

Vergelijking van gliflozinen, incretinemimetica en metformine in de preventie van cardiovasculaire complicaties bij patiënten met type 2-diabetes

Referentie

Escobar C, Barrios V, Cosin J, et al. SGLT2 inhibitors and GLP1 agonists administered without metformin compared to other glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes mellitus to prevent cardiovascular events: a systematic review. *Diabet Med* 2021;38:e14502. DOI: 10.1111/dme.14502

Duiding

Michel Vanhaeverbeek, Laboratoire de Médecine Factuelle, Faculté de Médecine, ULB
Geen belangenconflict met dit onderwerp

Klinische vraag

Voorkomen SGLT-2-inhibitoren (gliflozinen) en GLP-1-receptoragonisten (incretinemimetica) toegediend zonder metformine, cardiovasculaire gebeurtenissen in vergelijking met metformine of andere hypoglykemische geneesmiddelen bij patiënten met type 2-diabetes?

Achtergrond

Voorschrijfstrategieën voor hypoglykemische medicatie bij type 2-diabetes blijven complex en controversieel.

In een editoriaal van Minerva in 2009 vat P. Chevalier het probleem samen (1):

- de gelijktijdige ('multi-target') aanpak van belangrijkste cardiovasculaire risicofactoren (met inbegrip van, maar niet beperkt tot glykemie) is doeltreffend op het vlak van cardiovasculaire preventie, en toont een aanhoudend effect.
- metformine toont een preventief cardiovasculair voordeel bij patiënten met overgewicht, na 10 jaar behandeling.
- een intensieve hypoglykemische behandeling (sulfonylurea en insuline, HbA1c van 7% versus 7,9%) levert na 10 jaar geen cardiovasculair voordeel op. Nochtans werd 10 jaar na het einde van een gerandomiseerde studie wel een voordeel op lange termijn waargenomen, ondanks het wegvallen van het verschil in HbA1c tussen de intensieve behandelingsgroep en de standaardbehandelingsgroep; hieruit blijkt het belang van vroegtijdige hypoglykemische behandeling bij type 2-diabetes.
- een intensieve hypoglykemische behandeling bij patiënten met hoog cardiovasculair risico leidt tot oversterfte.

De gezamenlijke consensus Verenigde Staten/Europa van 2009 beveelt daarom metformine aan als eerstelijnsbehandeling voor type 2-diabetes als de standaardbehandeling (gewichtsverlies, enz.) niet volstaat (2).

Vanaf dan werd door de regelgevende instanties aanbevolen om alle hypoglykemische middelen te onderwerpen aan een cardiovasculaire uitkomstenstudie (Cardiovascular outcomes trial – CVOT), met inclusie van een aanzienlijk aantal patiënten met een hoog cardiovasculair risico (d.w.z. met gewoonlijk een lang ziekteverloop); deze aanbeveling bleef in de meest recente versie behouden (3).

Zo werden twee klassen van hypoglykemische middelen, de GLP-1-analogen (incretinemimetica) en de SGLT-2-inhibitoren (gliflozinen), systematisch getest in fase 3-studies van het CVOT-type. Sommige van deze studies toonden, aanvankelijk tot grote verrassing van de onderzoekers, voor deze middelen een gunstig effect op de geobserveerde incidentie van cardiovasculaire gebeurtenissen.

Rekening houdend met de meest recente gegevens suggereerden sommige auteurs dat geneesmiddelen met een bewezen cardiovasculair voordeel bij voorkeur te verkiezen zijn boven metformine. Recente richtlijnen bevelen deze nieuwe geneesmiddelen zelfs aan bij patiënten met type 2-diabetes én cardiovasculaire aandoeningen of met een hoog risico van cardiovasculaire gebeurtenissen (4).

Deze geneesmiddelen worden nu vaak samen met metformine gebruikt, omdat is aangetoond dat deze combinatie doeltreffend is. De hypothese van de auteurs van de hier geduide systematische review met meta-analyses was dat het wellicht niet nodig is om metformine toe te voegen om cardiovasculaire voordelen te bereiken met GLP-1-analogen en SGLT2-inhibitoren.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Embase-, Medline- en Cochrane-databanken, aangevuld met het Clinical Trials.gov-register en de literatuurlijsten van de geselecteerde artikels.

Geselecteerde studies

- gerandomiseerde gecontroleerde studies waarin een subgroep van patiënten werd geïsoleerd aan wie SGLT2-inhibitoren of GLP-1-analogen werden toegediend zonder metformine (de interventiearm); de controlegroep kreeg metformine (en eventueel andere hypoglykemische middelen) en een placebo
- de auteurs selecteerden 15 publicaties afkomstig van 5 RCT's, waarvan 3 met GLP-1-analogen en 2 met SGLT2-inhibitoren
- men includeerde patiënten met type 2-diabetes én een cardiovasculaire gebeurtenis (myocardinfarct, CVA, hartdecompensatie, angor, cardiovasculair overlijden of een andere oorzaak) of een samengesteld eindpunt (MACE: major adverse cardiovascular events) of ten minste één cardiovasculaire risicofactor.

Bestudeerde populatie

- men selecteerde 50 725 patiënten: de gemiddelde leeftijd bedroeg 64 jaar; meer dan 50% had diabetes sinds minstens 10 jaar; 64-71% was man
- van alle patiënten had 65% een cardiovasculair accident; 99,9% van hen had ten minste één cardiovasculaire risicofactor.

Uitkomstmeting

- de resultaten worden uitgedrukt in HR, met 95% BI, gebruikmakend van een random-effectsmodel; heterogeniteit werd getoetst met I^2
- een post-hocanalyse vergeleek de interventie-subgroep met metformine met een placebo-subgroep met metformine, voor SGLT2-inhibitoren en voor GLP-1-analogen.

Resultaten

- de follow-up varieerde van 1,6 tot 7 jaar
- uit de resultaten blijkt dat bij patiënten zonder metformine bij aanvang, de GLP-1-analogen versus placebo het risico van MACE significant verminderden met 20% (HR 0,80 met 95% BI van 0,71 tot 0,89; $I^2=0\%$; 3 RCT's, N = 6 951, test voor subgroepverschillen: $p=0,70$; matige zekerheid) en dat SGLT2-inhibitoren het risico van MACE significant ook verminderden met 32% (HR 0,68 met 95% BI van 0,57 tot 0,81; $I^2=0\%$; 2 RCT's, N=5 141, test voor subgroepverschillen: $p=0,51$; lage zekerheid).
- Voor het leesgemak worden de resultaten van de meta-analyse, inclusief de post-hocanalyse, in 2 tabellen weergegeven:

SGLT2-inhibitoren zonder metformine versus placebo in de preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen.

SGLT2-inhibitoren	HR	95% BI	I ²	n
<i>Empagliflozine</i>	0,72	0,56 tot 0,93		1827
<i>Canagliflozine</i>	0,64	0,50 tot 0,82		2327
Meta-analyse	0,68	0,57 tot 0,81	0%	4154
Post-hoc analyse (associatie metformine en SGLT2-inhibitoren)	0,90	0,79 tot 1,03	NG	

GLP-1-analogen	HR	95% BI	I ²	n
Liraglutide	0,79	0,68 tot 0,91		2195
Exenatide	0,84	0,69 tot 1,03		2261
Albiglutide	0,79	0,62 tot 1,01		2495
Meta-analyse	0,79	0,70 tot 0,89	0%	6951
Post-hocanalyse (associatie metformine en GLP-1-analogen)	0,88	0,80 tot 0,96	70%	

HR = hazard ratio ; n = aantal deelnemers ; NG = niet gepreciseerd

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat SGLT2-inhibitoren en GLP1-analogen die bij aanvang van de behandeling zonder metformine worden toegediend, het risico van ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen kunnen verminderen in vergelijking met placebo bij patiënten met type 2-diabetes met een verhoogd risico van cardiovasculaire gebeurtenissen. Ze erkennen echter dat goed opgezette studies die de werkzaamheid van deze geneesmiddelen op specifieke cardiovasculaire effectoren aantonen, nodig zijn.

Financiering van de studie

Spanish Society of Cardiology.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen belangenconflicten meegedeeld.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie (interne validiteit)

Alle geïncludeerde RCT's worden gefinancierd door de farmaceutische industrie. De auteurs onderzochten systematisch het risico van bias volgens de methodologie van de Cochrane Collaboration. Alleen de MACE-resultaten werden onderworpen aan een meta-analyse. De zekerheid van het bewijs is laag wegens het risico van bias in de studies, de onnauwkeurigheid van de resultaten en de indirectheid.

Als gevolg van de selectiecriteria van de verschillende studies is er een zeer grote bias van de geanalyseerde gegevens ten opzichte van de potentieel bestaande gegevens. De geselecteerde studies zijn alle van het CVOT-type (*zie inleiding*), met populaties die al sinds geruime tijd type 2-diabetes hadden, met een zeer hoog cardiovasculair risico of met vastgestelde orgaanschade.

Dit vormt een groot probleem voor de conceptuele legitimiteit van de door deze meta-analyse voorgestelde oplossing om de vergelijking van metformine versus SGLT2-inhibitoren of GLP-1-analogen te testen: het bewijs voor een preventieve cardiovasculaire werking van metformine (en sulfonamiden en insuline) bestaat alleen als metformine (en andere hypoglykemische geneesmiddelen) vroeg na de diagnose van diabetes wordt toegediend. Dit effect treedt pas zeer laat op ('legacy effect'), behalve bij een subgroep van obese patiënten, bij wie het effect vroeger optreedt (5,6).

Hoewel de geselecteerde studies allemaal gerandomiseerd waren, maakt de extractie van subgroepen met of zonder metformine bij aanvang van de studies de randomisatie ongeldig, aangezien er in geen van deze studies sprake was van stratificatie voor metformine en het voorschrijven van metformine afhangt van individuele klinische criteria, waaronder de nierfunctie, die vaak verminderd is bij doorgaans ernstig atheromateuze patiënten. Om deze bias aan te tonen, is het nodig toegang te hebben tot individuele gegevens, hetgeen niet het geval was voor de huidige meta-analyse. Onlangs werd een op individuele gegevens gebaseerde meta-analyse met dezelfde opzet gepubliceerd, die de grote verschillen bevestigt tussen de subgroepen met en zonder metformine (duur van diabetes, insulinebehandeling, nierfunctie, enz.) (7): de subgroepen zonder metformine zijn beduidend zieker.

Beoordeling van de studieresultaten (externe validiteit):

De systematische bias moet worden bekeken in het licht van de geloofwaardigheid en de interpretatie van de waargenomen resultaten, rekening houdende met de meest recente vooruitgang op het vlak van de werking van de bestudeerde moleculen.

- Gliflozinen:

Minerva besprak een systematische review met meta-analyse (2019) waaruit bleek dat gliflozinen (SGLT2-inhibitoren) bij patiënten met type 2-diabetes belangrijke voordelen hebben in het verminderen van hospitalisaties voor hartfalen, los van de vooraf bestaande atherosclerotische cardiovasculaire aandoening of de voorgeschiedenis van hartfalen (8,9).

Gliflozinen zijn ‘hybride’ diuretica, met zowel een osmotische werking (via een glycosurisch effect dat aanleiding geeft tot een hypoglykemisch effect) als een natriuretische werking; het zijn deze diuretische eigenschappen die het meest waarschijnlijk verklaren wat in alle gliflozine/CVOT-studies wordt waargenomen, met een vermoedelijk klasse-effect, namelijk een glykemieonafhankelijk voordeel met betrekking tot de preventie of behandeling van hartfalen (10-12). De kans is nog groter dat dit effect wordt waargenomen wegens de hierboven beschreven systematische bias (13). De post-hocanalyse ondersteunt deze interpretatie; daarom levert deze meta-analyse geen nieuwe informatie voor gliflozinen op.

- Incretinemimetica:

Minerva wees in 2019 ook op de beperkingen van onze kennis met betrekking tot de GLP-1-analogen (14-16). Nochtans liet een studie over liraglutide, waarvan het primaire eindpunt een samengesteld cardiovasculair eindpunt was, een gunstig effect zien ten opzichte van placebo. Het was evenwel niet mogelijk om een definitieve conclusie te trekken over de daadwerkelijke cardioprotectieve werkzaamheid wegens een door het protocol veroorzaakt onevenwicht tussen de interventie- en de placebogroep. Zo bleek inderdaad dat de placebogroep aanzienlijk meer hypoglykemische geneesmiddelen gebruikte en dat er meer ernstige hypoglykemiegevallen werden gemeld. Een statistisch significante cardiovasculaire winst met exenatide of lixisenatide versus placebo bij patiënten met type 2-diabetes én een significante cardiovasculaire voorgeschiedenis kon niet worden aangetoond.

De waargenomen resultaten voor semaglutide moeten, net als voor liraglutide, met grote voorzichtigheid worden geïnterpreteerd, aangezien het voorschrijven van hypoglykemische geneesmiddelen bij de patiënten in de controlegroep tijdens het onderzoek verdubbelde (17).

De GLP-1-analogen bootsen de werking na van GLP-1, een intestinaal peptidehormoon, waardoor de insulinesecretie wordt gestimuleerd (zoals bij sulfonamiden), terwijl de maaglediging en de eetlust verminderen (18). Het vermeende preventieve cardiovasculaire effect in de CVOT-studies met significante superioriteit lijkt in feite verband te houden met een toename van cardiale gebeurtenissen in de controlearm, gebeurtenissen die kunnen worden toegeschreven aan hypoglykemie, die op hun beurt verband houden met een significante toename van het voorschrijven van sulfonamiden en insuline in de controlearm. Deze hypothese, die reeds werd overgenomen door Minerva (14-16), is bij type 2-diabetes globaal te verklaren door een mechanisme van hartritmestoornissen (19) en gaf aanleiding tot verder onderzoek in de LEADER-studie (20,21).

Door in de huidige meta-analyse patiënten met gemiddeld ernstiger ziekte te isoleren, stijgt kunstmatig de kans op het waarnemen van een preventief pseudo-effect van GLP-1-analogen (13).

Dat lijkt opnieuw te worden bevestigd door de post-hocanalyse van de auteurs; deze meta-analyse levert geen nieuwe informatie op voor incretinemimetica.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

In de eerste lijn blijft metformine aanbevolen als eerste stap in de medicamenteuze aanpak om bij type 2-diabetes de hyperglykemie onder controle te krijgen, wanneer hygiënische en dieetmaatregelen falen. Dit past in een globale aanpak die gericht is op het controleren en beheersen van alle cardiovasculaire risicofactoren, met naast hyperglykemie: gewicht, roken, hypertensie, dyslipidemieën. De meest recente internationale consensus - EASD/ADA-2019 - stelt bepaalde SGLT2-inhibitoren of GLP-1-receptorantagonisten voor in vroege combinatie met metformine (4). Minerva is van oordeel dat ze bij type 2-diabetes alleen moeten worden overwogen in klinische omstandigheden waarin het nut ervan is aangetoond, en dat is voor de eerste categorie 'hartdecompensatie' en voor de tweede categorie 'patiënten bij wie hypoglykemie een groot risico vormt'. We moeten evenwel opmerken dat volgens het tijdschrift *Prescrire* de risico-batenverhouding voor de hypoglykemische werking van gliflozinen ongunstig blijft (22).

We kunnen niet genoeg de nadruk leggen op het langetermijnvoordeel van een doeltreffende en zo lang mogelijk volgehouden hypoglykemiebehandeling vanaf het begin van de aandoening (23,24).

Besluit van Minerva

Uit deze systematische review met meta-analyse blijkt dat SGLT2-inhibitoren en GLP-1-analogen die bij aanvang zonder metformine worden toegediend, het risico van ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen kunnen verminderen in vergelijking met placebo bij patiënten met type 2-diabetes én een verhoogd risico van cardiovasculaire gebeurtenissen.

De auteurs plaatsen in de meta-analyse de 3 medicamenteuze hyperglykemiebehandelingen ter preventie van cardiovasculaire complicaties bij type 2-diabetes conceptueel op hetzelfde niveau: metformine, SGLT2-inhibitoren en GLP-1-analogen. De gedetailleerde analyse van deze meta-analyse vergeleken met de kwaliteit van het bewijs in de literatuur, laat niet toe om dit idee te ondersteunen. Alleen studies speciaal opgezet om te beantwoorden aan deze conceptualisatie (inclusie van patiënten bij het begin van hun aandoening, langdurige follow-up, directe vergelijkingen) kunnen een voldoende niveau van bewijs leveren.

Referenties

1. Chevalier P. Controle van type 2-diabetes: wat is er nieuw voor de praktijk? [Editoriaal] *Minerva* 2009;8(6):73.
2. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care* 2009;32:193-203. DOI: 10.2337/dc08-9025
3. FDA. Type 2 diabetes mellitus: evaluating the safety of new drugs for improving glycemic control. Guidance for Industry. FDA March 2020. URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/type-2-diabetes-mellitus-evaluating-safety-new-drugs-improving-glycemic-control-guidance-industry> (geconsulteerd op 12/09/2021).
4. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020;43:487-93. DOI: 10.2337/dci19-0066
5. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89. DOI: 10.1056/NEJMoa0806470
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)07037-8

7. Neuen BL, Arnott C, Perkovic V, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors with and without metformin: a meta-analysis of cardiovascular, kidney and mortality outcomes. *Diabetes Obes Metab* 2021;23:382-90. DOI: 10.1111/dom.14226
8. Vanhaeverbeek M. Spelen SGLT2-inhibitoren (gliflozinen) een rol in de primaire of secundaire preventie van cardiovasculaire of renale gebeurtenissen bij patiënten met type 2-diabetes? *Minerva bondig* 15/06/2021.
9. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393:31-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X
10. Sarzani R, Giuliotti F, Di Pentima C, Spannella F. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: peculiar "hybrid" diuretics that protect from target organ damage and cardiovascular events. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2020;30:1622-32. DOI: 10.1016/j.numecd.2020.05.030
11. Hupfeld C, Mudaliar S. Navigating the "MACE" in cardiovascular outcomes trials and decoding the relevance of atherosclerotic cardiovascular disease benefits versus heart failure benefits. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:1780-9. DOI: 10.1111/dom.13740
12. Packer M, Butler J, Zannad F, et al. Effect of empagliflozin on worsening heart failure events in patients with heart failure and preserved ejection fraction: EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation* 2021;144:1284-94. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056824
13. D'Andrea E, Kesselheim AS, Franklin JM, et al. Heterogeneity of antidiabetic treatment effect on the risk of major adverse cardiovascular events in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2020;19:154. DOI: 10.1186/s12933-020-01133-1
14. Goderis G. Langetermijneffecten van GLP-1-analogen op cardiovasculaire en renale uitkomsten. *Minerva bondig* 15/05/2019.
15. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:1228-39. DOI: 10.1056/NEJMoa1612917
16. Mann JF, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:839-48. DOI: 10.1056/NEJMoa1616011
17. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141
18. Van Gaal LF, Gutkin SW, Nauck MA. Exploiting the antidiabetic properties of incretins to treat type 2 diabetes mellitus: glucagon-like peptide 1 receptor agonists or insulin for patients with inadequate glycemic control? *Eur J Endocrinol* 2008;158:773-84. DOI: 10.1530/EJE-07-0804
19. Chow E, Bernjak A, Williams S, et al. Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Diabetes* 2014;63:1738-47. DOI: 10.2337/db13-0468
20. Zinman B, Marso SP, Christiansen E, et al; LEADER Publication Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Hypoglycemia, cardiovascular outcomes, and death: the LEADER Experience. *Diabetes Care* 2018;41:1783-91. DOI: 10.2337/dc17-2677
21. Heller SR, Geybels MS, Iqbal A, et al. A higher non-severe hypoglycaemia rate is associated with an increased risk of subsequent severe hypoglycaemia and major adverse cardiovascular events in individuals with type 2 diabetes in the LEADER study. *Diabetologia* 2022;65:55-64. DOI: 10.1007/s00125-021-05556-7
22. Prescrire Rédaction. Prévention des complications cardio-vasculaires du diabète de type 2. Pas de progrès avec l'ertugliflozine. *La Revue Prescrire* 2021;453:524-25.
23. Lachin JM, Nathan DM; DCCT/EDIC Research Group. Understanding metabolic memory: the prolonged influence of glycemia during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on future risks of complications during the study of the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). *Diabetes Care* 2021;dc203097. DOI: 10.2337/dc20-3097
24. Lind M, Imberg H, Coleman RL, et al. Historical HbA_{1c} values may explain the type 2 diabetes legacy effect: UKPDS 88. *Diabetes Care* 2021;dc202439. DOI: 10.2337/dc20-2439