

Folia Pharmacotherapeutica december 2019

Goed om te weten

REWIND-studie: cardiovasculair voordeel met dulaglutide in een populatie van type 2-diabetespatiënten met hoog cardiovasculair risico, representatief voor de eerste lijn

De REWIND-studie onderzocht de wekelijkse toediening van dulaglutide, een GLP-1-analoog, ten opzichte van placebo bij een populatie van diabetespatiënten met relatief goed gecontroleerde diabetes en met hoog cardiovasculair risico, hetzij door de aanwezigheid van cardiovasculaire antecedenten (secundaire preventie), hetzij door de aanwezigheid van ≥ 2 cardiovasculaire risicofactoren. De mediane duur van follow-up bedroeg 5,4 jaar. Het primaire eindpunt van de REWIND-studie was een combinatie van cardiovasculaire mortaliteit, infarcten en niet-fatale CVA, en is in grote lijnen identiek aan het eindpunt in de studies met de andere GLP-1-analogen. De resultaten tonen een significant voordeel van dulaglutide op dit primaire eindpunt (Hazard Ratio (HR) = 0,88, met 95% BI van 0,79 tot 0,99; $p = 0,026$). In absolute waarde blijft de risicoreductie bescheiden (absolute risicoreductie of ARR = 1,4%), met een *Number Needed to Treat* (NNT) van 71: ongeveer 71 patiënten moesten 5,4 jaar behandeld worden om een van de volgende events te voorkomen: cardiovasculair overlijden, niet-fataal infarct of niet fataal CVA.



- De andere studies met injecteerbare GLP-1-analogen zijn: lixisenatide in ELIXA, liraglutide in LEADER, semaglutide in SUSTAIN, exenatide wekelijks in EXSCEL, abiglutide in HARMONY [zie Folia mei 2019].
- De glykemieregeling (HbA1c) van de patiënten in de REWIND-studie op het moment van hun inclusie gemiddeld 7,3% bedroeg, wat aanzienlijk beter is dan in de LEADER- en HARMONY-studies, waar die 8,7% bedroeg. Dit roept enerzijds de vraag op naar de motivatie voor het voorschrijven van een extra hypoglykemiërend middel bij deze patiënten en, anderzijds naar het mechanisme van het aangetoonde voordeel (is het door de betere glykemieregeling of is het een effect van het geneesmiddel onafhankelijk van de daling van de glykemie?).
- In de REWIND studie bedroeg de incidentie van het primaire eindpunt 12% in de dulaglutidegroep en 13,4% in de placebogroep. Dit betekent een absolute risicoreductie van 1,4% voor een mediane studieduur van 5,4 jaar, wat overeenkomt met een NNT van 71,4. Ter vergelijking: in de LEADER-studie (waar 2/3 van de patiënten een cardiovasculair antecedent had) bedroeg de NNT voor datzelfde primaire eindpunt 52,6, voor een mediane follow-up van 3,8 jaar; in de HARMONY-studie (waar alle patiënten een cardiovasculair antecedent hadden) bedroeg de NNT 50 voor een mediane follow-up van 1,6 jaar. Een hoger basisrisico vertaalt zich in een grotere kans op winst.

De REWIND-studie toont een aantal interessante bijzonderheden vergeleken met de eerder gepubliceerde cardiovasculaire veiligheidsstudies met andere GLP-1-analogen. Deze bijzonderheden bieden ook een antwoord op een aantal bedenkingen geformuleerd in de Folia van mei 2019.

- Het gaat hier om een gerandomiseerde studie waarin de superioriteit van dulaglutide ten opzichte van placebo werd onderzocht (en niet om een “non-inferioriteitsstudie”).
- De populatie in de REWIND-studie is representatief voor de eerste lijn (twee derde patiënten in primaire preventie en een derde in secundaire preventie).
- Subgroepanalyse suggereert een daling van het cardiovasculaire risico, zowel in secundaire preventie als in primaire preventie, met een relatief voordeel dat in beide groepen van dezelfde grootte-orde is. Hierin ligt een verschil met de resultaten van andere veiligheidsstudies met de GLP-1-analogen, in het bijzonder LEADER, evenals met de resultaten van een meta-analyse [zie Folia mei 2019].
- De duur van de follow-up is veel langer dan in de andere cardiovasculaire veiligheidsstudies. De REWIND-studie bevestigt voor dulaglutide een voordeel op langere termijn (cardiovasculair voordeel, maar ook op de regeling van de glykemie, het gewicht en de bloeddruk), en toont tezelfdertijd een gunstig veiligheidsprofiel (geen significant verschil wat betreft de ernstige ongewenste effecten).

Het BCFI is van mening dat de REWIND-studie, met een langere follow-up-periode, een aantal interessante nieuwe elementen met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid van dulaglutide opleveren: ze toont, op de tot nu toe meest overtuigende wijze, een cardiovasculair voordeel bij een populatie diabetespatiënten die representatief is voor de eerste lijn. Hiermee voegt dulaglutide zich bij de twee andere GLP-1-analogen waarmee op een valide manier een cardiovasculair voordeel in studies werd gezien: liraglutide en albiglutide [zie Folia mei 2019]. Dit voordeel blijft evenwel bescheiden in absolute winst.

Algemene bronnen

- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 121–30.

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.