



# Langetermijneffecten van GLP-1-analogen op cardiovasculaire en renale uitkomsten

### Referenties

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

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

### Duiding

Geert Goderis, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

Enige tijd geleden bespraken we in Minerva het effect van enerzijds de SGLT2-inhibitoren empagliflozine en canagliflozine (1-4) en anderzijds de GLP-1-analoog liraglutide (5,6) op cardiovasculaire uitkomsten. Voor empagliflozine en canagliflozine kon men versus placebo een statistisch significante daling van een **samengestelde** cardiovasculaire **uitkomstmaat** bestaande uit cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal CVA aantonen bij patiënten met type 2-diabetes en hoog cardiovasculair risico (1-4). In verband met liraglutide konden we ondanks een gunstig effect versus placebo op eenzelfde samengestelde cardiovasculaire uitkomstmaat niets definitief besluiten over de cardioprotectieve effectiviteit wegens een door het protocol geïnduceerd onevenwicht tussen de interventie- en de placebogroep. Zo bleek immers dat de placebogroep significant meer hypoglykemiërende middelen gebruikte en er zich meer ernstige gevallen van hypoglykemie voordeden (5,6).

In dezelfde 'LEADER'-studie (6) onderzocht men ook het effect van liraglutide op een vooraf gedefinieerd, secundair, samengesteld renaal eindpunt (optreden van macroalbuminurie, verdubbeling van serumcreatinine, terminaal nierlijden, sterfte ten gevolge van nierlijden) bij de 9 340 geïnccludeerde type 2-diabetespatiënten met een hoog cardiovasculair risico ( $\geq 50$  jaar en voorgeschiedenis van een cardiovasculaire aandoening of  $\geq 60$  jaar en minstens 1 cardiovasculaire risicofactor) (7). Na een mediane follow-up van 3,84 jaar kwam het renaal eindpunt minder voor in de liraglutide- versus de placebogroep (HR 0,78 met 95% BI van 0,67 tot 0,92). Alhoewel deze studie niet voldoende power had voor individuele renale eindpunten, suggereren de resultaten wel dat de winst vooral afhangt van een verminderd optreden van macroalbuminurie. Een daling in het optreden van macroalbuminurie zonder onmiddellijk effect op andere renale eindpunten zagen we ook in de UKPDS- (8), de ACCORD- (9) en de ADVANCE- (10) studie. In deze studies werd een daling van macroalbuminurie in verband gebracht met een daling van HbA1c. Tot op heden hebben alleen de SGLT2 inhibitoren een statistisch significant effect op vermindering van achteruitgang van de nierfunctie en optreden van terminaal nierlijden aangetoond (3,4,11,12).

In een pragmatische RCT randomiseerde men 14 752 patiënten met type 2-diabetes (mediane diabetesduur 12 jaar met IQR van 7 tot 18 jaar en mediane HbA1c 8,0% met IQR van 7,3 tot 8,9%), waarvan 73% met een cardiovasculaire voorgeschiedenis (16% met hartfalen), in een groep die wekelijks subcutaan 2 mg exenatide kreeg (n=7 356 patiënten) en een groep die wekelijks placebo kreeg (n=7 396 patiënten) (13). Na een (mediane) opvolgduur van 3,2 jaar (met IQR van 2,2 tot 4,4 jaar) kon men tussen beide groepen geen statistisch significante verschillen vaststellen in een samengesteld cardiovasculair eindpunt (bestaande uit cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal CVA) (HR 0,91 met 95% BI van 0,83 tot 1,00). Er was echter wel een statistisch significant verschil in de secundaire uitkomstmaat globale mortaliteit (HR 0,86 met 95% BI van 0,77 tot 0,96). Ook de ELIXA-studie bij 6 068 patiënten met type 2-diabetes en voorgeschiedenis van myocardinfarct of hospitalisatie wegens instabiele angor kon na mediaan 25 maanden geen statistisch significant verschil in cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit met lixisenatide versus placebo aantonen (14). Net zoals in de LEADER-studie kon met semaglutide dan weer wél een statistisch significant cardiovasculair voordeel ten opzichte van placebo aangetoond worden bij 2 735 patiënten met hoog cardiovasculair risico, chronisch hartfalen of ernstige chronische nierziekte (15). Deze molecule is echter niet beschikbaar in België.

Momenteel is het dus niet duidelijk in hoeverre het cardiovasculair effect van GLP-1-analogen een klasse-effect is, of het effect 'absoluut' (inherent aan de molecule) of eerder 'relatief' (minder cardiovasculaire gebeurtenissen ten

opzichte van de minder veilige hypoglykemiërende sulfamiden) is en wat de onderliggende mechanismen zijn. De evidentie over cardiorenale bescherming met SGLT2-inhibitoren daarentegen lijkt meer consistent te zijn. Maar ook hier is verder onderzoek naar de mechanismen en eventueel betere aflijning van de doelgroepen noodzakelijk.

## Besluit

Het effect van GLP-1-analogen op ‘harde’ eindpunten zoals cardiovasculaire gebeurtenissen en progressief nierfalen blijft momenteel nog onduidelijk. Met liraglutide kon geen effect op een daling van de nierfunctie, noch op het optreden van terminaal nierlijden versus placebo aangetoond worden in een studie met een samengesteld cardiovasculair eindpunt als primaire uitkomstmaat. Een statistisch significante winst op cardiovasculair vlak kon men niet aantonen met exenatide versus placebo bij patiënten met type 2-diabetes en een belangrijke cardiovasculaire voorgeschiedenis.

## Voor de praktijk

De richtlijn voor goede medische praktijkvoering van Domus Medica over type 2-diabetes 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) (16). Wanneer een monotherapie met metformine na 3 maanden niet volstaat om de HbA1c-streefwaarde te bereiken, stelt men voor om een tweede oraal antidiabeticum (sulfonylureum/glinide, DPP-4-inhibitor, glitazone of SGLT2-inhibitor) toe te voegen (GRADE 1C). De European Association for the Study of Diabetes (EASD) en the American Diabetes Association (ADA) formuleerden onlangs nieuwe aanbevelingen met GLP-1-analogen en SGLT2-inhibitoren als preferentiële tweede stap in de behandeling van type 2-diabetes bij patiënten met cardiovasculaire co-morbiditeit (na metformine als eerste keuze) (17). Bij diabetici die daarnaast ook lijden aan ernstig chronisch nierlijden of hartfalen, is een SGLT2-inhibitor de eerste keuze. Deze aanbevelingen van ADA/EASD lijken op basis van de huidige evidentie correct te zijn. In tegenstelling tot sulfonylureum en DPP-4-inhibitoren is voor SGLT2-inhibitoren en voor sommige GLP-1-analogen (wel voor liraglutide maar niet voor exenatide en lixisenatide) immers wel een cardiovasculair protectief effect aangetoond.

## Referenties

1. Wens J. Empagliflozine: ook effect op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met type 2-diabetes? *Minerva* 2016;15(4):98-101.
2. 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
3. Richard T. Canagliflozine: welk effect op cardiovasculaire en renale gebeurtenissen bij patiënten met type 2-diabetes? *Minerva* bondig 15/09/2018.
4. 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
5. Vanhaeverbeek M. Liraglutide voor de behandeling van type 2-diabetes: cardiovasculaire risico's? *Minerva* bondig 15/02/2017.
6. 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
7. Mann JFE, 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
8. 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
9. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59. DOI: 10.1056/NEJMoa0802743
10. Zoungas S, Woodward M, Li Q, et al; ADVANCE Collaborative Group. Impact of age, age at diagnosis and duration of diabetes on the risk of macrovascular and microvascular complications and death in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2014;57:2465-74. DOI: 10.1007/s00125-014-3369-7
11. Wens J. Voorkomt empagliflozine nierziekte bij type 2-diabetespatiënten? *Minerva* bondig 15/12/2016.

12. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323-34. DOI: 10.1056/NEJMoa1515920
13. 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
14. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247-57. DOI: 10.1056/NEJMoa1509225
15. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al ; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141
16. Koeck P, Bastiaens H, Benhalima K, et al. Diabetes mellitus type 2. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering. *Domus Medica* 2015.
17. New EASD-ADA consensus guidelines on managing hyperglycaemia in type 2 diabetes launched at EASD meeting. New recommendations include specific drug classes for some patients and enhancing medication adherence. URL: <https://diabetologia-journal.org/2018/10/05/new-easd-ada-consensus-guidelines-on-managing-hyperglycaemia-in-type-2-diabetes-launched-at-easd-meeting-new-recommendations-include-specific-drug-classes-for-some-patients-and-enhancing-medication-a/>