



Canagliflozine: welk effect op cardiovasculaire en renale gebeurtenissen bij patiënten met type 2-diabetes?

Referentie

Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *NEJM* 2017;377:644-57. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925

Duiding

Richard Thibault, CHU de Charleroi, service de Médecine Interne

De werkzaamheid en de veiligheid van de gliflozinen bij patiënten met type 2-diabetes is al eerder aan bod gekomen in Minerva (1,2).

Gliflozinen zijn inhibitoren van de natriumglucose-transporter (SGLT2-inhibitoren) ter hoogte van de nieren. Het is een nieuwe klasse antidiabetica. Het hypoglykemiërend effect van de gliflozinen berust op de vermindering van de terugresorptie van glucose in de nieren waardoor glycosurie uitgelokt wordt die een directe, regulerende rol speelt in de glykemie, maar het diuretische effect leidt ook tot een daling van het lichaamsgewicht en de bloeddruk. Het veiligheidsprofiel van de gliflozinen wijkt af van de andere antidiabetica. Gliflozines verhogen het risico van euglykemische ketoacidose en urogenitale infecties, maar weinig of niet het risico van hypoglykemie. In 2016 publiceerde Minerva de bespreking van de EMPA-REG-studie die het effect van empagliflozine onderzocht bij type 2-diabetespatiënten met hoog cardiovasculair risico (3,4). We besloten dat deze studie van goede methodologische kwaliteit aantoonde dat empagliflozine een beter effect heeft dan placebo op cardiovasculair vlak en op mortaliteit. De plaats van deze geneesmiddelenklasse binnen het arsenaal van antidiabetische middelen is echter niet duidelijk. Er zijn nog onvoldoende gegevens en vergelijkende studies ontbreken.

Bij de ontwikkeling en de registratie van nieuwe antidiabetica is momenteel ook een evaluatie vereist van de cardiovasculaire veiligheid, waarbij het nieuwe geneesmiddel in een non-inferioriteitsopzet vergeleken moet worden met placebo op cardiovasculaire uitkomstmaten. Sommige van deze onderzoeken zijn sequentieel opgezet, met de mogelijkheid om in een tweede fase de superioriteit te evalueren. Dat is het geval bij het hier besproken CANVAS Program dat het effect van canagliflozine vergelijkt met placebo, beide toegevoegd aan de standaardbehandeling, op cardiovasculaire of renale gebeurtenissen bij patiënten met type 2-diabetes en een hoog cardiovasculair risico (5).

Het CANVAS Program bestaat uit 2 multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde studies: de CANVAS-studie en de CANVAS-R-studie (5-7). De CANVAS-studie evalueerde de cardiovasculaire veiligheid van canagliflozine 100 mg versus canagliflozine 300 mg versus placebo. De CANVAS-R-studie onderzocht de cardiovasculaire veiligheid van canagliflozine 100 mg versus placebo en het effect van canagliflozine op de progressie van nierlijden. Als inclusiecriteria hanteerden de onderzoekers type 2-diabetes in combinatie met andere cardiovasculaire risicofactoren zoals symptomatisch atherosclerotisch cardiovasculair lijden of ouder dan 50 jaar met 2 of meer van de volgende risicofactoren voor cardiovasculair lijden (diabetes sedert meer dan 10 jaar, albuminurie, HDL-cholesterol lager dan 39 mg/dl of een systolische bloeddruk hoger dan 140 mmHg). De primaire uitkomstmaat was een **samengestelde uitkomstmaat** van cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct of niet-fataal CVA. De studie was sequentieel opgezet als primaire analyse de non-inferioriteitstest (drempel van 1,3) en nadien de superioriteitstest. Voor de evaluatie van de veiligheid registreerden de auteurs verschillende belangrijke gebeurtenissen zoals het aantal fractures en het aantal amputaties (van de onderste ledematen). Ze includeerden 10 142 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 63,3 jaar. 35,8% was vrouw. De deelnemers hadden sedert gemiddeld 13,5 jaar diabetes en 65,6% had een voorgeschiedenis van cardiovasculair lijden.

Over een follow-up van gemiddeld 188 weken bedroeg de incidentie van de primaire, samengestelde uitkomstmaat 26,9/1 000 patiëntjaren in de canagliflozinegroep versus 31,5/1 000 patiëntjaren in de placebogroep: **HR** 0,86 met 95% BI van 0,75 tot 0,97; statistisch significante non-inferioriteit ($p < 0,001$) en superioriteit ($p = 0,02$). Voor een secundaire, samengestelde renale uitkomstmaat (duurzame reductie van 40% in eGFR, nood aan niervervangende behandeling of mortaliteit door nierlijden) waren de resultaten statistisch significant beter in de canagliflozinegroep: **HR** 0,60 met 95% BI van 0,47 tot 0,77; statistisch significante non-inferioriteit ($p < 0,01$). De resultaten wijzen ook op meer regressie van albuminurie in de canagliflozinegroep: **HR** 1,70 met 95% BI van 1,51 tot 1,91. De ongewenste effecten komen overeen met deze die in andere studies vastgesteld zijn. Er is echter wel een significant verhoogd risico vastgesteld van amputatie van de onderste ledematen (teen of middenvoet) in de canagliflozinegroep: **HR** 1,97

met 95% BI van 1,41 tot 2,75. Het risico kwam vooral voor bij patiënten met een voorgeschiedenis van perifeer vaatlijden of amputatie. We willen er ten slotte op wijzen dat bijna 30% van de patiënten in elke groep de behandeling stopzette.

Besluit

De resultaten van het CANVAS Program komen overeen met de resultaten van de EMPA-REG-studie die we reeds besproken hebben in Minerva. In vergelijking met placebo heeft canagliflozine een gunstig effect op cardiovasculair vlak bij patiënten met type 2-diabetes en een hoog cardiovasculair risico. De resultaten wijzen erop dat een negatief effect op de nierfunctie uitgesloten kan worden. Het veel grotere risico van amputatie van de onderste ledematen in vergelijking met placebo vormt echter een ernstig probleem. In de EMPA-REG-studie waren geen gegevens beschikbaar over amputaties. Het is dus niet duidelijk of het hier gaat om een klasse-effect van de giflozinen.

Voor de praktijk

De consensusvergadering van het RIZIV (2016) over het rationeel gebruik van SGLT2-inhibitoren bij patiënten met type 2-diabetes vermeldt dat alle richtlijnen bevestigen dat de HbA1c-streefwaarden geïndividualiseerd moeten worden naargelang de patiëntkenmerken (8). De richtlijn voor goede medische praktijkvoering van Domus Medica over type 2-diabetes (2015) raadt aan om te starten met metformine wanneer leefstijlaanpassingen na een periode van 3 maanden niet helpen om de HbA1c-streefwaarde te bereiken (GRADE 1A) (9). Wanneer een monotherapie met metformine na 3 maanden niet volstaat om de HbA1c-streefwaarde te bereiken, kan een tweede oraal antidiabeticum (sulfonylureum/glinide, DPP4-inhibitor, glitazone of SGLT2-inhibitor) toegevoegd worden (GRADE 1C). De SGLT2-inhibitoren veroorzaken geen hypoglykemie en gaan gepaard met gewichtsdaling en bloeddrukdaling. De hier besproken studie bevestigt de werkzaamheid van canagliflozine op het cardiovasculaire en renale vlak. De resultaten wijzen echter op een potentieel ongewenst effect van canagliflozine, namelijk het risico van amputatie van de onderste ledematen (vooral het voorste gedeelte van de voet). Voorzichtigheid is dus geboden want het is niet duidelijk in hoeverre het om een klasse-effect gaat.

Merknaam

- canagliflozine: Invokana®

Referenties

1. Vanhaeverbeek M. Werkzaamheid en veiligheid van giflozinen bij patiënten met type 2-diabetes. *Minerva* 2015;14(5):53-4.
2. Monami M, Nardini C, Mannuci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:457-66. DOI: 10.1111/dom.12244
3. Wens J. Empagliflozine: ook effect op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met type 2-diabetes? *Minerva* 2016;15(4):98-101.
4. 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
5. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *NEJM* 2017;377:644-57. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925
6. Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS) - a randomized placebo-controlled trial. *Am Heart J* 2013;166:217-223.e11. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.05.007
7. Neal B, Perkovic V, Matthews DR, et al. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardiovascular Assessment Study-Renal (CANVAS-R): a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:387-93. DOI: 10.1111/dom.12829
8. RIZIV. Het rationeel gebruik van de GLP-1 receptoragonisten bij type 2-diabetes. Consensusvergadering - 17 november 2016. Samenvatting van het literatuuronderzoek.
9. Koeck PH, Bastiaens H, Benhalima K, et al. Diabetes mellitus type 2. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering. Domus Medica 2015.