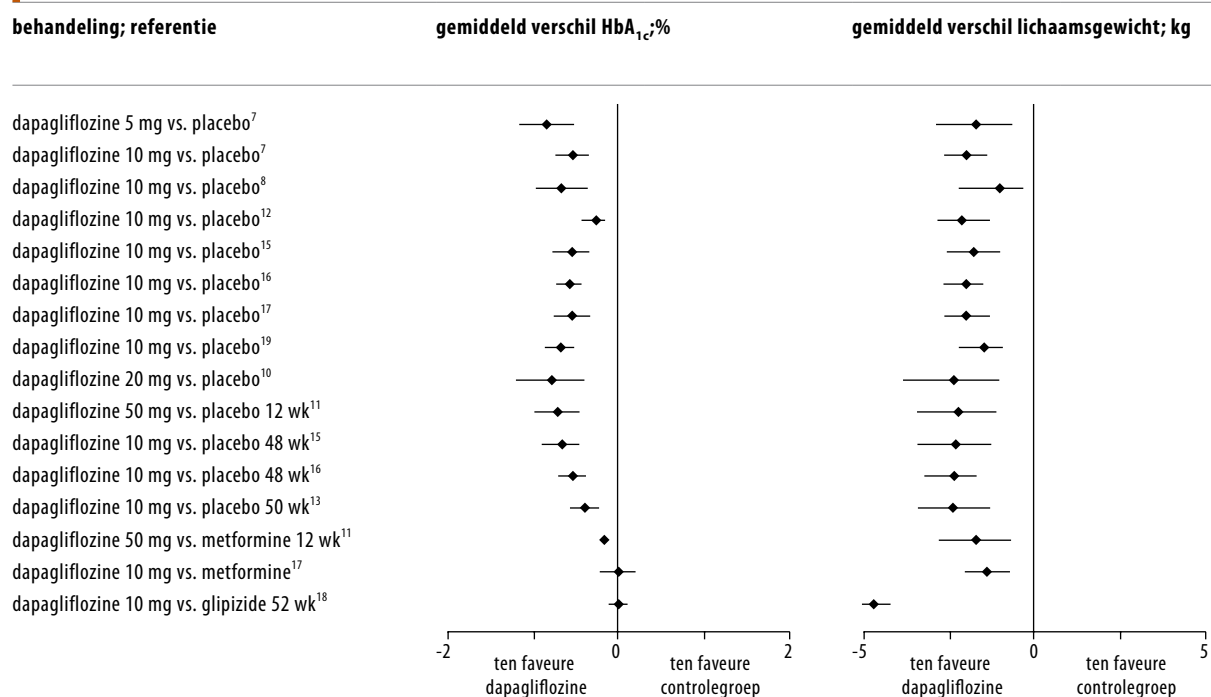
‡ Gemiddelde (standaarddeviatie).

§ Studie met 5 groepen dapagliflozine in verschillende doseringen; de getoonde gegevens van de interventiegroep hebben betrekking op de dosering 50 mg/dag (interventiegroep).

|| Tot maximaal 120 kg.

¶ Gewicht in kg.

\*\* Studies met 3 groepen dapagliflozine in verschillende doseringen; de getoonde gegevens van de interventiegroep hebben betrekking op de dosering 5 mg/dag.

**TABEL 4** Forestplot met de effecten van behandeling met dapagliflozine op HbA<sub>1c</sub>-waarde en lichaamsgewicht\*

\* Behandeling met dapagliflozine (mg/dag) werd vergeleken met placebo, metformine of glipizide (controlegroep). De onderzoeken hadden een studieduur van 24 weken (wk) tenzij anders aangegeven.

reviews waarin artikelen waren opgenomen die gepubliceerd waren tot respectievelijk maart 2009, december 2010 en november 2011.<sup>20-22</sup> In deze reviews vonden we geen andere artikelen van gerandomiseerde onderzoeken dan de 13 onderzoeken die het resultaat waren van onze eigen zoekactie.<sup>7-19</sup> 1 van deze onderzoeken bleek gebaseerd te zijn op de samengevoegde resultaten van 2 andere gerandomiseerde onderzoeken.<sup>9-11</sup> Van 1 ander onderzoek waren de resultaten in 2 manuscripten verwerkt.<sup>12,13</sup> In totaal bleven er 11 geschikte onderzoeken over voor onze literatuurstudie.<sup>7-19</sup> De beoordelaars inclueerden onafhankelijk van elkaar dezelfde artikelen.

**Patiënt- en studiekenmerken** In 10 van de 11 onderzoeken werd het gebruik van dapagliflozine vergeleken met placebo.<sup>7-17,19</sup> 2 van deze 10 onderzoeken maakten tevens een vergelijking met metformine.<sup>11,17</sup> 1 onderzoek vergeleek het gebruik van dapagliflozine met een niet-maximale dosering glipizide, een sulfonyleureumderivaat dat niet in Nederland verkrijgbaar is.<sup>18</sup> De gebruikte dosering dapagliflozine varieerde van 1 tot 50 mg in de verschillende studies. Tabel 2 geeft een overzicht van de geïncludeerde onderzoeken en tabel 3 laat een overzicht van de geïncludeerde patiënten zien. De gemiddelde patiëntleeftijd in de verschillende onderzoeken was relatief laag

(51-61 jaar) en de gemiddelde HbA<sub>1c</sub>-waarden bij de start van de meeste onderzoeken lagen tussen 7,7-8,5% (61-69 mmol/mol).

#### EFFECTEN VAN DAPAGLIFLOZINEGEBRUIK

**Glucoseregulatie** In de verschillende onderzoeken waarin de uitgangshbA<sub>1c</sub>-waarden 7,9-8,5% (63-69 mmol/mol) waren, liet gebruik van dapagliflozine een HbA<sub>1c</sub>-daling ten opzichte van placebo zien van 0,28-0,78% (3-9 mmol/mol).<sup>7,8,10,11</sup> In de onderzoeken waarin dapagliflozine vergeleken werd met metformine 1500 en 2000 mg met vertraagde afgifte ('extended release', XR), daalde de HbA<sub>1c</sub>-waarde in de dapagliflozinegroep vergeleken met de metforminegroepen gemiddeld respectievelijk -0,17% (2 mmol/mol) en -0,01% (0 mmol/mol).<sup>11,17</sup> In de 4 onderzoeken met een follow-upduur van 48-52 weken was de gemiddelde daling van de HbA<sub>1c</sub>-waarde ten opzichte van placebo 0,40%-0,54% (4-6 mmol/mol) (tabel 4).<sup>12,13,15,16</sup>

**Bijwerkingen** De nierfunctie, afgeleid van de concentratie serumcreatinine of de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid, ging in de meeste onderzoeken niet achteruit.<sup>7,10-14,17</sup> In 3 onderzoeken was er een geringe stijging van de serumcreatininewaarde,<sup>15,16,19</sup> en in het onderzoek

waarin dapagliflozine vergeleken werd met glipizide daalde deze waarde licht.<sup>18</sup>

In 7 onderzoeken kwamen urineweginfecties of tekenen hiervan ongeveer 2 keer zo vaak voor in de met dapagliflozine behandelde groep ten opzichte van de controlegroep: 2,8-11% versus 1,5-6,4%.<sup>8,11-13,16,18</sup> In alle onderzoeken werden in de dapagliflozinegroep vaker tekenen van genitale infecties waargenomen dan in de controlegroep (3-13% vs. < 3%).<sup>7,8,10-19</sup> De frequentie van het vóórkomen van genitale infecties of urineweginfecties was niet dosisafhankelijk.

In een van de onderzoeken was de kwamen hypoglykemieën duidelijk vaker voor bij dapagliflozinegebruikers dan bij patiënten in de placebogroep (tabel 5).<sup>10</sup> In dit onderzoek waren patiënten geïnccludeerd die 50 eenheden insuline per dag of meer gebruikten. In het onderzoek waarin dapagliflozine werd vergeleken met glipizide hadden patiënten in de glipizidegroep duidelijk vaker een episode van hypoglykemie ervaren.<sup>18</sup>

**Lichaamsgewicht** Het gebruik van dapagliflozine gaf ten opzichte van placebo en metformine een gemiddelde gewichtsafname van 1,0-2,4 kg.<sup>7,8,10-17,19</sup> Vergeleken met glipizide bedroeg het gewichtsverschil gemiddeld 4,7 kg (zie tabel 4).<sup>18</sup>

**Overige uitkomstmaten** We vonden geen onderzoeken die de kwaliteit van leven, micro- en macrovasculaire complicaties of mortaliteit als uitkomstmaten hadden.

## BESCHOUWING

In de 13 geïnccludeerde studies leidde gebruik van dapagliflozine tot een HbA<sub>1c</sub>-daling van gemiddeld 0,5-0,8% (6-9 mmol/mol). De onderzoeken met een langere duur lieten na ongeveer een jaar een daling van de HbA<sub>1c</sub>-waarde zien van circa 0,5% (6 mmol/l). Een systematische review waarin ook onderzoeken met een duur van minder dan 12 weken waren geïnccludeerd evenals gegevens uit presentaties op congressen, liet bij dapagliflozinegebruik een daling van de HbA<sub>1c</sub>-waarde zien van 0,52% (6 mmol/mol; 95%-BI: 0,46-0,57).<sup>21</sup> Deze daling is geringer dan de daling die met de nu gangbare bloedglucoseverlagende middelen kan worden bereikt. In de onderzoeken waarin het effect van dapagliflozinegebruik vergeleken werd met placebo, een sulfonylureumderivaat of metformine XR 1500-2000 mg werd echter geen duidelijk verschil gevonden in daling van de HbA<sub>1c</sub>-waarde.<sup>11,17,18</sup> Er is meer onderzoek nodig waarin dapagliflozine wordt vergeleken met de gangbare middelen om de glucoseverlagende potentie beter vast te kunnen stellen.

## BIJWERKINGEN

Urineweginfecties kwamen even vaak dan wel vaker voor bij dapagliflozinegebruik, ongeacht de dosering. Genitale

infecties werden in alle onderzoeken vaker gevonden in de dapagliflozinegroep. De nierfunctie bleef in het algemeen stabiel bij gebruik van dapagliflozine en soms was er een zeer geringe toename van de concentratie serumcreatinine. Er waren geen gegevens beschikbaar over micro- of macrovasculaire complicaties of mortaliteit.

Het lichaamsgewicht nam enigszins af bij gebruik van dapagliflozine: 1,0-2,4 kg ten opzichte van het gewicht in de placebogroep. De BMI daalde in de dapagliflozinegroep ten opzichte van de placebogroep met 1,17% (95%-BI: 0,92-1,41).<sup>21</sup> Een aantal van de huidige medicijnen, zoals metformine, acarbose en GLP-1-analogen, veroorzaken geen toename van het lichaamsgewicht of leiden zelfs tot gewichtsafname. Aangezien overgewicht een probleem is bij een groot deel van de patiënten met DM2, is gewichtsafname een gunstig effect. Het gebruik van dapagliflozine ging in de beschreven studies echter

**TABEL 5** Literatuuroverzicht van het voorkomen van hypoglykemieën bij gebruik van dapagliflozine vergeleken met controlegroepen

eerste auteur; referentie	controle	patiënten met hypoglykemieën; %		absoluut verschil
		I	C	
Baily <sup>7*</sup>	placebo	4	3	1
Ferrannini <sup>8*</sup>	placebo	2,9	2,7	0,2
Wilding <sup>10†</sup>	placebo	25	13	12
List <sup>11‡</sup>	placebo	7	4	3
	metformine		9	-2
Bolinder <sup>13</sup>	placebo	2,2	3,3	-1,1
Bailey <sup>14</sup>	placebo	1,5	0,0	1,5
Rosenstock <sup>15</sup>	placebo	0,0	0,7	-0,7
Wilding <sup>16*</sup>	placebo	53,6	51,8	1,8
Henry <sup>17</sup>	placebo	3,3	2,9	0,4
	metformine	0,9		-2,0
Nauck <sup>18*</sup>	glipizide	3,4	39,7	-36,3
Strojek <sup>19*</sup>	placebo	7,9	4,8	3,1

I = interventiegroep; C = controlegroep.

\* Studie met 3 groepen dapagliflozine in verschillende doseringen; de getoonde gegevens van de interventiegroep hebben betrekking op de dosering 10 mg/dag.

† Studie met 2 groepen dapagliflozine in verschillende doseringen; de getoonde gegevens van de interventiegroep hebben betrekking op de dosering 20 mg/dag.

‡ Studie met 5 groepen dapagliflozine in verschillende doseringen; de getoonde gegevens van de interventiegroep hebben betrekking op de dosering 50 mg/dag.

## LEERPUNTEN

- **Natrium-glucose-cotransporter-2(SGLT-2)-remmers vormen een nieuwe klasse bloedglucoseverlagende geneesmiddelen voor de behandeling van patiënten met diabetes mellitus type 2 (DM2). In Nederland is dapagliflozine de enige geregistreerde SGLT-2-remmer.**
- **SGLT-2-remmers verminderen de renale terugresorptie van glucose in de tubulus. De verminderde terugresorptie van glucose resulteert in ongeveer 100 g glucosurie per dag – dat staat gelijk aan 400 kcal.**
- **Dapagliflozine geeft een bescheiden daling van zowel het HbA<sub>1c</sub> als het lichaamsgewicht; het is minder effectief dan de gangbare middelen in het verlagen van het HbA<sub>1c</sub>.**
- **Het gebruik van dapagliflozine gaat gepaard met een verhoogd risico van genitale infecties en urineweginfecties; het langetermijneffect op micro- en macrovasculaire complicaties en sterfte is nog niet bekend.**
- **Vooralsnog verdient dapagliflozine nog geen plaats in de standaardbehandeling van patiënten met DM2.**

slechts gepaard met een geringe afname van het lichaamsgewicht die klinisch weinig relevant was. Een belangrijk deel van het gewichtsverlies dat in de eerste paar weken optrad, was toe te schrijven aan een diuretisch effect. Er was een toename van het urinevolume, een stijging van de plasmaureumwaarde en het hematocriet, en patiënten verloren per dag ongeveer 100 g glucose – meer dan 400 kcal – met de urine.

1 onderzoek evalueerde of tevens veranderingen optraden in de vetmassa door te kijken naar verschillen in de middelomtrek en de totale vetmassa en naar verschillen in het viscerale en subcutane vet met MRI-onderzoek.<sup>13</sup> Hierbij werd een bescheiden reductie van de vetmassa gezien in de dapagliflozinegroep. Langetermijnstudies zijn nodig om de verandering in vetmassa beter in kaart te brengen en om te onderzoeken of het gewichtsverlies blijvend is.

Het is belangrijk om te beseffen dat gegevens van harde uitkomstmaten en de veiligheid op lange termijn bij het gebruik van dapagliflozine ontbreken. Hetzelfde geldt voor DPP-4-remmers en GLP-1-analogen. Van het

gebruik van repaglinide en acarbose is de veiligheid wel aangetoond, maar de effectiviteit van deze middelen is nog niet in harde uitkomstmaten beschreven.

Er is een aantal beperkingen in dit onderzoek dat benoemd dient te worden. Ten eerste hebben wij slechts gezocht naar gepubliceerde artikelen die verschenen zijn in Medline. Het is bekend, ook bij interventieonderzoeken bij DM, dat een groot deel van de onderzoeken met negatieve resultaten niet in wetenschappelijke tijdschriften belandt.<sup>23</sup> De door ons gevonden resultaten zijn daarvoor mogelijk een te gunstige afspiegeling van de werkelijkheid. Daarnaast zijn de resultaten niet 'gewogen' voor onder andere studieduur, methodologische kwaliteit, de uitgangswaarden van de HbA<sub>1c</sub>-waarde en patiëntenaantallen zoals dat in een meta-analyse gebeurt.

## CONCLUSIE

Het gebruik van dapagliflozine laat een bescheiden daling van de HbA<sub>1c</sub>-waarde en het lichaamsgewicht zien. Het risico op genitale infecties bij dapagliflozinegebruik is verhoogd en ook urineweginfecties lijken vaker voor te komen. Net als bij de andere recent ontwikkelde bloedglucoseverlagende middelen zijn de langetermijneffecten op morbiditeit, mortaliteit en veiligheid van dapagliflozine nog onbekend. Ook zijn de tot op heden gepubliceerde onderzoeken grotendeels placebogecontroleerd en meer vergelijkend onderzoek met de gangbare bloedglucoseverlagende medicijnen is nodig. Hoewel het pas na uitgebreid vervolgonderzoek mogelijk is om tot een afgewogen plaatsbepaling van dapagliflozine te komen, wordt voorschrijven van deze nieuwkomer nog niet aanbevolen als onderdeel van de standaardbehandeling van patiënten met diabetes mellitus type 2.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: een formulier met belangenverklaring is beschikbaar bij dit artikel op [www.ntvg.nl](http://www.ntvg.nl) (zoeken op A5969; klik op 'Belangenverstrengeking').

Aanvaard op 7 juni 2013

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2013;157:A5969

 **KIJK OOK OP [WWW.NTVG.NL/ONDERZOEK](http://WWW.NTVG.NL/ONDERZOEK)**

## LITERATUUR

- 1 Kleefstra N, van Hateren KJ, Houweling ST, Verhoeven S, Kooy A, Goudswaard AN, et al. Nieuwe bloedglucoseverlagende middelen bij type 2-diabetes. Ned Tijdschr Geneeskd. 2010;154:A886.
- 2 Rutten GE, de Grauw WJ, Nijpels G, Goudswaard AN, Uitewaal PJ, van der Does FE, et al. NHG-standaard Diabetes mellitus type 2. Huisarts Wet. 2006;49:137-52.
- 3 MM Verduijn, PG Janssen. NHG-Standpunt DPP-4-remmers en GLP-1-agonisten. Utrecht: NHG; 2010.

- 4 Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes*. 2005;54:3427-34.
- 5 Chao EC, Henry RR. SGLT2 inhibition - a novel strategy for diabetes treatment. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9:551-9.
- 6 Van den Heuvel LP, Assink K, Willemsen M, Monnens L. Autosomal recessive renal glucosuria attributable to a mutation in the sodium glucose cotransporter (SGLT2). *Hum Genet*. 2002;111:544-7.
- 7 Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;375:2223-33.
- 8 Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycaemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care*. 2010;33:2217-24.
- 9 Zhang L, Feng Y, List J, Kasichayanula S, Pfister M. Dapagliflozin treatment in patients with different stages of type 2 diabetes mellitus: effects on glycaemic control and body weight. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12:510-6.
- 10 Wilding JP, Norwood P, T'joen C, Bastien A, List JF, Fiedorek FT. A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers: applicability of a novel insulin-independent treatment. *Diabetes Care*. 2009;32:1656-62.
- 11 List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:650-7.
- 12 Ljunggren Ö, Bolinder J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sjöström CD, et al. Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:990-9.
- 13 Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycaemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1020-31.
- 14 Bailey CJ, Iqbal N, T'joen C, List JF. Dapagliflozin monotherapy in drug-naïve patients with diabetes: a randomized-controlled trial of low-dose range. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:951-9.
- 15 Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List JF. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. *Diabetes Care*. 2012;35:1473-8.
- 16 Wilding JP, Woo V, Soler NG, Pahor A, Sugg J, Rohwedder K, et al. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;156:405-15.
- 17 Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH, Hennicken D, Ptaszynska A, List JF. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract*. 2012;66:446-56.
- 18 Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, Durán-García S, Rohwedder K, Elze M, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care*. 2011;34:2015-22.
- 19 Strojek K, Yoon KH, Hruby V, Elze M, Langkilde AM, Parikh S. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13:928-38.
- 20 Brooks AM, Thacker SM. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. *Ann Pharmacother*. 2009;43:1286-93.
- 21 Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: Sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors. Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Med*. 2012;44:375-93.
- 22 Anderson SL, Marrs JC. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. *Ann Pharmacother*. 2012;46:590-8.
- 23 Hoekman J. Science in an age of globalisation [proefschrift]. Eindhoven: Technische Universiteit van Eindhoven; 2012.