

Behandeling van type 2-diabetes: epidemiologische gegevens over gliflozinen

We beschrijven hier de resultaten van 2 retrospectieve cohortstudies bij patiënten met type 2-diabetes waarin gliflozinen vergeleken werden met oudere antidiabetica (hypoglykemiërende sulfamiden en metformine).

- In een populatie met verschillende graden van cardiovasculair risico had het gebruik van een **gliflozine als startbehandeling** geen voordelen op het vlak van cardiovasculaire complicaties ten opzichte van metformine als startbehandeling. Wel daalde het gecombineerd eindpunt van aantal ziekenhuisopnames wegens hartfalen en totale sterfte.
- In een geselecteerde (nagenoeg uitsluitend mannelijke) populatie die al metformine kreeg, was de totale mortaliteit bij **toevoegen van een gliflozine (add-on)** lager dan bij toevoegen van een hypoglykemiërend sulfamide.

Hoewel de resultaten van deze studies voorzichtig geïnterpreteerd moeten worden, lijken ze te bevestigen dat gliflozinen bepaalde voordelen hebben, vooral wat het risico op hartfalen betreft. Er zijn meer gerandomiseerde, gecontroleerde studies nodig om de behandelingskeuzes bij type 2-diabetes zo goed mogelijk te ondersteunen.

Inleiding

Gliptines, GLP-1-analogen en gliflozinen zijn nieuwe klassen van antidiabetica die de laatste jaren op de markt gekomen zijn. Er zijn tal van gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies gepubliceerd, maar vergelijkende studies met oudere antidiabetica blijven uitzonderlijk (zie Folia van december 2020). Daarom leek het ons interessant om de resultaten te bespreken van enkele observationele studies naar de effecten van verschillende behandelingen voor type 2-diabetes op harde eindpunten en in *real life* omstandigheden. Hoewel de resultaten van deze studies voorzichtig geïnterpreteerd moeten worden, kunnen ze soms bepaalde trends aantonen.

Vergelijking van de werkzaamheid van gliflozinen en metformine als startbehandeling

Kernboodschap

In een populatie van patiënten met type 2-diabetes met verschillende graden van cardiovasculair of renaal risico, leidde starten van de behandeling met een gliflozine in vergelijking met metformine:

- niet tot een lager gecombineerd risico op myocardinfarct, CVA en overlijden;
- wel tot een lager gecombineerd risico op ziekenhuisopname wegens hartfalen en overlijden.

Waarom is deze studie belangrijk?

Volgens bepaalde aanbevelingen (ADA, NHG) vormen gliflozinen (of soms GLP1-analogen) nu de eerste keuze (vóór metformine) als startbehandeling bij de medicamenteuze aanpak van type 2-diabetes bij patiënten met een zeer hoog risico op cardiale of nefrologische complicaties van diabetes (zie “+ meer info”). Het risico van complicaties is zeer hoog in het geval van antecedenten van (of meerdere risicofactoren voor) cardiovasculaire ischemie of in aanwezigheid van nierlijden of hartfalen. Aangezien er geen gerandomiseerde studies beschikbaar zijn, lijkt een vergelijkende analyse van die twee behandelingsopties in *real life* hoogst wenselijk.



- Sinds de update van hun *Standards of Medical Care in Diabetes* in 2022, stelt de *American Diabetes Association (ADA)* vanaf de diagnose van diabetes, en ongeacht de noodzaak voor glykemiecontrole (buiten de niet-medicamenteuze maatregelen), het volgende voor:
 - bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico (aanwezigheid van of hoog risico op een atherosclerotische cardiovasculaire ziekte): starten met een gliflozine* of een GLP1-analoog*;
 - bij patiënten met hartfalen: starten met een gliflozine*;
 - bij patiënten met diabetische nefropathie: bij voorkeur starten met een gliflozine*, of, in het geval van een intolerantie of contra-indicatie, met een GLP1-analoog*.
*(voor die moleculen met een bewezen voordeel in deze situatie)
- De NHG heeft zijn aanbevelingen (NHG-Standaarden) eind 2021 aangepast. De NHG stelt voor om vooraf het specifieke risico van de patiënten te bepalen. Bij patiënten met antecedenten van cardiovasculaire ischemie, of met hartfalen of nierlijden, wordt als eerste behandeling na het falen van niet-medicamenteuze maatregelen (vóór metformine) een gliflozine voorgesteld (of, in geval van een contra-indicatie, een GLP1-analoog).
- Deze aanbevelingen zijn vooral gebaseerd op de resultaten van placebo-gecontroleerde studies waarin voor de gliflozinen een cardiovasculair en renaal voordeel werd aangetoond in geselecteerde populaties met een hoog cardiovasculair risico. Ze zijn niet gebaseerd op gerandomiseerde studies waarin gliflozinen vergeleken worden met andere behandelingsopties zoals metformine.

Opzet van de studie

- De klinische vraag luidt als volgt: is er bij patiënten met type 2-diabetes die nog geen medicamenteuze behandeling kregen een verschil in cardiovasculaire complicaties tussen patiënten die opgestart werden met een gliflozine en patiënten die opgestart werden met metformine?
- Het betrof een retrospectieve cohortstudie bij 25 839 patiënten.¹ De patiënten die in de studie opgenomen werden, waren volwassen patiënten met type 2-diabetes die als startbehandeling metformine (ongeveer 17 000) of een gliflozine (ongeveer 8 600) kregen. De gemiddelde follow-up was iets minder dan 1 jaar.



Gegevens afkomstig uit gegevensbanken van Amerikaanse ziekteverzekeringen, verzameld tussen april 2013 en maart 2020. De patiënten waren gemiddeld 60 jaar oud, 70% was Kaukasisch, 38% obees en 14% rookte. Een vierde van de patiënten had een cardiovasculair antecedent, 7% nierlijden en 6% hartfalen. Er zaten 51,5% mannen in het cohort. De gemiddelde HbA1c bedroeg 7,7% in de gliflozine-groep en 7,2% in de metformine-groep (na PS-matching).

- De primaire eindpunten waren:
 - Een gecombineerd eindpunt van ziekenhuisopnames wegens myocardinfarct of wegens ischemisch of hemorragisch CVA en overlijden door eender welke oorzaak.
 - Een gecombineerd eindpunt van ziekenhuisopnames wegens hartfalen en overlijden door eender welke oorzaak.
- Er werden ook eindpunten voor de veiligheid geanalyseerd: acute nierletsels, fracturen, genitale infecties, ernstige hypoglykemie, ernstige urineweginfecties, diabetische ketoacidose en amputaties van de onderste ledematen.

Resultaten

- Er was geen verschil in het gecombineerd eindpunt van cerebrovasculaire of coronaire morbiditeit en globale sterfte (HR = 0,96 met een 95%-BI van 0,77 tot 1,19).
- Wel was het gecombineerd eindpunt van ziekenhuisopnames wegens hartfalen en overlijden door eender welke oorzaak lager in de groep van patiënten die startten met een gliflozine dan in de groep van patiënten die startten met metformine (HR = 0,80 met een 95%-BI van 0,66 tot 0,97). In absolute waarde was het verschil tussen de groepen in de orde van 5 events per 1.000 patiëntjaren in het voordeel van de gliflozinen. De NNT bedraagt ongeveer 200, wat betekent dat ongeveer 200 patiënten gedurende 1 jaar met een gliflozine (in plaats van met metformine) moesten behandeld

worden om één ziekenhuisopname wegens hartfalen of een overlijden te voorkomen.

- Wat de veiligheid betreft, was het enige verschil tussen de groepen dat genitale infecties vaker voorkwamen met gliflozine.



- Het studieprotocol voorzag een subgroepanalyse volgens de aan- (n=6 768) of de afwezigheid (n=25 839) van cardiovasculaire antecedenten. Bij patiënten met cardiovasculaire antecedenten werd voor geen van beide primaire eindpunten een statistisch significante daling van het risico gevonden. De betrouwbaarheidsintervallen zijn echter groot als gevolg van het kleine aantal events. In de groep van patiënten met cardiovasculaire antecedenten bedroeg het verschil in incidentie van myocardinfarct/CVA/overlijden tussen de gliflozine-groep en de metformine-groep - 3,11 per 1 000 patiëntjaren (met een 95%-BI van -12,96 tot + 6,74) en het verschil in incidentie van hartfalen/overlijden - 4,37 per 1 000 patiëntjaren (met een 95%-BI van - 17,79 tot + 9,06).
- Wat het eindpunt genitale infecties betreft, was het risico hoger in de groep die startte met een gliflozine dan in de groep die startte met metformine (HR = 2,19 met een 95%-BI van 1,91 tot 2,51). In absolute waarde was het verschil tussen de groepen + 30,48 events per 1 000 patiëntjaren (95%-BI van + 24,72 tot + 36,23) met de gliflozinen ten opzichte van metformine. Dat komt overeen met een NNH van ongeveer 33 op 1 jaar.

Commentaar van het BCFI

- De studie onderzocht harde en klinisch relevante eindpunten, en evalueerde ook veiligheidscriteria, wat een sterk punt is.
- Gezien het epidemiologische karakter van deze studie is - ondanks een zorgvuldige analyse van meerdere mogelijke versturende factoren (*confounding factors*) -, het niet uit te sluiten dat het waargenomen verschil te verklaren is door resterende versturende factoren (bijvoorbeeld, waarom besloten artsen al dan niet een gliflozine als startbehandeling te geven?).
- De follow-up was erg kort (minder dan 1 jaar). In meer dan de helft van de gevallen werd de follow-up afgebroken omdat de behandeling stopgezet werd. Die stopzettingen zijn mogelijk te wijten aan een probleem van tolerantie, informatie die interessant geweest zou zijn voor de praktijk.
- Het ging om de analyse van voorschriften, en hieruit werd het reële gebruik van het geneesmiddel afgeleid.
- Het voordeel van de gliflozinen (in vergelijking met metformine) op de ziekenhuisopnames wegens hartfalen strookt met bepaalde resultaten van gerandomiseerde, gecontroleerde studies die met gliflozinen uitgevoerd werden (zie Folia van mei 2019 en Folia van februari 2021).
- We herinneren eraan dat gliflozinen in België momenteel niet terugbetaald worden als startbehandeling voor type 2-diabetes. Voor de terugbetalingscriteria van gliflozinen klikt u op de terugbetalingscategorie van elke specialiteit in het repertorium (zie GGR hoofdstuk 5.1.8.).

Vergelijking van de werkzaamheid van gliflozinen en hypoglykemiërende sulfamiden als *add-on* bij metformine

Kernboodschap

Een retrospectieve cohortstudie bij een geselecteerde populatie (vooral blanke mannen) die onvoldoende onder controle was met metformine (HbA1c 8,6%), suggereert dat de mortaliteit lager is bij patiënten die als *add-on* een gliflozine kregen dan bij patiënten die als *add-on* een hypoglykemiërend sulfamide kregen (daling van het relatieve risico met ongeveer 20%).

Waarom is deze studie belangrijk?

Er bestaat geen gerandomiseerde gecontroleerde studie naar wat de beste aanvullende behandeling (*add-on*) bij metformine is: een hypoglykemiërend sulfamide of een gliflozine.

Opzet van de studie

- De klinische vraag luidt als volgt: wat is het risico van overlijden bij patiënten met type 2-diabetes

die metformine krijgen en bij wie als *add-on* een gliflozine gestart werd, vergeleken met een hypoglykemiërend sulfamide als *add-on*?

- Het gaat om een retrospectieve studie (oktober 2016 – februari 2020) in een cohort van Amerikaanse veteranen² met type 2-diabetes (95% mannen). De patiënten namen sinds minstens 3 maanden metformine en kregen een voorschrift voor een *add-on* met een gliflozine (n=23 870) of een hypoglykemiërend sulfamide (n=104 423).



- Drie vierde van de patiënten was blank en 1/5 was Afro-Amerikaans. Hun gemiddelde leeftijd was 64 jaar. Patiënten met ernstige of terminale nierinsufficiëntie werden uitgesloten.
- De kenmerken van de patiënten die een gliflozine kregen verschilden van die van de patiënten die een hypoglykemiërend sulfamide kregen. Algemeen genomen waren ze ouder (65 in plaats van 63,5 jaar), hadden ze meer cardiovasculaire antecedenten (38% versus 20%), meer hartfalen (11% versus 5%) en meer nierlijden (43,5% versus 40%). De cohorten werden gecorrigeerd voor die verschillen.

- De gemiddelde follow-up was 2,2 jaar. De patiënten werden gevolgd tot hun overlijden of tot het einde van de studie (eind januari 2021).
- Het primaire eindpunt was de tijd tot overlijden door om het even welke oorzaak.
- Er werd een analyse uitgevoerd van meerdere mogelijke versturende factoren (*confounding factors*) en er werd gecorrigeerd voor de variabelen tussen de 2 groepen.

Resultaten

- De mortaliteit was lager bij de patiënten bij wie bovenop metformine als *add-on* een gliflozine voorgeschreven werd dan bij de patiënten met een hypoglykemiërend sulfamide als *add-on* (HR = 0,81; 95% BI van 0,75 tot 0,87).
- In absolute cijfers waren er ongeveer 5 sterfgevallen per 1 000 patiëntjaren minder bij de patiënten die een gliflozine in plaats van een hypoglykemiërend sulfamide gestart waren (95%-BI van -7,16 tot -3,02). Het absolute verschil op 1 jaar is ongeveer -0,5%, wat overeenkomt met een NNT van 200. Dat betekent dat ongeveer 200 patiënten een gliflozine in plaats van een hypoglykemiërend sulfamide moesten starten als *add-on* om na 1 jaar 1 sterfgeval te voorkómen.
- Dat resultaat wordt niet beïnvloed door de leeftijd (> 65 jaar of ≤ 65 jaar), de aanwezigheid van een cardiovasculair antecedent, de mate van nierinsufficiëntie, de aan- of afwezigheid van albuminurie, de BMI van de patiënt of het gebruik van andere medicatie.

Commentaar van het BCFI

- De klinische vraag is relevant en het gekozen eindpunt is een hard eindpunt, wat positief is. Helaas werd de veiligheid van de twee behandelingen in deze studie niet beoordeeld.
- Gezien het epidemiologische karakter van deze studie is het - ondanks een zorgvuldige analyse van meerdere mogelijke versturende factoren (*confounding factors*) -, niet uit te sluiten dat het waargenomen verschil te verklaren is door resterende versturende factoren. We weten niet waarom de voorschrijvers de voorkeur gegeven hebben aan een van de twee *add-on* behandelingen die hier geëvalueerd werden.
 - Enerzijds stellen we vast dat, vóór correctie, de nieuwe gebruikers van een gliflozine over het algemeen ouder waren, met meer cardiovasculaire antecedenten, hartfalen en nierlijden.
 - Anderzijds werd bij de meeste (4 op de 5) patiënten een hypoglykemiërend sulfamide voorgeschreven, wat erop kan wijzen dat de voorschrijver rekening hield met de kosten voor de patiënt.³ In de Verenigde Staten, het land waar deze studie uitgevoerd werd, kosten gliflozinen voor de patiënt (*out-of-pocket*) immers tot 50 keer meer dan hypoglykemiërende sulfamiden.
 - Er werd bij de statistische analyse weliswaar gecorrigeerd voor meerdere van die parameters, maar het is mogelijk dat er geen rekening gehouden werd met andere, nog onbekende, versturende variabelen (*confounding factors*) die te maken kunnen hebben met de sociale situatie van de patiënt⁴.
- Dit resultaat kan niet geëxtrapoleerd worden naar alle patiënten met type 2-diabetes, het gaat over een voornamelijk blanke en mannelijke populatie.
- Het ging om de analyse van voorschriften, en hieruit werd het reële gebruik van het geneesmiddel

afgeleid.

- Het in deze studie gevonden voordeel op de mortaliteit bij patiënten bij wie als *add-on* een gliflozine in plaats van een hypoglykemiërend sulfamide gestart werd, lijkt te stroken met resultaten van gerandomiseerde, gecontroleerde studies met gliflozinen bij cardiovasculaire hoogrisicopopulaties (zie Folia van november 2015, augustus 2017, maart 2019, februari 2021 en december 2021). Anderzijds is in geen enkele gerandomiseerde, gecontroleerde studie aangetoond dat hypoglykemiërende sulfamiden de mortaliteit verlagen.

Conclusie

De 2 hier besproken studies bestuderen de plaats van gliflozinen als startbehandeling en als *add-on* bij type 2-diabetes. Ze laten op dit ogenblik echter niet toe om de aanbevelingen die een voorkeurspositie geven aan gliflozinen bij patiënten met een hoog cardiovasculair en/of renaal risico, te bevestigen of te weerleggen.

Er zijn gerandomiseerde, gecontroleerde studies nodig waarin verschillende behandelingsstappen onderling vergeleken worden op basis van klinisch relevante eindpunten in populaties van patiënten met type 2-diabetes met zowel een hoog als een laag cardiovasculair risico. In september 2022 verscheen de GRADE-studie, een RCT die 4 therapeutische klassen als *add-on* behandeling bij metformine vergeleek: we bespreken deze studie in een van de volgende Folia-nummers.

Bronnen

1 Shin H, Schneeweiss S, Glynn RJ, et al. Cardiovascular Outcomes in Patients Initiating First-Line Treatment of Type 2 Diabetes With Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Metformin : A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2022 Jul;175(7):927-937. doi: 10.7326/M21-4012. Epub 2022 May 24. PMID: 35605236.

2 Xie Y, Bowe B, Gibson AK, et al. Comparative Effectiveness of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors vs Sulfonylureas in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Intern Med.* 2021;181(8):1043-1053. doi:10.1001/jamainternmed.2021.2488.

3 Guduguntla V, Grant RW. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors vs Sulfonylureas: The Price of Prevention. *JAMA Intern Med.* 2021;181(8):1054. doi:10.1001/jamainternmed.2021.2487.

4 Al-Aly Z, Xie Y. Comparative Effectiveness of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors vs Sulfonylureas in Patients With Type 2 Diabetes-Reply. *JAMA Intern Med.* 2022 Jan 1;182(1):93-94. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.6334. PMID: 34724023.

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.