



Ertugliflozine, een gliflozine zonder klinische relevantie voor de behandeling van type 2-diabetes?

Referentie

Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:1425-35. DOI: 10.1056/NEJMoa2004967

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet; Laboratoire de Médecine Factuelle, Faculté de Médecine, ULB

Gliflozinen, ook wel SGLT-2-inhibitoren genoemd, zijn inhibitoren van de glucosereabsorptie ter hoogte van de proximale tubulus. Ze worden gebruikt in de behandeling van type 2-diabetes mellitus. Een meta-analyse, besproken in Minerva in 2015, verstreekte de klinici geen nieuwe relevante informatie over het nut van deze klasse van antidiabetica (dapagliflozine, canagliflozine, empagliflozine, ipragliflozine) en gaf een ongunstig rapport qua baten (niet gedocumenteerd) en risico's (duidelijk op korte termijn en nog onvoldoende bepaald op lange termijn) (1,2). Een gerandomiseerde studie uitgevoerd met empagliflozine bij patiënten met type 2-diabetes en een hoog cardiovasculair risico toonde een statistisch significante reductie van het primaire cardiovasculaire eindpunt, samengesteld uit cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en niet-fatale beroerte (3,4). Een andere gecontroleerde studie met canagliflozine en uitgevoerd bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico toonde eveneens een significant gunstig effect op een vergelijkbaar samengesteld eindpunt (5,6). Het buitensporige aantal distale amputaties met canagliflozine in vergelijking met de placebogroep was echter zorgwekkend. In 2020 werd een nieuwe gerandomiseerde studie gepubliceerd, dit keer met ertugliflozine en met patiënten met type 2-diabetes en een gediagnosticeerde atherosclerotische hart- en vaatziekte (7).

Om geïncludeerd te kunnen worden in deze gerandomiseerde, dubbelblinde studie, moesten patiënten ten minste 40 jaar oud zijn, type 2-diabetes hebben (met een HbA1c van 7,0-10,5% en een gediagnosticeerde atherosclerotische aandoening van de coronaire, cerebrale of perifere arteriën. De patiënten werden gerandomiseerd in drie armen: 5 mg ertugliflozine, 15 mg ertugliflozine of placebo. De twee ertugliflozinearmen werden samengenomen voor de analyse. Het primaire eindpunt was samengesteld: cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct of niet-fatale beroerte. Het eerste secundaire eindpunt was samengesteld uit cardiovasculaire mortaliteit of hospitalisatie voor hartfalen. De studie was opgezet als een non-inferioriteitsonderzoek en had als hoofddoel de non-inferioriteit van ertugliflozine aan te tonen in vergelijking met placebo voor het primaire eindpunt, en dat met een non-inferioriteitsmarge van 1,3 (8). In geval van non-inferioriteit voor het primaire eindpunt, werden superioriteitstests uitgevoerd voor de voornaamste secundaire uitkomsten (samengesteld eindpunt van mortaliteit door cardiovasculaire oorzaken of hospitalisatie voor hartfalen; overlijden door cardiovasculaire oorzaken; samengesteld eindpunt van mortaliteit door renale oorzaken, behandeling voor extrarenale dialyse of verdubbeling van het serumcreatininegehalte).

In totaal werden 8 246 patiënten gerekruteerd (5 499 die ertugliflozine kregen - 2 745 patiënten 5 mg per dag en 2 747 15 mg per dag - versus 2 747 placebo). De gemiddelde leeftijd was 64,4 jaar, de gemiddelde duur van diabetes bedroeg 13,0 jaar en het gemiddelde HbA1c was 8,2%; 75,9% had een coronaire hartziekte, 22,9% had een cerebrovasculaire aandoening en 18,7% had een arteriële ziekte; in totaal had 23,7% een voorgeschiedenis van hartfalen. De gemiddelde follow-upduur bedroeg 3,5 jaar.

Een ernstige ongewenste cardiovasculaire gebeurtenis (primaire eindpunt) werd vastgesteld bij 653 van de 5 493 patiënten (11,9%) in de ertugliflozinegroep en bij 327 van de 2 745 patiënten (11,9%) in de placebogroep (hazard ratio of HR van 0,97 met 95% BI van 0,85 tot 1,11; $p < 0,001$ voor non-inferioriteit). Gezien de significante non-inferioriteit werd een superioriteitsanalyse (eerste secundaire eindpunt) uitgevoerd waarvan de resultaten statistisch niet significant waren: overlijden door cardiovasculaire oorzaken of hospitalisatie wegens hartfalen kwam voor bij 444 van de 5 499 patiënten (8,1%) in de ertugliflozinegroep en bij 250 van de 2 747 (9,1%) patiënten in de placebogroep (HR 0,88 met 95% BI van 0,75 tot 1,03; $p = 0,11$ voor superioriteit). Wat betreft de andere belangrijke secundaire eindpunten, bedroeg de HR (ertugliflozine versus placebo) voor cardiovasculaire mortaliteit 0,92 (met 95% BI van 0,77 tot 1,11) en de HR voor renale gebeurtenissen 0,81 (met 95,8% BI van 0,63 tot 1,04). In verband met de veiligheid, ondergingen 54 patiënten (2,0%) die 5 mg ertugliflozine kregen en 57 patiënten (2,1%) die 15 mg

ertugliflozine kregen, amputaties, vergeleken met 45 patiënten (1,6%) in de placebogroep. Gezien deze resultaten heeft gliflozine dus geen meerwaarde in de behandeling van type 2-diabetes. Deze studie werd financieel ondersteund (en uitgevoerd) door Merck Sharp & Dohme en Pfizer.

Wat zeggen de richtlijnen voor klinische praktijk?

Volgens NICE (9) en Domus Medica (10) zijn de aanbevelingen voor gliflozinen niet gewijzigd sinds het laatste artikel over dit onderwerp verschenen in Minerva (11,12), namelijk dat de clinicus een nieuwe hypoglykemische molecule alleen zal voorschrijven na afweging van gefundeerde patiëntgebonden argumenten, rekening houdend met comorbiditeit, levensverwachting en risico van hypoglykemie, na aanpassing van de streefwaarde van HbA1c van de patiënt en met aandacht voor het beheersen van andere risicofactoren zoals roken, arteriële hypertensie en dyslipidemie. De prijs en terugbetalingsvoorwaarden, en de mogelijke nadelige effecten moeten in overweging genomen worden. NICE beveelt aan om zorgvuldig de voeten te controleren van diabetespatiënten bij wie een SGLT-2-inhibitor wordt opgestart, vooral met canagliflozine. Deze aanbevelingen dateren echter van 2015.

De in 2019 gepubliceerde richtlijnen van de ESC (13) bevelen gliflozinen (in geval van goede GFR) of GLP-1-analogen aan bij patiënten met type 2-diabetes met een hoog cardiovasculair risico en een HbA1c boven de streefwaarden onder metformine. Het evidence-based medicine tijdschrift Prescrire is veel strenger en beveelt aan om gliflozinen achterwege te laten vanwege de uitgesproken bijwerkingen: urogenitale infecties, ernstige perineale huidinfecties, ketoacidose en mogelijk verhoogd risico van teenamputatie (14).

Besluit

Deze gerandomiseerde studie, uitgevoerd met een groot aantal patiënten, toont dat ertugliflozine bij patiënten met type 2-diabetes en atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen niet superieur is aan placebo om ernstige cardiovasculaire bijwerkingen te voorkomen.

Referenties

1. Vanhaeverbeek M. Werkzaamheid en veiligheid van gliflozinen bij patiënten met type 2-diabetes. *Minerva* 2015;14(5):53-4.
2. Monami M, Nardini C, Mannucci 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. Richard T. Canagliflozine: welk effect op cardiovasculaire en renale gebeurtenissen bij patiënten met type 2-diabetes? *Minerva* bondig 15/09/2018.
6. 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
7. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:1425-35. DOI: 10.1056/NEJMoa2004967
8. Chevalier P. Non-inferioriteitsstudies: als het risico van een geneesmiddel 'zagezegd' niet inferieur is aan het risico van placebo... zelfs al is het hoger. *Minerva* 2017;16(9):236-7.
9. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management [NG 28]. NICE 2015. Last updated 16 December 2020 [website geraadpleegd 18/01/2021].
10. Koeck P, Bastiaens H, Benhalima K, et al. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: Diabetes mellitus type 2. *Domus Medica* 2015.
11. Vanhaeverbeek M. Is er een verschil in globale mortaliteit vastgesteld tussen de klinische studies die als behandeling bij patiënten met type 2-diabetes een gliflozine, een incretinemimeticum of een gliptine onderzoeken? *Minerva* bondig 1/06/2019.
12. Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, et al. Association between use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, glucagon-like peptide 1 agonists, and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors with all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018;319:1580-91. DOI: 10.1001/jama.2018.3024
13. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2020;41(2):255-323. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486
14. Prescrire Rédaction. Pour mieux soigner des médicaments à écarter: bilan 2021. *Diabétologie - nutrition. Prescrire* 2021;40:934-5.