De impact van cardiovasculaire uitkomststudies in diabetes type 2

Haio: SCHOENAERS Bente , U.G.
Promotor:
Praktijkopleider: Supeene Bart

Context: Diabetes mellitus type 2 (DMT2) is één van de meest uitdagende aandoeningen van de 21ste eeuw, met een snelle toename in prevalentie (wereldwijd 1 op 11 patiënten) en in kosten m.b.t. gezondheidzorg ($ 727 miljard in 2017). Het gaat gepaard met een toegenomen cardiovasculair (CV) risico en overlijden van diabetespatiënten is bijgevolg voor een groot deel te wijten aan ischemisch vaatlijden, beroerte of hartfalen. Daarom is het van het grootste belang dat diabetesmedicatie veilig is m.b.t. deze CV complicaties of zelfs een klinisch relevant voordeel biedt. Dit werd dan ook nagegaan in de cardiovasculaire uitkomststudies, die de laatste jaren talrijk worden gepubliceerd aangezien de ontwikkeling van diabetesmedicatie snel vorderingen maakt. De meest recente medicatieklasse, de SGLT-2 inhibitoren, hebben oproer veroorzaakt in het behandelingsalgoritme van DMT2 na de bekendmaking van de resultaten van de EMPA-REG Outcome studie. Deze gaf immers te kennen dat er reeds na 3 maanden een CV voordeel kon gezien worden met empagliflozine t.o.v. placebo bij een CV hoog risico-populatie. Hoe verhoudt zich dat dan tegenover de andere antidiabetica ? En in welke mate zou dit ons voorschrijfbeleid moeten beïnvoeden in de huidige dagelijkse praktijk ?

Onderzoeksvraag: Is de overweldigende cardiovasculaire risicoreductie van de SGLT-2 inhibitoren werkelijk zo baanbrekend als beweerd wordt? Hoe verhoudt zich dit tot de andere antidiabetica (met uitzondering van insuline) ?

Methode: Op basis van het PICO-model werd een systematisch literatuuronderzoek verricht in de database van Web of Science en Pubmed. Op die manier werden de beschikbare cardiovasculaire uitkomststudies geselecteerd voor alle antidiabetica (met uitzondering van insuline).

Resultaten: De eerste cardiovasculaire uitkomststudies dateren van de jaren '70: de UKPDS toonde een reductie in mortaliteit met metformine, maar zonder een duidelijk statistisch voordeel m.b.t. CV complicaties. Verder was er een neutraal effect voor sulfonylureumderivaten. Echter, deze studie werd uitgevoerd in patiënten die recent gediagnosticeerd werden met diabetes en dus een laag CV risico hadden. Daarom werden de recentere cardiovasculaire uitkomststudies uitgevoerd in een hoog risico-populatie. De follow-up studie van de UKPDS toonde wél een CV voordeel volgens het principe van een "legacy effect", dat inhoudt dat een snelle controle van de glycemie na diagnose van DMT2 op lange termijn het CV risico kan reduceren. De thiazolidinediones waren de volgende antidiabetica in rij: ondanks het feit dat er met pioglitazone in de PROactive studie een reductie was in het samengesteld secundair eindpunt bestaande uit 3 componenten (algehele mortaliteit, niet-fatale myocardinfarcten en niet-fatale beroertes) en bovendien ook een voordelig cerebrovasculair effect werd gezien in de IRIS studie, wordt deze klasse weinig voorgeschreven in België. De reden voor deze wantrouw is een meta-analyse met rosiglitazone die suggereerde dat ze de CV mortaliteit zouden doen toenemen. Nochtans werd deze studie later weerlegd door de RECORD studie, maar het kwaad was al geschied. Wij zijn van mening dat de PROactive studie meer in zijn mars heeft dan enkel het aantonen van non-inferioriteit, op voorwaarde dat de patiënt geen voorgeschiedenis heeft van hartfalen, en dat het CV voordeel van pioglitazone zelfs vergelijkbaar is met dat van liraglutide (LEADER studie) en zelfs empagliflozine (EMPA-REG Outcome studie) en canagliflozine (CANVAS Programma), die allen een reductie toonden in hun

primair eindpunt dat bestond uit gelijkaardige componenten (CV mortaliteit, niet-fatale myocardinfarcten en niet-fatale beroertes). Liraglutide en empagliflozine vertoonden zelfs een daling in CV mortaliteit, dat aanleiding gaf tot de indicatie om hen aan te wenden om macrovasculaire complicaties van DMT2 in een CV hoog risico-populatie te reduceren. Bijgevolg veranderen ook de huidige behandelingsalgoritmen. Desalniettemin maken we van de gelegenheid gebruik om de EMPA-REG Outcome studie in perspectief te plaatsen en enkele beperkingen van de studie aan het licht te brengen die men niet ongemoeid kan laten, zoals het hoge stakingspercentage (25%), de progressieve afname in aantal patiënten zonder een aanpassing in methodologie, het gebrek aan een vooraf gespecificeerde duur van follow-up, en tevens het feit dat de superioriteit van empagliflozine verloren ging wanneer 40% van de sterfte -die verondersteld van CV origine te zijn, maar eigenlijk van onduidelijke oorzaak was- werd geëxcludeerd. Bovendien zijn er enkele beperkingen m.b.t. alle cardiovasculaire uitkomststudies: 1. Er is een gebrek aan generaliseerbaarheid naar alle diabetespatiënten; 2. Er zijn verschillende selectiecriteria gehanteerd waardoor de studies moeilijker te vergelijken zijn; 3. Er is een korte duur in follow-up, terwijl CV complicaties eerder lange termijnprocessen zijn; 4. Dit zijn enkel placebogecontroleerde studies, terwijl vergelijking met een gouden standaard meer informatie kan opleveren in termen van superioriteit; 5. Er zijn geen gestandaardiseerde definities voor de primaire en secundaire eindpunten; 6. Er is een onevenwichtig gebruik van standaardtherapie in de placebogroepen, die aanleiding kan geven tot zowel over- als onderschatting van de voor- en nadelen van de diabetesmedicatie.

Conclusie: Pioglitazone, liraglutide, empaglilfozine en canagliflozine tonen bemoedigende resultaten m.b.t. cardiovasculaire eindpunten in DMT2. De superioriteit van empagliflozine is echter twijfelachtig als we de beperkingen van de studie in acht nemen. Het is belangrijk om hiermee rekening te houden bij de therapeutische oppuntstelling, zelfs in de context van de huidige aanpassingen van het behandelingsalgoritme van DMT2. We raden aan de keuze van de medicatie aan te passen aan het profiel van de patiënt, rekening houdend met mogelijke pleiotropische effecten van medicatie en kosten voor de maatschappij, gezien de toenemende prevalentie van DMT2.