

Voor u gelezen

**Hebben GLP-1-analogen een renaal voordeel bij type 2-diabetes?**

**Chronische nierinsufficiëntie bij type 2-diabetes blijft een grote therapeutische uitdaging, ondanks de recente vooruitgang die werd geboekt met gliflozinen (SGLT2-inhibitoren) en finerenon. Kunnen GLP-1-agonisten ook een beschermend effect op de nieren hebben? Een grootschalige studie met semaglutide onderzocht het voor ons.**

**Waarom is deze studie belangrijk?**

Chronische nefropathie is een belangrijk gezondheidsprobleem bij patiënten met type 2-diabetes (T2D). Het beïnvloedt hun levenskwaliteit en hun levensverwachting.

Tot op heden is slechts voor drie klassen van geneesmiddelen een renaal voordeel aangetoond bij patiënten met T2D en chronische nierinsufficiëntie (CNI): inhibitoren van het renine-angiotensinesysteem (ACE-inhibitoren en sartanen) en, meer recent, bepaalde gliflozinen (canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine) en finerenon, een niet-steroïdale antagonist van de mineralocorticoïdreceptoren.

Tot nu toe werden de renoprotectieve effecten van de GLP-1-agonisten slechts indirect gesuggereerd door secundaire analyses van cardiovasculaire studies zoals SUSTAIN-6<sup>1</sup> (met semaglutide), LEADER<sup>2</sup> (met liraglutide) of REWIND<sup>3</sup> (met dulaglutide).

FLOW is daarmee de eerste studie die het renoprotectieve effect van een GLP-1-agonist, in dit geval semaglutide, rechtstreeks onderzocht bij patiënten met T2D en CNI met een hoog risico. Het is een studie met een strikt opzet, gebaseerd op relevante klinische eindpunten.<sup>4</sup>

**Opzet van de studie**

- Multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde placebogecontroleerde studie, gesponsord door het bedrijf dat semaglutide commercialiseert.
- Populatie: 3533 patiënten met T2D en CNI met een hoog risico op progressie en complicaties, gemiddelde BMI van 32 kg/m<sup>2</sup>
- Inclusiecriteria:
  - eGFR tussen 25 en 75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (eGFR uitgedrukt in ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, hierna verkort in ml/min).
  - Urinaire albumine/creatinine-ratio >300 mg/g en <5000 mg/g (indien eGFR ≥ 50 ml/min).
  - Urinaire albumine/creatinine-ratio >100 mg/g en <5000 mg/g (indien eGFR ≥ 25 ml/min en < 50 ml/min).
  - Behandeling met een inhibitor van het renine-angiotensinesysteem (RAS) in een maximale en stabiele dosis, als die wordt verdragen.
  - Gelijktijdige behandeling met een SGLT2-inhibitor of met finerenon was geen exclusie criterium.
  - Volgens de tabel met kenmerken van de geïnccludeerde patiënten gebruikte 35% een ACE-inhibitor, 60% een sartaan en 15,6% een SGLT2-inhibitor. Er waren waarschijnlijk geen patiënten die finerenon namen.<sup>5</sup>
- Interventie: semaglutide subcutaan 1 mg/week (n = 1767).
- Controle: placebo (n = 1766).
- Mediane duur van de follow-up: 3,4 jaar (studie voortijdig stopgezet na vooraf gespecificeerde tussentijdse analyse – zie verder).
- Primair eindpunt: ernstig renaal event, bestaande uit
  - terminale nierinsufficiëntie (dialyse, niertransplantatie of eGFR < 15 ml/min gedurende meer dan 28 dagen).
  - aanhoudende vermindering van de eGFR met ≥50% (28 dagen of langer).

- overlijden door renale/cardiovasculaire oorzaken.\*  
\*dit samengesteld primair eindpunt includeert cardiovasculaire sterfte, waardoor de specificiteit ervan als strikt renaal eindpunt afneemt.
- De jaarlijkse verslechtering van de eGFR, de majeure cardiovasculaire events (MACE) en de overlijdens om eender welke reden worden in die volgorde beoordeeld als confirmatieve secundaire eindpunten (zie +meer info).

De zogenoemde “confirmatieve” secundaire eindpunten worden geëvalueerd volgens een vooraf vastgelegde hiërarchische volgorde, doorgaans nadat de statistische significantie van het primair eindpunt is aangetoond. Deze aanpak maakt het mogelijk meerdere hypothesen te toetsen terwijl het globale risico op vals-positieve resultaten (type I-fout) onder controle wordt gehouden. Concreet worden de eindpunten geanalyseerd in een vooraf bepaalde volgorde: zolang een eindpunt statistische significantie bereikt, kan de toetsing van het volgende eindpunt “confirmatief” worden geïnterpreteerd. Is een eindpunt echter niet statistisch significant, dan wordt de hiërarchische analyse stopgezet: de daaropvolgende eindpunten kunnen nog wel worden geanalyseerd, maar hun resultaten moeten als “exploratief” worden beschouwd en hebben geen bewijskracht.

## Resultaten in het kort

- **Primair eindpunt:**
  - Aantal eerste events: 331 met semaglutide (5,8 per 100 persoonsjaren) tegenover 410 met placebo (7,5 per 100 persoonsjaren).
  - Hazard ratio (HR): 0,76 (IC 95%: 0,66–0,88 ;  $p = 0,0003$ ).
  - NNT (Number Needed to Treat) over 3 jaar: 20 (95% BI 14–40).
  - De resultaten blijven consistent bij de vooraf gespecificeerde subgroepen, ongeacht leeftijd, geslacht, BMI, de duur van de diabetes, de ernst van de nefropathie en de aanwezigheid van cardiovasculaire antecedenten of hartfalen.
  - Wanneer voor het primair eindpunt cardiovasculaire sterfte wordt uitgesloten, blijft de analyse van enkel de renale component in het voordeel van semaglutide (HR 0,79; 95% BI 0,66–0,94; geen  $p$ -waarde).
- **Confirmatieve secundaire eindpunten** (in hiërarchische volgorde):
  - Jaarlijkse verslechtering van de eGFR (geeft aan hoe snel de glomerulaire filtratiesnelheid afneemt): verschil van meer dan 1,16 ml/min tussen de groepen, in het voordeel van semaglutide ( $p < 0,001$ ).
  - Majeure cardiovasculaire events (MACE): HR = 0,82 (95% BI 0,68 tot 0,98). De NNT (3 jaar) is 45 (95% BI 23 tot 623).
  - Sterfte om eender welke reden: HR = 0,80 (95% BI 0,67 tot 0,95). De NNT (3 jaar) is 39 (95% BI 21 tot 238).
- **Veiligheid:** over het geheel genomen was het aantal ernstige ongewenste events lager met semaglutide (49,6%) dan met placebo (53,8%) (het verschil betreft voornamelijk infecties, die frequenter voorkwamen in de placebogroep). Daarentegen traden in de semaglutide groep frequenter ernstige oculaire ongewenste effecten op: 3% met semaglutide versus 1,7% met placebo (geen statistische toetsing). Diabetische retinopathie was in beide groepen echter vergelijkbaar (ongeveer 22,5%).

## Beperkingen van de studie

- **Vervroegde stopzetting wegens voordeel:** de FLOW-studie werd **vroegtijdig stopgezet** vanwege een vroeg voordeel op het primaire eindpunt, wat kan leiden tot een overschatting van de grootte van het voordeel.<sup>6</sup>
- **Zeer weinig patiënten (11%) hebben een eGFR < 30 ml/min** en ongeveer 7 patiënten op 10 hebben een eGFR tussen 30 en 59 ml/min en een albuminurie/creatininurie-ratio > 300 mg/g.
- **Oververtegenwoordiging van bepaalde populaties:** 70% van de geïnccludeerde patiënten is een man en 66% is blank, wat de generaliseerbaarheid van de resultaten beperkt.

## Commentaar van het BCFI

- Deze gesponsorde, grootschalige studie met klinisch relevante eindpunten is het eerste directe bewijs dat semaglutide een gunstig effect heeft op de progressie van diabetische nefropathie. De geïnccludeerde patiënten worden beschouwd als een groep met een hoog risico op progressie van de nierinsufficiëntie en een hoog risico op complicaties, gezien hun verminderde glomerulaire filtratiesnelheid (gemiddelde eGFR van 47 ml/min) en hun zeer hoge albuminurie (de mediane albuminurie/creatininurie-ratio is bijna 600 mg/g).
- Het samengesteld primair eindpunt includeert cardiovasculaire sterfte, waardoor de specificiteit ervan als strikt renaal

eindpunt afneemt. De resultaten op het primair eindpunt weerspiegelen dus eerder een algemeen cardio-renaal voordeel dan een louter renaal voordeel. De aanvullende analyse van de renale componenten van het primair eindpunt (dus zonder de cardiale sterfte), laat eveneens gunstige en consistente resultaten zien. Aangezien er echter geen statistische power voor deze analyse beschikbaar was, blijven deze resultaten exploratief.

- De resultaten op de confirmatieve secundaire eindpunten suggereren dat semaglutide ook een gunstig effect heeft op de totale mortaliteit en op majeure cardiovasculaire events. Deze evaluatie is belangrijk omdat de meeste patiënten met CNI een hoog of zelfs zeer hoog cardiovasculair risico hebben. Meerdere gerandomiseerde gecontroleerde grootschalige studies toonden reeds voor verschillende GLP-1-analogen een gunstig effect op majeure cardiovasculaire events bij patiënten met T2D. En toonden voor sommige daarvan ook een gunstig effect op de totale mortaliteit.<sup>1,2,3,7</sup>
- De in het protocol voorziene vroegtijdige stopzetting van de studie kan hebben geleid tot een overschatting van het voordeel en minder nauwkeurige schatting van de effecten, doordat het aantal events lager is dan verwacht (cfr de brede betrouwbaarheidsintervallen). Met een langere opvolging hadden de duurzaamheid van het renale voordeel, het veiligheidsprofiel op lange termijn en de robuustheid van de subgroepanalyses beter beoordeeld kunnen worden, hoewel de resultaten over het algemeen consistent zijn in de verschillende subanalyses in functie van leeftijd, geslacht, BMI, duur van de diabetes, ernst van de nefropathie, aanwezigheid van cardiovasculaire antecedenten of hartfalen.
- Ongeveer 70% van de geïnccludeerde patiënten heeft een eGFR tussen 30 en 59 mL/min en een albuminurie/creatininurie-ratio > 300 mg/g. Het hier waargenomen voordeel en de veiligheid hebben dus vooral betrekking op deze populaties. De werkzaamheid en de veiligheid van gebruik van semaglutide bij patiënten met een eGFR < 30 mL/min werden nog niet voldoende geëvalueerd.<sup>5</sup>
- Het merendeel van de patiënten (95%) kreeg ook een inhibitor van het renine-angiotensinesysteem (RAS) in een maximale en stabiele dosis (verdeling ACE-inhibitor/sartaan: respectievelijk 35% en 60%). Dat wijst op een extra voordeel van semaglutide bovenop het gunstige effect van de RAS-inhibitor. Hetzelfde bleek uit studies die de gliflozinen en finerenon onderzochten. De plaats van semaglutide in een intensievere combinatietherapie moet daarentegen nog worden verduidelijkt. De beschikbare gegevens laten nog niet toe de patiënten met CNI te identificeren die het meeste baat zouden hebben bij een combinatie van een RAS-remmer, een gliflozine, finerenon en/of een GLP-1-analoog. Daarbij komt nog de impact van deze combinaties op polymedicatie en de daarmee gepaard gaande risico's.
- Wat de veiligheid betreft, werden geen nieuwe signalen vastgesteld.
- Volgens het BCFI is het renale voordeel van semaglutide in deze studie veelbelovend en kan het nieuwe perspectieven bieden voor diabetespatiënten met gevorderde chronische nierinsufficiëntie. Deze gegevens moeten echter nog worden bevestigd bij meer diverse populaties, bij patiënten met verschillende stadia van ernst van de CNI, en bij patiënten met CNI zonder diabetes. Het voordeel van semaglutide komt bovenop dat van de RAS-inhibitoren. De huidige gegevens volstaan echter nog niet om de combinatie van semaglutide met SGLT2-inhibitoren of finerenon te beoordelen, noch om de plaats ervan te bepalen ten opzichte van die andere behandelingen.
- Meer informatie over de aanpak van chronische nierinsufficiëntie vind je in onze e-learning "[Chronische nierinsufficiëntie – Welke geneesmiddelen vertragen het nierfunctieverlies?](#)". Er worden momenteel verschillende Folia-artikels voorbereid over chronische nierinsufficiëntie. De publicatie is gepland voor de komende maanden.

### Over welke specialiteiten gaat het?:

- GLP-1-analogen
  - Dulaglutide: Trulicity® (zie [Repertorium](#))
  - Liraglutide: Victoza® (zie [Repertorium](#))
  - Semaglutide: Ozempic®, Rybelsus® (zie [Repertorium](#))
- Gliflozinen (met indicatie CNI)
  - Dapagliflozine: Forxiga® (zie [Repertorium](#))
  - Empagliflozine: Jardiance® (zie [Repertorium](#))
- Finerenon: Kerendia® (zie [Repertorium](#))
- ACE-inhibitoren en Sartanen: zie [1.7 Middelen inwerkend op het renine-angiotensinesysteem](#)

### Bronnen

1. Marso SP, et al ; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016 Nov 10;375(19):1834-1844. doi: [10.1056/NEJMoa1607141](#). Epub 2016 Sep 15. PMID: 27633186.
2. Marso SP, et al ; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med.

2016 Jul 28;375(4):311-22. doi: [10.1056/NEJMoa1603827](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827). Epub 2016 Jun 13. PMID: 27295427; PMCID: PMC4985288.

3. Gerstein HC, et al ; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019 Jul 13;394(10193):121-130. doi: [10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3). Epub 2019 Jun 9. PMID: 31189511.

4. Perkovic V, et al; FLOW Trial Committees and Investigators. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2024 Jul 11;391(2):109-121. doi: [10.1056/NEJMoa2403347](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2403347). Epub 2024 May 24. PMID: 38785209.

5. Herrington WG, Haynes R. Diabetic Kidney Disease - Semaglutide Flows into the Mainstream. *N Engl J Med*. 2024 Jul 11;391(2):178-179. doi: [10.1056/NEJMe2406408](https://doi.org/10.1056/NEJMe2406408). PMID: 38986062.

6. Collister D, Pannu N. In T2DM with CKD, semaglutide reduced major kidney disease events at 3 y. *Ann Intern Med*. 2024 Sep;177(9):JC98. doi: [10.7326/ANNALS-24-01579-JC](https://doi.org/10.7326/ANNALS-24-01579-JC). Epub 2024 Sep 3. PMID: 39222509.

7. McGuire DK, et al ; SOUL Study Group. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2025 May 29;392(20):2001-2012. doi: [10.1056/NEJMoa2501006](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2501006). Epub 2025 Mar 29. PMID: 40162642.

## 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  
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

### Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.