

## 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 CAROLINA-studie is een RCT met een "non-inferioriteit"-design. Het doel van een non-inferioriteitsstudie is aan te tonen dat het onderzochte middel geen inferieure resultaten geeft ten opzichte van het middel waarmee het vergeleken wordt (de comparator). Er wordt vooraf een non-inferioriteitsmarge vastgelegd. Deze marge bepaalt hoe groot het verschil maximaal mag zijn om te mogen concluderen dat een nieuwe behandeling niet inferieur is aan de comparator. In de Carolina studie wordt een gecombineerd risico van majeure cardiovasculaire events onderzocht, en is de bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval voor de hazard ratio (HR) vastgesteld op 1,3. Dit betekent dat er met het onderzochte middel op elk moment tot 30% meer cardiovasculaire events mochten optreden dan met de comparator, om als non-inferieur te worden beschouwd. Vanaf deze grenswaarde wordt non-inferioriteit uitgesloten en stelt men dat het onderzochte product niet "non-inferieur" is.
- In de onderzoekspopulatie werd hoog cardiovasculair risico gedefinieerd als: antecedenten van cardiovasculaire events (iets meer dan 40% van de deelnemers), meerdere cardiovasculaire risicofactoren aanwezig, leeftijd  $\geq 70$  jaar, of gedocumenteerde microvasculaire complicaties (iets minder dan 30% van de patiënten).

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.



- Het primaire eindpunt (samengesteld eindpunt van cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct en niet fataal cerebrovasculair accident) trad op bij 11,8% van de patiënten met linagliptine en bij 12,0% van de patiënten met glimepiride (HR 0,98; 95% BI: 0,84 tot 1,14;  $p < 0,001$  voor non-inferioriteit). Linagliptine is daarmee non-inferieur aan glimepiride voor dit eindpunt. Er werd geen superioriteit vastgesteld voor dit eindpunt.
- De frequentie van ernstige ongewenste effecten en events die leidden tot stopzetting van de behandeling bleek vergelijkbaar tussen de twee groepen.
- Er werd een duidelijk lagere incidentie van hypoglykemieën gezien met linagliptine (HR 0,23 [0,21-0,26] voor de door de onderzoeker gerapporteerde hypoglykemieën; HR 0,15 [0,09-0,29] voor de ernstige hypoglykemieën). De dosis glimepiride zoals voorzien in het protocol was relatief hoog (titratie van 1 tot 4 mg in de eerste 16 weken) en de gemiddelde glykemiecontrole was al vrij strikt op het ogenblik van inclusie (gemiddelde HbA1c 7,2%). Het verschil in risico had kleiner kunnen zijn zonder deze twee elementen.

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.