

**Glycemievermindering bij diabetes type 2 - glycemische uitkomsten**  
Glycemia Reduction in Type 2 Diabetes — *Glycemic Outcomes*

The GRADE Study Research Group

N Engl J Med. 2022 Sep 22;387(12):1063-1074.

doi: 10.1056/NEJMoa2200433

# ACHTERGROND

- De doeltreffendheid van de verschillende glucoseverlagende geneesmiddelen voor gebruik samen met metformine om de streefwaarden voor geglyceerd hemoglobine te bereiken bij personen met type 2-diabetes is onzeker.

# METHODEN

- Inclusie: deelnemers met type 2-diabetes van minder dan 10 jaar die metformine kregen en een geglyceerd hemoglobinegehalte van 6,8 tot 8,5% hadden.
- Men wees de deelnemers willekeurig toe aan
  - insuline **glargine** U-100 (glargine),
  - sulfonylureum **glimepiride**,
  - de glucagon-like peptide-1 receptor agonist **liraglutide**,
  - **sitagliptine**, een dipeptidyl peptidase 4 remmer.
  - **NB nvdr géén gliflozines**
- Het **primaire metabole resultaat** was een **per kwartaal gemeten geglyceerd hemoglobinegehalte (HbA1c) van 7,0% of hoger** dat vervolgens werd bevestigd,
- en het **secundaire metabole resultaat** was een **bevestigd geglyceerd hemoglobinegehalte van meer dan 7,5%**.

# RESULTATEN

- **5047 deelnemers** gevolgd gedurende gemiddeld 5,0 jaar; 64% man, gemiddeld lft 57 j , DMt2 sinds 4,2j HbA1c= 7,5%// BMI 34; 77% HT, 96% Δlipiden// **MI of CVA antecedenten 6,4%**
- De cumulatieve incidentie van **HbA1c >7%** (de primaire metabole uitkomst) **verschilde significant tussen de vier groepen** ( $P < 0,001$  voor een globale test van verschillen tussen groepen);
  - **glargine (26,5 per 100 deelnemersjaren) en**
  - **liraglutide (26,1)**
  - **glimepiride (30,4)**
  - **sitagliptine (38,1).**
- De verschillen tussen de groepen met betrekking tot een HbA1c > 7,5% (het secundaire resultaat) kwamen overeen met die van het primaire resultaat.
- Er waren geen wezenlijke verschillen met betrekking tot het primaire resultaat tussen de vooraf gespecificeerde subgroepen

# RESULTATEN

## Ongewenste effecten

- Ernstige hypoglykemie kwam zelden voor,
  - glimepiride (bij 2,2% van de deelnemers) significant vaker dan bij
  - glargine (1,3%),
  - liraglutide (1,0%)
  - sitagliptine (0,7%).
- Deelnemers die liraglutide kregen, meldden vaker gastro-intestinale bijwerkingen en verloren meer gewicht dan deelnemers in de andere behandelingsgroepen.

# BESLUIT

- **Alle vier de medicijnen, indien toegevoegd aan metformine, verlaagden de geglyceerde hemoglobinespiegel niveaus.**
- Glargine en liraglutide waren **(beetje) doeltreffender voor het bereiken en handhaven van de streefwaarden** voor het hemoglobinegehalte.
- (Gefinancierd door het National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases en anderen; GRADE ClinicalTrials.gov nummer, NCT01794143.)

**Glycemievermindering bij diabetes type 2 – microvasculaire en  
cardiovasculaire uitkomsten**

Glycemia Reduction in Type 2 Diabetes — Microvascular and  
Cardiovascular Outcomes

The GRADE Study Research Group

N Engl J Med. 2022 Sep 22;387(12):1075-1088. doi:  
10.1056/NEJMoa2200436.

# ACHTERGROND

- Gegevens over de vergelijkende effectiviteit van algemeen gebruikte glucoseverlagende medicijnen, indien toegevoegd aan metformine, met betrekking tot microvasculaire en cardiovasculaire aandoeningen bij personen met type 2-diabetes.



# METHODEN

- Zie supra
- Voor **gespecificeerde secundaire uitkomsten**:
  - **hypertensie**
  - **dyslipidemie,**
  - **bevestigde matig of ernstig verhoogde albuminurie of een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid van minder dan 60 ml per minuut per 1,73 m<sup>2</sup>,**
  - **diabetische perifere neuropathie**
  - **major adverse cardiovascular events [MACE]**
  - **ziekenhuisopname voor hartfalen**
  - **geaggregeerd resultaat van elke cardiovasculaire gebeurtenis**
  - **Overlijden cardiovasculair en totaal**
- Hazard ratio's worden gepresenteerd met 95% betrouwbaarheidsgrenzen die niet zijn aangepast voor meervoudige vergelijkingen.

# RESULTATEN

Gedurende gemiddeld 5,0 jaar follow-up bij 5047 deelnemers waren er

- **geen verschillen tussen de interventies met betrekking tot de ontwikkeling van**
  - hypertensie
  - dyslipidemie
  - microvasculaire uitkomsten: albuminurie niveaus, nierinsufficiëntie, diabetische neuropathie
- **geen verschillen in**
  - *MACE* (totaalcijfer, 1,0),
  - ziekenhuisopname voor hartfalen (0,4),
  - *overlijden door cardiovasculaire oorzaken* (0,3)
  - *alle sterfgevallen* (0,6).
- **kleine verschillen met betrekking tot het percentage geaggregeerd hart- en vaatziekten:**
  - glargine 1,9%
  - glimepiride 1,9%
  - liraglutide 1,4%
  - sitagliptine 2,0%
  - ➔nvdr TC: **NNT** tussen sitagliptine en liraglutide =  $1/0,6 = 166$  ptn 5 jaar behandelen

# BESLUIT

- Bij deelnemers :
  - niet wezenlijk verschillende incidenties van **microvasculaire complicaties en overlijden** tussen de vier behandelingsgroepen.
  - mogelijke verschillen tussen de groepen in de incidentie van enige cardiovasculaire aandoeningen.
- (Gefinancierd door het National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases en anderen; GRADE ClinicalTrials.gov nummer, NCT01794143.)

**Lecanemab in een vroege fase van de ziekte van Alzheimer**  
Lecanemab in Early Alzheimer's Disease

van Dyck C et al.

N Engl J Med. 2022 Nov 29;387(12):1063-1074.

DOI: [10.1056/NEJMoa2212948](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212948)

# ACHTERGROND

- De **accumulatie van oplosbaar en onoplosbaar geaggregeerd amyloïde-bèta** ( $A\beta$ ) kan pathologische processen bij de ziekte van Alzheimer initiëren of versterken.
- **Lecanemab, een gehumaniseerd IgG1 monoklonaal antilichaam** dat zich met hoge affiniteit bindt aan  $A\beta$  oplosbare protofibrillen, wordt getest bij personen met de ziekte van Alzheimer in een vroeg stadium.

# METHODEN

- **18 maanden durende, multicentrische, dubbelblinde, fase 3-studie** uitgevoerd bij personen van 50 tot 90 jaar oud met **vroege ziekte van Alzheimer** (lichte cognitieve stoornissen of milde dementie als gevolg van de ziekte van Alzheimer) met bewijs van amyloïde op PET of door cerebrospinale vloeistoftesten.
- Deelnemers werden willekeurig toegewezen in een verhouding van 1:1 om **intraveneus lecanemab (10 mg per kilogram lichaamsgewicht elke 2 weken)** of **placebo** te krijgen.
- Het **primaire eindpunt** was de **verandering ten opzichte van de uitgangswaarde na 18 maanden in de score op de Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes (CDR-SB; bereik, 0 tot 18, waarbij hogere scores duiden op een grotere beperking)**.
- Belangrijke **secundaire eindpunten** waren
  - verandering in amyloïdebelasting op PET, de score op de 14-punten
  - **cognitieve subschaal van de Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-cog14; bereik, 0 tot 90; hogere scores = grotere stoornis),**
  - de **Alzheimer's Disease Composite Score (ADCOMS; bereik, 0 tot 1,97; hogere scores = grotere beperking),**
  - score op de **Alzheimer's Disease Cooperative Study–Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment (ADCS-MCI-ADL; bereik, 0 tot 53; lager scores = grotere beperking).**

# RESULTATEN

- **1795 deelnemers** (898 lecanemab ,897 om placebo).
- De gemiddelde *CDR-SB-score bij baseline was ongeveer 3,2* in beide groepen.
- De gemiddelde **verandering ten opzichte van de uitgangswaarde** na 18 maanden was 1,21 met lecanemab en 1,66 met placebo (**verschil, -0,45 (0-18); 95% BI, -0,67 tot -0,23; P<0,001**).
- In een substudie met 698 deelnemers was er een grotere vermindering van de amyloïdbelasting in de hersenen met lecanemab dan met placebo (verschil, -0,59; 95% BI, -0,626 tot -0,556).
- Andere gemiddelde verschillen tussen de twee groepen in de **verandering ten opzichte van baseline in het voordeel van lecanemab** waren als volgt:
  - voor de ADAS-cog14-score, -1,44 (95% BI, -2,27 tot -0,61; P<0,001) (0-90)
  - voor de ADCOMS, -0,05 (95% BI, -0,074 tot -0,027; P<0,001) (0-1,97)
  - voor de ADCS-MCI-ADL-score 2,0 (95% BI, 1,2 tot 2,8; P<0,001) (0-53)
- Ongewenste effecten: Lecanemab resulteerde in **infusiegerelateerde reacties** bij 26,4% van de deelnemers en amyloïde-gerelateerde beeldvormingsafwijkingen met **oedeem of effusies in 12,6%**.

# BESLUIT van de auteurs

- **Lecanemab verminderde markers van amyloïde bij de ziekte van Alzheimer in een vroeg stadium en resulteerde in matig minder achteruitgang van metingen van cognitie en functie dan placebo na 18 maanden, maar ging gepaard met bijwerkingen.**
- Langere onderzoeken zijn gerechtvaardigd om de werkzaamheid en veiligheid van lecanemab bij de ziekte van Alzheimer in een vroeg stadium te bepalen.
- Gefinancierd door Eisai en Biogen; Clarity AD ClinicalTrials.gov-nummer, NCT03887455.



# INTERPRETATIE VAN DE RESULTATEN (MP)

- Patiënten die lecanemab kregen, gingen minder traag achteruit. Op een schaal van 1 tot 18 die de verschillende vaardigheden meet, wonnen ze een half punt tijdens de behandeling. Volgens de auteurs zouden patiënten vijf maanden gewonnen hebben tijdens de behandeling van anderhalf jaar. Tegelijk zouden ze ook 31% minder kans hebben om naar een volgende fase van de ziekte over te gaan. Maar de vraag blijft over hoeveel verschil het medicijn echt kan maken voor patiënten en hun familie.
- Het geneesmiddel gaat het slechte amyloïde-eiwit te lijf dat zich vormt in de hersenen van patiënten met de ziekte van Alzheimer. Het hecht er zich aan vast om het daarna af te breken. Maar geneesmiddelen die amyloïde aanvallen, kunnen zwellingen of bloedingen in het brein veroorzaken. Dat is bij lecanemab ook het geval.
- Er traden zwellingen op bij 13% van de deelnemers in de studie, maar die zouden "mild" verlopen zijn. Er zijn ook twee mensen overleden die lecanemab gebruikten, maar dat zou komen door de combinatie met het nemen van bloedverdunners.
- De vraag blijft of het kleine verschil in winst zich ook zal vertalen in een duidelijke, merkbare verbetering bij patiënten. Daarvoor zou een winst van minstens een punt nodig zijn geweest.

# INTERPRETATIE VAN DE RESULTATEN (MP)

- De behandelde groep scoort significant beter dan de placebogroep qua levenskwaliteit, en de mantelzorgers geven aan significant minder belast te zijn. (nvdr TC wel geen gemeten eindpunten)
- In een eerste symptomatische fase van milde cognitieve fase zou potentieel ingegrepen kunnen worden met het nieuwe geneesmiddel om wat extra tijd te kopen, al is de voorwaarde dus wel dat men er alert voor is en een vroege diagnose laat stellen.
- De klinische studie is maar een stap in het hele proces. In de volgende fase volgt een procedure bij de Amerikaanse geneesmiddelenautoriteit (FDA), vooraleer het officieel op de markt zou kunnen komen. Maar omdat dit het allereerste geneesmiddel is dat effectief blijkt te werken tegen ziekte van Alzheimer, zou de FDA voor een snelle goedkeuringsprocedure kunnen kiezen. Daarover zou al in januari 2023 een beslissing kunnen vallen.
- NB TC: BCFI heeft duidelijk minder gunstige evaluatie ( > 18/12/2022 op website)