

Folia Pharmacotherapeutica december 2020

Goed om te weten

## **CAROLINA-studie: geen verschil in cardiovasculair risico tussen glimepiride, een hypoglykemiërend sulfamide, en linagliptine**

Sinds de UGPDS-studie in de jaren 1960 is er debat over de cardiovasculaire veiligheid van hypoglykemiërende sulfamiden in de behandeling van type 2-diabetes. Een aantal recentere studies zijn geruststellend [zie Folia september 2017], maar vergelijking met nieuwere antidiabetica in gerandomiseerd onderzoek ontbreekt.

De CAROLINA-studie<sup>1</sup> is een gerandomiseerde gecontroleerde studie (RCT) die is opgezet om de non-inferioriteit aan te tonen van linagliptine (een DPP4-remmer of gliptine) voor majeure cardiovasculaire eindpunten ten opzichte van glimepiride (een hypoglykemiërend sulfamide) bij type 2-diabetespatiënten met hoog cardiovasculair risico.

De duur van *follow-up* bedroeg iets meer dan 6 jaar. In beide groepen nam meer dan 80% reeds metformine. Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt op basis van volgende majeure cardiovasculaire events: sterfte door cardiovasculaire oorzaken, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal cerebrovasculair accident. De studie toont aan dat linagliptine voor dit eindpunt niet inferieur is aan glimepiride, maar niet dat linagliptine superieur is. Men kan dus besluiten dat er geen verschil is tussen linagliptine en glimepiride wat betreft het cardiovasculaire risico bij type 2-diabetespatiënten met een hoog cardiovasculair risico. Het risico van stopzetting wegens ongewenste effecten was in beide groepen gelijk, maar het aantal hypoglykemieën lag bij hoge doses glimepiride wel significant hoger.

Twee aandachtspunten in verband met de CAROLINA-studie:

- Er bestaan zeer weinig direct vergelijkende gegevens, op klinische eindpunten, tussen de verschillende orale behandelingsopties die kunnen worden aangeboden wanneer metformine niet meer voldoende is (hypoglykemiërende sulfamiden, gliptinen, glitazonen of gliflozinen, te kiezen in functie van de eigenschappen van de patiënt en de ongewenste effecten van elk middel). In die zin is de CAROLINA-studie interessant, omdat ze een directe vergelijking maakt tussen twee dergelijke orale middelen, op een relevant klinisch eindpunt, bij patiënten van wie meer dan 80% reeds metformine gebruikt, een situatie die overeenkomt met de dagelijkse klinische praktijk.
- In de CARMELINA-studie<sup>2</sup> (cardiovasculaire veiligheidsstudie waarin linagliptine vergeleken werd met placebo) bleek linagliptine een neutraal effect te hebben op het cardiovasculaire risico. Dit is ook het geval in drie andere studies met gliptinen. Het feit dat linagliptine niet-inferieur is aan glimepiride op het risico van cardiovasculaire events in de CAROLINA-studie, suggereert volgens sommigen een neutraal effect van glimepiride op het cardiovasculaire risico<sup>3,4,5</sup>.

**Het BCFI is van oordeel dat** de CAROLINA-studie de volgende informatie geeft: bij diabetespatiënten met een hoog cardiovasculair risico, wanneer metformine alleen niet meer voldoende is, lijkt de cardiovasculaire veiligheid van glimepiride en linagliptine vergelijkbaar te zijn. Hiermee worden de geruststellende gegevens over de cardiovasculaire veiligheid van hypoglykemiërende sulfamiden versterkt [zie Folia september 2017]. Meer algemeen, bij de behandeling van type 2-diabetes en wanneer metformine niet langer voldoende is, blijven hypoglykemiërende sulfamiden bij bepaalde patiënten, zelfs met een hoog cardiovasculair risico, een alternatief met een mogelijk gunstig microvasculair effect (UKPDS-studies) en een lage kostprijs. Het risico van hypoglykemie, indien gebruikt bij kwetsbare patiënten, is echter een belangrijk nadeel.

### **Bronnen**

1 Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes : The CAROLINA Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;322(12):1155-1166.

2 Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. JAMA. 2019;321(1):69-79.

3 Wexler DJ. Sulfonylureas and Cardiovascular Safety - The Final Verdict? JAMA 2019;322(12):1147-1149.

doi:10.1001/jama.2019.14533

4 Riddle MC. A Verdict for Glimepiride : Effective and Not Guilty of Cardiovascular Harm. Diabetes Care 2019;42:2161–2163.

<https://doi.org/10.2337/dci19-0034>

5 Brett AS. Sulfonylureas for Patients with Type 2 Diabetes: Still an Option. NEJM Journal Watch 2020, Jan 16.

<https://www.jwatch.org/na50710/2020/01/16/sulfonylureas-patients-with-type-2-diabetes-still-option>

### 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.