



# Liraglutide voor de behandeling van type 2-diabetes: cardiovasculaire risico's?

### Referentie

Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827

### Duiding

Michel Vanhaeverbeek, Groupe d'épistémologie appliquée et de clinique rationnelle des Hôpitaux publics du Pays de Charleroi, CHU de Charleroi, ULB

Het verband tussen de behandeling van type 2-diabetes en cardiovasculaire eindpunten kwam al aan bod in Minerva en meer specifiek naar aanleiding van een bespreking over het effect van empagliflozine op cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit (1,2). De epidemiologische relatie tussen diabetes en atherosclerose en de progressie naar klinische complicaties is goed gedocumenteerd in cohortstudies en cross-sectionele onderzoeken (3,4).

In 2016 publiceerden Long en Fox een overzicht van de meest essentiële elementen van de Framingham Heart Study (FHS), de langst lopende cohortstudie in de Verenigde Staten (5). In de eerste plaats leverde de FHS een bijdrage aan het inzicht in het verband tussen obesitas, type 2-diabetes, het metabool syndroom (*nvdr: weliswaar een onduidelijke term*), niet-alcoholische leversteatose en globale en cardiovasculaire mortaliteit. De FHS berekende ook de **populatie attributieve fractie** (PAF) van type 2-diabetes bij cardiovasculaire aandoeningen: deze bedroeg 7,3% bij vrouwen en 5% bij mannen. De populatie attributieve fractie (6) kan nuttig zijn voor het bepalen van prioriteiten in de gezondheidszorg en voor het opzetten van interventies (6).

De resultaten van interventiestudies bij type 2-diabetes (glykemiecontrole met HbA1c als surrogaatuitkomst) waren teleurstellend. In de ACCORD-studie die het effect onderzocht van intensieve glykemiecontrole (7) en in een studie met rosiglitazon (8) is er zelfs een toename vastgesteld van het aantal cardiovasculaire gebeurtenissen. Naar aanleiding van deze resultaten stelde het FDA in 2008 richtlijnen op die bepaalden dat klinische studies vanaf dat ogenblik de cardiovasculaire veiligheid van een nieuw hypoglykemiërend middel moeten kunnen aantonen (9).

Marso et al. publiceerden in 2016 een dubbelblinde RCT waarin ze het effect onderzochten van liraglutide (een incretinemimeticum of GLP-1-analoog) versus placebo op cardiovasculaire gebeurtenissen (10). De bedoeling was om in beide onderzoeksgroepen een HbA1c  $\leq 7\%$  te bereiken. Indien nodig mocht de patiënt ook andere antidiabetica toegediend krijgen. Het verschil tussen beide onderzoeksgroepen voor alle vooropgestelde uitkomstmaten werd geëvalueerd na 36 maanden. De auteurs includeerden 9 340 patiënten (410 centra, 32 landen) met type 2-diabetes en een hoog cardiovasculair risico ( $\geq 50$  jaar en voorgeschiedenis van een cardiovasculaire aandoening of  $\geq 60$  jaar en minstens 1 cardiovasculaire risicofactor). De onderzoekspopulatie was gemiddeld 64 jaar oud en had bij aanvang gedurende gemiddeld 12,8 jaar type 2-diabetes, een gemiddelde HbA1c van 8,7% en een gemiddelde BMI van 32,5 kg/m<sup>2</sup>. De patiënten werden geïncludeerd na een inlooperperiode van 2 weken placebo en werden mediaan 3,8 jaar opgevolgd. De primaire uitkomstmaat was een samengesteld eindpunt van de tijd tot het eerste cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal CVA. De patiënten in de placebogroep kregen significant meer insuline toegediend dan de patiënten in de liraglutidegroep (43% versus 29%) en dat was ook het geval voor andere antidiabetica (3% versus 1%). Na 36 maanden was de HbA1c lager in de liraglutidegroep dan in de placebogroep (gemiddeld verschil van -0,40%; 95% BI van -0,45 tot -0,34). De placebogroep bereikte dus niet hetzelfde niveau van glykemiecontrole als de liraglutidegroep. In vergelijking met de placebogroep verloren de patiënten in de liraglutidegroep gemiddeld meer gewicht ten opzichte van de beginwaarden (2,3 kg; 95% BI van 2,5 tot 2). De primaire samengestelde uitkomstmaat deed zich voor bij 13% van de patiënten in de liraglutidegroep versus 14,9% in de placebogroep (HR 0,87; 95% BI van 0,78 tot 0,97). De **drempel voor non-inferioriteit** was vastgelegd op 1,3 (11). Liraglutide was dus niet inferieur aan placebo voor de primaire uitkomstmaat ( $p < 0,001$ ). Bij verdere analyse bleek liraglutide superieur te zijn aan placebo ( $p = 0,01$ ). Voor deze analyses kozen de auteurs een betrouwbare  $\alpha$ -waarde om de kans op een **type-I-fout** te vermijden.

De resultaten suggereren dat liraglutide een gunstig effect heeft op cardiovasculaire uitkomstmaten. De auteurs berekenden een NNT van 66 over 3,8 jaar voor de primaire samengestelde uitkomstmaat van cardiovasculaire

gebeurtenissen en een NNT van 98 over 3,8 jaar voor globale mortaliteit, zonder vermelding van de betrouwbaarheidsintervallen.

Dat is een onverwacht resultaat en het stemt niet overeen met wat al bekend was. Momenteel is er geen bewijs dat het werkingsmechanisme van de molecule zelf deze resultaten zou kunnen verklaren (12). We moeten dus de beschikbare gegevens van deze studie kritisch onderzoeken. In het protocol was een HbA1c-streefwaarde vooropgesteld van 7% en de onderzoekers hadden een zekere vrijheid om deze streefwaarde te bereiken: in beide groepen konden andere antidiabetica toegevoegd worden of kon ook insuline toegediend worden. Daardoor is er een onevenwicht ontstaan tussen de groepen: in de placebogroep is er een significant overgebruik van hypoglykemiërende middelen en zijn er meer ernstige gevallen van hypoglykemie vastgesteld. De asymmetrische hypoglykemiërende behandeling zou eventueel de cardiovasculaire uitkomsten van de studie kunnen verklaren, mogelijk via een mechanisme dat verband houdt met hypoglykemie (13). Het is ook mogelijk dat het overgebruik van antidiabetica minstens voor een deel het cardiovasculaire risico heeft doen toenemen in de placebogroep. We weten niets over het rookgedrag van de deelnemers. Het is dus zeer moeilijk om na te gaan of het vastgestelde voordeel louter en alleen toegeschreven kan worden aan liraglutide en op basis van deze ene studie kunnen we niet besluiten dat liraglutide een reëel cardioprotectief effect heeft. Zoals hoger vermeld geven de auteurs jammer genoeg geen betrouwbaarheidsintervallen bij de NNT (=66) voor de primaire uitkomstmaat. In voorbereiding van de consensusconferentie van het RIZIV over het rationele gebruik van GLP-1-analogen bij type 2-diabetes, berekende de bibliografiegroep zelf de betrouwbaarheidsintervallen en kwam voor deze NNT uit op een betrouwbaarheidsinterval van 39 tot 285 (14). In de klassieke statistiek is dit interval op basis van één enkele studie weinig geloofwaardig. In de liraglutidegroep stopten significant meer patiënten met de studie door ongewenste effecten dan in de placebogroep. Door de inclusie van alleen patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico kunnen we de resultaten van deze studie ten slotte niet veralgemenen naar alle patiënten met type 2-diabetes. De externe validiteit van deze studie is dus zeer beperkt.

## Besluit

Het lijkt correct om te bevestigen dat liraglutide het cardiovasculaire risico niet doet toenemen. Het is echter op dit ogenblik niet mogelijk om op een objectieve manier te besluiten dat liraglutide een voordeel biedt op het vlak van cardiovasculaire risico's bij patiënten met type 2-diabetes en een hoog cardiovasculair risico. Het hypoglykemiërende effect en het effect op gewicht staan vast, maar bij het voorschrijven van deze molecule moet men ook rekening houden met het financiële aspect.

### Merknaam

- liraglutide: Victoza®

### Referenties

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720
2. Wens J. Empagliflozine: ook effect op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met type 2-diabetes? *Minerva* 2016;15(4):98-101.
3. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34. DOI: 10.1056/NEJM199807233390404
4. Beckman JA et al. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II. *Eur Heart J* 2013;34:2444-52. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd142
5. Long MT, Fox CS. The Framingham Heart Study - 67 years of discovery in metabolic disease. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12:177-83. DOI: 10.1038/nrendo.2015.226
6. Levine B. What does the population attributable fraction mean? *Prev Chron Dis* 2007;4, A14. Available from [http://www.cdc.gov/pcd/issues/2007/jan/06\\_0091.htm](http://www.cdc.gov/pcd/issues/2007/jan/06_0091.htm)
7. Gerstein AC, Miller ME, Byington RP, et al; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59. DOI: 10.1056/NEJMoa0802743

8. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-71. DOI: 10.1056/NEJMoa072761
9. Regulatory watch: FDA issues guidance for cardiovascular risk assessment of novel anti-diabetic agents. *Nat Rev Drug Discov* 2009;8:99. DOI: 10.1038/nrd2823
10. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827
11. Chevalier P. Non-inferioriteitsstudies: het nut, de beperkingen en de valkuilen. *Minerva* 2009;8(6):88.
12. Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular actions of incretin-based therapies. *Circ Res* 2014;114:1788-803. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.301958
13. Weiss IA, Valiquette G, Schwarcz MD. Impact of glycaemic treatment choices on cardiovascular complications in type 2 diabetes. *Cardio Rev* 2009;17:165-75. DOI: 10.1097/CRD.0b013e3181a7b34c
14. RIZIV. Het rationeel gebruik van de GLP-1 receptoragonisten bij type 2-diabetes. Consensusvergadering - 17 november 2016.