

Workshop tijdens NIV Internistendagen - 19 April 2018, MECC, Maastricht

## **CVRM & T2DM 2018: Wat is de richting voor PCSK9- en SGLT2-inhibitie in de interne geneeskunde?**

### PROGRAMMA

#### **Introductie Nieuwe eindpuntstudies: Implicaties voor de internist**

Prof. dr. Frank Visseren

#### **SGLT2 inhibitie: Cardiovasculaire risico-interventie bij T2DM?**

Prof. dr. Cees Tack

#### **PCSK9 remming: LDL-c hoe lager hoe beter?**

Prof. dr. Kees Hovingh

#### **Introductie**

Prof. dr. Frank Visseren leidde het symposium in door te laten zien dat patiënten met type 2 diabetes (T2DM) een zeer hoog cardiovasculair (CV) risico hebben, wat met de huidige medicatie maar ten dele te beheersen is. Zodoende bestaat het dilemma dat ondanks optimale behandeling van patiënten met vaatproblemen volgens de richtlijnen, een hoog resterend CV risico blijft bestaan. Voor verdere risicoreductie is een beter begrip van de vaatproblemen bij T2DM nodig. Wellicht kunnen lagere streefwaarden, waaronder LDL-c, dit risico verder helpen verlagen. Nieuwe geneesmiddelen kunnen bijdragen aan het behalen van deze lagere streefwaarden.

#### **SGLT2 inhibitie: Cardiovasculaire risico-interventie bij T2DM?**

Prof. dr. Cees Tack – *internist, Radboudumc, Nijmegen*

Prof. dr. Cees Tack begon zijn presentatie met het uitleggen van de rol van de nieren in het glucosemetabolisme. Dagelijks wordt 180 g glucose gefiltreerd door de nier. Vrijwel alle glucose wordt in de proximale tubulus teruggeresorbeerd door de eiwitten SGLT2 (natriumglucose-cotransporter 2) (ca. 90%; 'high capacity, low affinity') en SGLT1 (ca. 10%, 'low capacity, high affinity').

SGLT2 kan farmacologisch geremd worden. SGLT2-remming vermindert terugresorptie van glucose, waardoor het HbA1c wordt verlaagd, ongeveer in dezelfde mate als bij behandeling met een sulfonylureum-derivaat.<sup>1</sup> Naast glucoseverlaging hebben SGLT2-remmers nog een aantal effecten die van invloed zijn op reductie van



CV risico. Door osmotische diurese daalt de bloeddruk, wordt albuminurie verminderd door een effect op de glomerulaire filtratiesnelheid en is er een afname in lichaamsgewicht door toegenomen glucose-excretie in de urine.

Uit een meta-analyse bleek dat intensieve glucoseverlaging was geassocieerd met een reductie van ongeveer 10% in belangrijke CV events.<sup>2</sup> Verdere verlaging van CV risico bij T2DM kan het beste worden bereikt met een multifactoriële benadering, waarin ook lipidencontrole en bloeddrukcontrole een plek hebben.

Voor nieuwe diabetesmiddelen wordt tegenwoordig door de geneesmiddelenautoriteiten bewijs van cardiovasculaire veiligheid gevraagd, om aan te tonen dat er geen toename is in CV risico. Een groot aantal CV uitkomstenstudies is al uitgevoerd of nog gaande met DPP-4 remmers, GLP-1 receptoragonisten en SGLT2-remmers. In veel studies werd geen effect op CV eindpunten aangetoond.

De EMPA-REG OUTCOME studie was hierop een positieve uitzondering. In deze studie werden patiënten met T2DM en vastgestelde hart- en vaatziekte gerandomiseerd naar de SGLT2-remmer empagliflozine 10 of 25 mg of placebo. Het primaire eindpunt was een 3-punts MACE (CV sterfte, niet-fataal myocardinfarct [MI], niet-fatale beroerte). SGLT2-remming met empagliflozine zorgde voor een reductie van het primaire eindpunt (HR: 0.86, 95% CI: 0.74–0.99, P=0.04 voor superioriteit). Een effect was al zichtbaar vanaf drie maanden; hierna liepen de curves nagenoeg parallel ('tramrails'). Het risico op CV sterfte daalde aanzienlijk (HR: 0.62, 95%CI: 0.49-0.77, P<0.001).<sup>3</sup>

Het risico op nieuwe of verslechterende diabetische nierziekte daalde met 39% (HR: 0.61, 95% CI: 0.53-0.70,  $P < 0.001$ ).<sup>4</sup>

In de CANVAS studie met canagliflozine (100 of 300 mg/dag) werd een soortgelijk effect gezien op het primaire eindpunt (CV sterfte, niet-fataal MI, niet-fatale beroerte; HR: 0.86, 95% CI: 0.75–0.97,  $P < 0.001$  voor non-inferioriteit). Ook dit effect trad snel op en bleef daarna ongeveer gelijk (parallele curves).<sup>5</sup>

Het CV effect van SGLT2-remmers heeft mogelijk te maken met het remmen van de terugresorptie van glucose en Na<sup>+</sup>, wat leidt tot afferente capillaire vasoconstrictie, resulterend in normalisatie van GFR en minder glomerulaire hyperfiltratie.<sup>6</sup>

Wat betreft bijwerkingen kunnen bij gebruik van SGLT2-remmers (uro)genitale infecties optreden, is er een matig risico op botbreuken en een geringe kans op diabetische keto-acidose.<sup>7</sup>

### **"SGLT2-remmers zijn glucoseverlagers met een cardiovasculaire bonus"**

De vraag is wat de implicaties van deze resultaten zijn voor de interne geneeskunde/richtlijnen.

De resultaten zijn verkregen bij diabetespatiënten die al hart- en vaatziekten hadden. De vraag is of ze ook extrapol eerbaar zijn naar patiënten zonder hart- en vaatziekten.

De guideline van de American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), die dichtbij die van de American Diabetes Association (ADA) ligt, geeft aanbevelingen voor therapiekeuze voor glucosecontrole bij toenemende progressie van T2DM. Hierin worden SGLT2-remmers, GLP-1 receptoragonisten of DPP4-remmers aanbevolen als mogelijke toevoeging aan metformine bij onvoldoende glucosecontrole. Er moet hierbij rekening worden gehouden met het profiel van de middelen en de patiënt. SGLT2-remmers kunnen bijvoorbeeld de voorkeur hebben bij patiënten met een CV profiel.<sup>7</sup>

In de NHG-standaard Diabetes mellitus type 2, die momenteel wordt herzien, wordt een beperkte plaats toegekend aan SGLT2-remmers, omdat deze standaard vooral gericht is op patiënten zonder hart- en vaatziekten en de nadruk legt op veiligheid. De leidraad voor internisten noemt SGLT2-remmers een optie als toevoeging aan basaal insuline/basaal-bolusinsuline.

Concluderend kan worden gezegd dat SGLT2-remmers, met name empagliflozine, glucoseverlagers zijn met een CV bonus die in internationale richtlijnen de voorkeur hebben bij patiënten met hart- en vaatziekten. Nog lopende studies evalueren momenteel de toepassing

ervan in patiënten zonder diabetes, bijvoorbeeld in patiënten met hartfalen.

### **PCSK9 remming: LDL-c hoe lager hoe beter?**

Prof. dr. Kees Hovingh – *internist-vasculair geneeskundige, AMC, Amsterdam*

PCSK9 is een eiwit dat ingrijpt op LDL-receptor (LDLR) recycling. Het voorkomt dat LDLR teruggaan naar het leverceloppervlak en opnieuw LDL-c wegvangen uit de circulatie. Hierdoor stijgen plasma LDL-c niveaus. PCSK9 remmers zijn monoklonale antilichamen die voorkomen dat LDLR worden afgebroken, wat resulteert in lagere plasma LDL-c concentraties. Er zijn momenteel twee PCSK9-remmers geregistreerd: evolocumab en alirocumab.

Evolocumab is onderzocht in de FOURIER trial.<sup>8</sup> Deze studie werd uitgevoerd in meer dan 27.000 patiënten met LDL-c  $\geq 1.8$  mmol/l die een atherosclerotisch event hadden gehad en ingesteld waren op statinetherapie (+/- ezetimibe). Zij werden gerandomiseerd naar evolocumab (140 mg eens per 2 weken of 420 mg eens per maand) of placebo. In deze studie werden zeer lage LDL-c waarden behaald tot wel 0.5 mmol/l. De vraag rees of zulke lage waarden wel veilig zijn. Dit lijkt het geval; ongekend lage LDL-c waarden kunnen bereikt worden met een gunstig bijwerkingenprofiel, zonder daar de prijs van extra bijwerkingen voor te betalen. Na een gemiddelde behandelduur van 2.2 jaar bedroeg de relatieve risicoreductie van het primaire eindpunt 15% (samengesteld eindpunt van CV sterfte, MI, beroerte, ziekenhuisopname voor instabiele angina pectoris, of coronaire revascularisatie)<sup>8</sup>. In een aantal vooraf gedefinieerde analyses is vervolgens gekeken of er subgroepen patiënten waren waarin het effect van evolocumab meer uitgesproken was. Hieruit bleek dat absolute risicoreducties van CV uitkomsten met evolocumab groter waren in hoogrisico-subgroepen zoals patiënten met een recent MI, patiënten met meerdere MI's, en patiënten met een MI en meervatslijden. Ook patiënten met perifeer vaatlijden hadden een hogere absolute risicoreductie bij behandeling met evolocumab dan patiënten zonder perifeervaatlijden (NNT van 29 vs 78).<sup>9,10</sup>

Wat betreft diabetes en PCSK9-remming zijn er volgens Hovingh twee vragen: 1) induceren PCSK9-remmers diabetes, en 2) reageren diabetespatiënten hetzelfde op therapie met PCSK9-remmers als niet-diabetespatiënten? Met betrekking tot de eerste vraag zijn er drie vormen van bewijs dat LDL-c levels geassocieerd zijn met het risico op diabetes. In statinetrials (oa de JUPITER trial) werd een effect gezien van statines op het induceren van diabetes<sup>11</sup>;

## Workshop tijdens NIV Internistendagen - 19 April 2018, MECC, Maastricht

de vraag is of dit bij PCSK9-remming ook het geval is. Een tweede bewijs komt uit genome-wide association studies naar de associatie tussen LDLR, HMGCoA en PCSK9, waarbij mensen met lager LDL-c op basis van hun HMGCoA single nucleotide polymorfismes (SNPs) een hoger risico op diabetes lijken te hebben. Een derde bewijs komt voort uit extreme genetics studies waaruit bleek dat mensen met familiale hypercholesterolemie (FH) een lagere kans op diabetes hadden.<sup>11</sup> Intervenieren in LDL-metabolisme lijkt dus van invloed te zijn op glucosemetabolisme, alleen betreft het geen eenduidig effect voor verschillende LDL-verlagende mechanismen.

In de FOURIER studie is hier ook naar gekeken; over een looptijd van drie jaar bleek er geen effect te zijn van PCSK9-remming op het optreden van new-onset diabetes.<sup>12</sup> Ook HbA1c en nuchtere plasmaglucose waren niet significant veranderd, ook niet bij patiënten met prediabetes. Daarnaast was er geen effect op lichaamsgewicht. Het feit dat PCSK9-remming geen effect heeft op new-onset diabetes, kan mogelijk worden verklaard door de vrij korte duur van de studie en het gegeven dat alle patiënten wellicht al diabetes ontwikkelden, aangezien ze allemaal al op statinetherapie stonden.<sup>13</sup> Of dit ook bij monotherapie met een PCSK9-remmer zou worden gezien, is onduidelijk, maar ook niet erg relevant, omdat PCSK9-remming altijd wordt gegeven aan patiënten die al statinetherapie krijgen.

***“Uit de FOURIER substudie leren we dat diabetespatiënten hetzelfde reageren wat betreft LDL-c reductie en een duidelijk voordeel hebben op CV eindpunten.”***

Vervolgens ging Hovingh in op de vraag hoe patiënten met diabetes (en daarmee een hoog CV risico) reageren op PCSK9 remming. Hier is naar gekeken in een substudie van de FOURIER studie, waarbij patiënten met diabetes (n=11.000) op baseline werden vergeleken met patiënten zonder diabetes (n=16.000) op baseline.<sup>12</sup> Op baseline kreeg al ongeveer 2/3 van alle patiënten een hoge-intensiteit statine. Slechts een laag percentage kreeg ezetimibe, doordat de resultaten van de IMPROVE IT trial toen nog niet waren verschenen. In de huidige Nederlandse situatie zou dit percentage veel hoger zijn; ezetimibe wordt hier vrij veel voorgeschreven. Het effect van evolocumab op LDL-c was in beide patiëntengroepen min of meer gelijk (respectievelijk 57% reductie vs. 60% reductie in patiënten met en zonder diabetes op baseline). Ook de effecten van PCSK9 remming op andere parameters (non-HDL-c, ApoB, Lp(a), TG) zijn vergelijkbaar in patiënten met en zonder diabetes op baseline. Patiënten met diabetes hadden in de placebo-arm een beduidend hoger cardiovasculair risico dan patiënten zonder diabetes. Bij een ongeveer gelijke relatieve risico reductie (respectievelijk 17% vs 13% voor het primaire

eindpunt) leidde dit tot een substantieel lagere NNT van 37 (37 patiënten zouden moeten worden behandeld gedurende drie jaar om één primair eindpunt-event te voorkomen [CV sterfte, MI, beroerte, coronaire revascularisatie of ziekenhuisopname wegens onstabiele angina]), vergeleken met een NNT van 62 bij patiënten zonder diabetes.

Uit de FOURIER substudie leren we dus dat diabetespatiënten met een cardiovasculair event hetzelfde reageren wat betreft LDL-c verlagende en een duidelijk klinisch voordeel hebben op CV eindpunten. Om te bepalen welke patiënten meer of minder baat hebben bij een behandeling met evolocumab, is een betere risicoclassificatie dus noodzakelijk.

### Referenties

1. Cefalu WT, et al. Lancet 2013; 382:941-50
2. Turnbull et al. Diabetologia 2009;52:2288-2298
3. Zinman B, et al. N Engl J Med. 2016;374:1094
4. Wanner C, et al. N Engl J Med. 2016;375:323-334
5. Neal B et al. N Engl J Med 2017;377:644-657
6. Heerspink H et al. Circulation 2016;134:752-772
7. Garber AJ, et al. Endocr Pract. 2018;24:91-120
8. Sabatine MS et al. New Eng J Med 2017; 376: 1713-1722
9. Sabatine MS, et al. Circulation 2018; <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034309>
10. Bonaca MP et al. Circulation 2018;137:338-350
11. Besseling J et al. JAMA 2015; 313:1029-36
12. Sabatine MS, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5:941-950
13. Verbeek R, Hovingh GK. Nat Rev Endocrinol. 2017;13:694-695.



### © 2018 MEDCON International

Deze Meeting Impression is ontwikkeld en uitgegeven door MEDCON International (uitgever) namens CVGK. Deze workshop werd georganiseerd door MEDCON International en gesponsord door Amgen B.V. en Boehringer Ingelheim B.V.

Meningen in dit verslag komen volledig voor rekening van de sprekers en zijn niet noodzakelijk die van de uitgever.

Voor meer informatie, video's met de sprekers en presentaties, bezoek CVGK.nl.