

Type 2-diabetes: daling van de cardiovasculaire mortaliteit en van diabetische nefropathie met empagliflozine en liraglutide

Samenvatting

Twee recente studies (EMPA-REG met **empagliflozine** en LEADER met **liraglutide**) tonen een vermindering van de **cardiovasculaire mortaliteit** en van verslechtering van **diabetische nefropathie** bij diabetici met een cardiovasculaire aandoening of meerdere cardiovasculaire risicofactoren. Er werd echter geen effect gezien op het risico van myocardinfarct en niet-fatale cerebrovasculaire accidenten. Hoewel deze resultaten bemoedigend zijn, moet men er de aandacht op vestigen dat deze studies waren opgezet om de cardiovasculaire veiligheid van deze antidiabetica te evalueren, en dat een eventuele winst op de vasculaire langetermijncomplicaties van diabetes niet aangetoond is. Op dit ogenblik blijft **metformine** het eerstekeuzemiddel bij de aanpak van type 2-diabetes.

Type 2-diabetes is een majeure risicofactor voor macrovasculaire complicaties (myocardinfarct, cerebrovasculair accident) en microvasculaire aandoeningen (retinopathie, nefropathie). Strikte controle van de glykemie door insuline, metformine, hypoglykemiërende sulfamiden of glitazonen vermindert het risico van bepaalde microvasculaire complicaties. Wat betreft de macrovasculaire complicaties is het effect van een optimale glykemiecontrole minder duidelijk en tot voor kort was er alleen met metformine een gunstig effect gevonden. Er is een sterke interesse voor het eventuele effect van meer recente antidiabetica op de langetermijncomplicaties van diabetes. Dit artikel geeft een kort overzicht van de resultaten van twee studies (EMPA-REG en LEADER) die de cardiovasculaire veiligheid onderzochten van respectievelijk de gliflozine empagliflozine en de GLP-1-analoog liraglutide.

Resultaten

EMPA-REG-studie

De EMPA-REG-studie is een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie die over een periode van 3,1 jaar de cardiovasculaire effecten van empagliflozine, een antidiabeticum van de klasse van de gliflozinen (syn. SGLT-2-inhibitoren) evalueerde bij 7.000 type 2-diabetici met een cardiovasculaire aandoening of meerdere cardiovasculaire risicofactoren. Deze studie werd reeds besproken in de [Folia van november 2015](#). Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarcten en niet-fatale cerebrovasculaire accidenten. De resultaten tonen een vermindering van het primaire eindpunt met empagliflozine (10,5 %) ten opzichte van placebo (12,1 %), vooral te wijten aan een vermindering van de cardiovasculaire mortaliteit. Er was geen vermindering van het aantal myocardinfarcten en

niet-fatale cerebrovasculaire accidenten. De resultaten wijzen ook op een vermindering van de totale mortaliteit en hospitalisaties voor hartfalen.

In een tweede fase evalueerden de onderzoekers de effecten van empagliflozine op de microvasculaire complicaties van diabetes (samengesteld eindpunt van retinopathie en nefropathie). De recent verschenen resultaten wijzen op een vermindering van het samengestelde eindpunt met empagliflozine; deze vermindering is enkel te wijten aan het effect op het renale eindpunt. De patiënten onder empagliflozine hadden een geringer risico van verslechtering van de nefropathie (geëvalueerd door het optreden van macroalbuminurie, verdubbeling van de creatininemie, starten van nierdialyse of renale mortaliteit) ten opzichte van placebo (12,7% versus 18,8%), maar er was geen verschil tussen de groepen wat betreft de incidentie van albuminurie.

LEADER-studie

De LEADER-studie is een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie die over een periode van 3,8 jaar de cardiovasculaire effecten van liraglutide, een antidiabeticum van de klasse van de incretinomimetica (syn. GLP-1-analogen), evalueerde bij 9.340 diabetici met een cardiovasculaire aandoening of meerdere cardiovasculaire risicofactoren. Zoals in de EMPA-REG-studie was het primaire eindpunt een samengesteld eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, niet-fatale myocardinfarcten en niet-fatale cerebrovasculaire accidenten. De resultaten zijn nogal vergelijkbaar met de resultaten van de EMPA-REG-studie en tonen een statistisch significante vermindering van het primaire eindpunt met liraglutide (13%) ten opzichte van placebo (14,9%); deze vermindering is vooral te wijten aan een vermindering van de cardiovasculaire mortaliteit. Er was geen vermindering van het aantal myocardinfarcten en niet-fatale cerebrovasculaire accidenten. In tegenstelling tot de EMPA-REG-studie was er met het antidiabeticum geen vermindering van het risico van hospitalisatie omwille van hartfalen.

De onderzoekers evalueerden eveneens het effect van liraglutide op de microvasculaire complicaties van diabetes (samengesteld eindpunt van retinopathie en nefropathie). De resultaten wijzen op een vermindering van de microvasculaire complicaties met liraglutide; deze vermindering is enkel het gevolg van het effect op het renale eindpunt. Bij de patiënten die liraglutide kregen, was er een geringer risico van verslechtering van de nefropathie (geëvalueerd door het optreden van macroalbuminurie, verdubbeling van de creatininemie, starten van nierdialyse of renale mortaliteit) ten opzichte van placebo (7,6 % versus 8,9 %). Daarentegen was er een (niet-significante) verhoging van de incidentie van de retinopathie in de groep die liraglutide kreeg.

Discussie

- De EMPA-REG- en LEADER-studies waren opgezet om de cardiovasculaire veiligheid van empagliflozine en liraglutide bij diabetici met een hoger cardiovasculair risico dan in de gemiddelde diabetische populatie te evalueren. Een eventuele winst op de cardiovasculaire langetermijncomplicaties van diabetes is echter niet duidelijk aangetoond, en deze resultaten mogen ook niet geëxtrapoleerd worden naar de gehele diabetische populatie.
- De resultaten van deze twee studies vertonen bepaalde gelijkenissen, vooral wat betreft hun eindpunten en de resultaten inzake cardiovasculaire mortaliteit en progressie van nefropathie. Een vermindering van de cardiovasculaire mortaliteit werd gezien, zowel met empagliflozine in de EMPA-REG-studie als met liraglutide in de LEADER-studie, maar geen van deze studies toonde een gunstig effect wat betreft het risico van myocardinfarct of niet-fatale cerebrovasculaire accidenten.
- Het mechanisme verantwoordelijk voor de cardiovasculaire winst is niet goed bekend en is waarschijnlijk verschillend voor beide moleculen. In de EMPA-REG-studie zou het gunstig effect van empagliflozine kunnen te wijten zijn aan zijn diuretisch effect, wat het vlugger optreden van een cardiovasculaire winst en het gunstig effect van empagliflozine op het risico van hospitalisatie omwille van hartfalen zou kunnen verklaren.
- Deze gunstige effecten werden bekomen in placebogecontroleerde studies en er zijn geen direct vergelijkende studies met andere antidiabetica.
- Vroeger uitgevoerde cardiovasculaire veiligheidsstudies met andere antidiabetica die inwerken op het

incretinesysteem (SAVOR-TIMI53-studie met saxagliptine, EXAMINE-studie met alogliptine, TECOS-studie met stiagliptine, ELIXA-studie met lixisenatide) toonden een neutraal cardiovasculair veiligheidsprofiel van deze geneesmiddelen en toonden geen cardiovasculaire winst, in tegenstelling tot wat gezien werd met liraglutide in de LEADER-studie. Deze verschillen zouden onder andere kunnen verklaard worden door de heterogeniteit van de geïnccludeerde patiënten in deze verschillende studies.

Aanbevelingen voor de praktijk

Metformine is het eerstekeuze-antidiabeticum bij de aanpak van type 2-diabetes. Wanneer metformine onvoldoende doeltreffend is, maken de GLP-1-analogen en de gliflozinen deel uit van de te overwegen therapeutische opties (vooral bij patiënten met belangrijk risico van hypoglykemie), en de recente gegevens van de EMPA-REG en LEADER-studies zijn geruststellend wat betreft hun cardiovasculaire veiligheid bij patiënten met verhoogd cardiovasculair risico. Een eventuele winst van deze antidiabetica op vasculaire langetermijncomplicaties van diabetes is echter niet duidelijk aangetoond.

Referenties

Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323-34 (doi: [10.1056/NEJMoa1515920](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515920))

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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827))

Ingelfinger JR en Rosen CJ. Cardiac and renovascular complications in type 2 diabetes. Is there hope? *N Engl J Med* 2016;375:380-2 (doi: [10.1056/NEJMe1607413](https://doi.org/10.1056/NEJMe1607413))

B. Zinman, C. Wanner, J. Lachin et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117-2128 (doi: [10.1056/NEJMoa1504720](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720))