



# Spelen SGLT2-inhibitoren (gliflozinen) een rol in de primaire of secundaire preventie van cardiovasculaire of renale gebeurtenissen bij patiënten met type 2-diabetes?

### Referentie

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

### Duiding

Michel Vanhaeverbeek, Laboratoire de Médecine Factuelle, Faculté de Médecine, ULB

Sinds 2015 heeft Minerva maar liefst 9 duidingen van studies over gliflozinen gepubliceerd. In 2015 beoordeelden we de risico-batenverhouding van het hypoglykemiërende effect van gliflozinen bij type 2-diabetes als ongunstig (1,2). Tussen 2016 en 2018 lag de voornaamste focus van onderzoek op de mogelijke cardiovasculaire en renale voordelen van gliflozinen (3). Ook dat aspect nam Minerva onder de loep (4,5). In 2019 geven de beschikbare gegevens aan dat gliflozine kan worden voorgeschreven bij patiënten met diabetes of prediabetes en met klinische tekenen van een cardiovasculaire of renale aandoening of met meerdere risicofactoren (6).

De hier geanalyseerde systematische review met meta-analyse bracht de gegevens van 34 322 patiënten met type 2-diabetes samen uit drie grote gerandomiseerde studies over de cardiovasculaire veiligheid van gliflozinen (7). De gegevens zijn afkomstig uit de studies zelf, maar ook uit 6 secundaire analyses: 60,2% van de patiënten (n=20 650) had klinische tekenen van atheromatose en 39,8% (n=13 672) had meerdere risicofactoren; 11,3% leed aan hartfalen en 14,9% had een GFR <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Het doel was om de gegevens met betrekking tot cardiovasculaire uitkomsten van SGLT-2-inhibitoren van alle grootschalige placebogecontroleerde studies te poolen om meer betrouwbare schattingen te bekomen van de specifieke werkzaamheid en veiligheid van het geneesmiddel, zowel globaal als in relevante subgroepen. Alle studies die werden geanalyseerd met behulp van de Cochrane kwaliteitscriteria vertoonden een laag risico van bias. De heterogeniteit werd berekend aan de hand van de Cochrane Q-test en de I<sup>2</sup>-test van Higgins en Thompsons. Als er tussen de uitkomstmaten geen statistische heterogeniteit kon worden aangetoond, werd het fixed effects model gebruikt. In het andere geval gebruikte men een random effects model. De berekeningen gebeurden op geaggregeerde gegevens en niet op individuele gegevens.

De resultaten tonen aan dat SGLT-2-inhibitoren leidden tot een vermindering van

- majeure ongewenste cardiovasculaire gebeurtenissen met 11% (HR van 0,89 met 95% BI van 0,83 tot 0,96; p=0,0014); de winst werd alleen waargenomen bij patiënten met atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen (HR van 0,86 met 95% BI van 0,80 tot 0,93) maar niet bij patiënten zonder atherosclerotische ziekte (HR van 1,00 met 95% BI van 0,87 tot 1,16; p voor interactie=0,0501)
- cardiovasculair overlijden of hospitalisatie voor hartfalen met 23% (HR 0,77 met 95% BI van 0,71 tot 0,84; p<0,0001); vergelijkbare winst bij patiënten met en zonder atherosclerotische hart- en vaatziekte en met en zonder een voorgeschiedenis van hartfalen
- nierziekteprogressie (verergering van nefropathie - waaronder microalbuminurie -, terminale nierinsufficiëntie, mortaliteit door nierfalen) met 45% (HR van 0,55 met 95% BI van 0,48 tot 0,64; p<0,0001); vergelijkbare winst bij mensen met en zonder atherosclerotische hart- en vaatziekte; voor dit samengesteld renaal eindpunt wordt, na stratificatie in 3 groepen voor GFR, het maximale effect waargenomen voor de groep met de beste voorafgaandelijke nierfunctie (GFR ≥90ml/min/m<sup>2</sup>) (HR van 0,44 met 95% BI van 0,32 tot 0,59), met een significante trend voor de vergelijking tussen de drie groepen.

Met betrekking tot de veiligheid van gliflozinen melden de auteurs een significante heterogeniteit tussen de studies inzake fracturen en amputaties (I<sup>2</sup> van respectievelijk 78,2% en 79,1%). Daardoor zijn de gegevens moeilijk interpreteerbaar. Diabetische ketoacidose komt significant frequenter voor in de behandelde groep, maar de incidentie ervan is laag (HR van 2,20 met 95% BI van 1,25 tot 3,87; p=0,0060; <1/1000 patiëntjaren).

De auteurs verklaren geen financiering voor deze studie te hebben ontvangen. Toch zijn er heel wat belangenconflicten.

Op basis van deze resultaten besluiten de auteurs dat gliflozine kan worden overwogen bij patiënten met type 2-diabetes, ongeacht of ze klinische tekenen van atheromatose vertonen of een voorgeschiedenis van hartdecompensatie hebben.

Dit besluit moet echter genuanceerd worden:

- het werkingsmechanisme van gliflozinen is dubbel: enerzijds bevorderen ze de osmotische diurese, via glucosurie en natriurese, waardoor de preload en afterload verbeteren (8); anderzijds verhogen ze de natriumchlorideconcentratie in de macula densa van de niertubuli, met directe effecten op de glomerulaire filtratie (9). De waargenomen positieve effecten zijn vanuit fysiopathologisch oogpunt goed te verklaren. Deze effecten kunnen ook onafhankelijk zijn van de hyperglykemie bij diabetes, zoals werd aangetoond voor dapagliflozine (10,11). De werkelijke plaats van gliflozinen kan bijgevolg alleen worden bepaald door ze in gerichte studies zorgvuldig te vergelijken met andere farmacologische groepen met dezelfde werking (diuretica, ACE-remmers en sartanen, renineantagonisten, enzovoort).
- het besluit van de auteurs (en de titel van het artikel) lijkt te pleiten voor het voorschrijven van gliflozinen in wat hier primaire preventie wordt genoemd; dat is echter niet verdedigbaar. Immers, 100% van de patiënten in de eerste studie vertoonden klinische tekenen, de gemiddelde of mediane duur van diabetes bedroeg 13,5 jaar en 11 jaar in de andere twee studies. Het gaat hier dus uiteraard over secundaire of tertiaire preventie (hetgeen de auteurs impliciet erkennen in de beschrijving van de beperkingen van hun studie).
- deze methodologisch goed uitgevoerde meta-analyse beperkt zich tot de bewijswaarde van een meta-analyse, met gegevens afkomstig uit studies die sterk verschillen in het aantal gerekruteerde patiënten, met of zonder klinische tekenen van atheromatose. De hier uitgevoerde secundaire stratificatie verlaagt bovendien verder het niveau van bewijs: ten slotte wijzen de auteurs op een klasse-effect, wat niet zo evident aangezien ze elke studie apart bekijken.

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

Volgens de meest recente richtlijnen van de American Diabetes Association (ADA) is de plaats van gliflozinen tweeledig: enerzijds hypoglykemiërend en anderzijds cardiorenaal protectief (12). De American Heart Association daarentegen pleit voor opname van gliflozinen in de vroege behandeling van diabetesnefropathie bij hoogrisicopatiënten (13). Het BCFI rapporteerde in 2020 een gunstig effect van bepaalde gliflozinen bij hart- of nierfalen, zowel bij diabetespatiënten als bij niet-diabetespatiënten (14). In december 2020 wees Revue Prescrire nog steeds op de vele ongewenste effecten van gliflozinen (15).

## **Besluit**

Deze systematische review met meta-analyses van goede methodologische kwaliteit toont bij patiënten met type 2-diabetes aan dat de voordelen van gliflozinen (SGLT2-inhibitoren) op vlak van majeure atherosclerotische cardiovasculaire gebeurtenissen alleen van toepassing zijn op patiënten met een vastgestelde atherosclerotische cardiovasculaire aandoening. Gliflozinen leveren wel meer winst op in het verminderen van het aantal hospitalisaties voor hartfalen en op de progressie van de nierziekte, ongeacht het bestaan van een atherosclerotische cardiovasculaire ziekte of een voorgeschiedenis van hartfalen.

### **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, 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. Cheng J, Colucci V, Kalus J, Spinler S. Focused updates: SGLT2 inhibitors in patients with heart failure and/or chronic kidney disease. *Ann Pharmacother* 2021;55:252-60. DOI: 10.1177/1060028020934001
4. Richard T. Canagliflozine: welk effect op cardiovasculaire en renale gebeurtenissen bij patiënten met type 2-diabetes? *Minerva* bondig 15/09/2018.
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. 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. *Eur Heart J* 2020;41:255-323. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486
7. 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
8. Verma S, McMurray JJ. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia* 2018;61:2108-117. DOI: 10.1007/s00125-018-4670-7
9. Anders HJ, Davis JM, Thurau K. Nephron protection in diabetic kidney disease. *N Engl J Med* 2016;375:2096-8. DOI: 10.1056/NEJMcibr1608564
10. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303
11. Heerspink HJ, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436-46. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816
12. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes - 2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl 1):S111-S124. DOI: 10.2337/dc21-S009
13. Rangaswami J, Bhalla V, de Boer IH, et al. Cardiorenal protection with the newer antidiabetic agents in patients with diabetes and chronic kidney disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2020;142:e265-e286. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000920
14. Gliflozine. *Becomentarieerd geneesmiddelenrepertorium*. BCFI juni 2021. Url : <https://www.bcfi.be/nl/search/repertorium/gliflozine>, geraadpleegd op 9/06/2021.
15. Prescrire Rédaction. Pour mieux soigner des médicaments à écarter: bilan 2021. *Diabétologie - nutrition. Rev Prescrire* 2021;40:934-5.