

# Bij onvoldoende gecontroleerde diabetes een DPP-4-inhibitor toevoegen?

**Duiding:** P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

**Referentie:** Esposito K, Cozzolino D, Bellastella G, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and HbA1c target of <7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:594-603.

## Klinische vraag

Wat is bij onvoldoende gecontroleerde type 2-diabetes het effect van DPP-4-inhibitoren (gliptines) op het bereiken van een HbA1c <7% en wat is hun veiligheid?

## Achtergrond

In 2008 besloten we dat de oudere orale antidiabetica (OAD, metformine en de tweede generatie hypoglykemiërende sulfamiden) een gelijkaardig of beter effect hebben dan de nieuwere en duurere OAD (glitazonen (thiazolidinediones), gliniden en  $\alpha$ -glucosidase-inhibitoren)<sup>1,2</sup>. In de systematische review waarop dit besluit gebaseerd was, waren de dipeptidylpeptidase-4-inhibitoren (gliptines) niet opgenomen. Uit twee andere meta-analyses bleek dat de gliptines hetzelfde effect hadden op HbA1c als de andere OAD<sup>3,4</sup>. Naar aanleiding hiervan wees Minerva op het tekort aan gegevens over het effect op klinische gebeurtenissen en over de veiligheid<sup>5</sup>. In 2011 verscheen een meta-analyse die alle gegevens over de werkzaamheid en de veiligheid van vildagliptine, sitagliptine, saxagliptine en alogliptine op een rijtje zette.

## Samenvatting van de studie

### Methodologie

Systematische review en meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE, Cochrane CRCT, CINAHL tot september 2010
- raadplegen van de samenvattingen van de productkenmerken, websites met de protocollen van geregistreerde studies en van de referentielijsten van de gevonden studies.

### Geselecteerde studies

- 43 RCT's (52 vergelijkingen), studieduur: minstens twaalf weken (12 tot 52 weken)
- verschenen in peer-reviewed tijdschriften
- evaluatie van een gliptine bij patiënten die nog nooit een OAD kregen (N=10), of een OAD verder namen (N=25) of hun OAD stopzetten vóór de studie (N=9)
- minstens 30 deelnemers per studie-arm
- twee open-label studies, de overige dubelblind
- exclusie: geen type 2-diabetes, starten van twee OAD tegelertijd, dosis die afwijkt van de actueel aanbevolen maximum dosis.

### Bestudeerde populatie

- 19101 patiënten met type 2-diabetes, gliptine (n=10467) versus placebo of ander OAD (metformine, glitazon, glicemipiride, n=8634)
- gemiddelde leeftijd: 50 tot 58 jaar; aanvankelijke HbA1c van 7,3 tot 9,6%.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: aantal patiënten met HbA1c <7%
- secundaire uitkomstmaten: verandering van de HbA1c ten opzichte van de oorspronkelijke waarde, episodes van hypoglykemie, verandering in gewicht
- **random effects model.**

### Resultaten

- versus placebo: significante verbetering van HbA1c met gliptine (*zie tabel*); 40% van de patiënten bereikte een HbA1c <7%, zonder verhoging van het risico van hypoglykemie
- versus ander OAD: geen verschil voor daling in HbA1c en aantal patiënten met een HbA1c <7%, verschil voor gewichtsverandering naargelang het OAD, geen verschil voor hypoglykemieën
- aanvangswaarde van HbA1c is de beste voorspellende factor voor het bereiken van een HbA1c <7% (hoe lager de aanvankelijke waarde, hoe meer kans om de streefwaarde te bereiken).

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een groter aantal patiënten met type 2-diabetes de streefwaarde van HbA1c <7% kan bereiken met gliptines in monotherapie dan met placebo, zonder gewichtsverhoging en zonder risico van meer hypoglykemie; de gliptines verschillen niet van andere OAD.

**Financiering van de studie:** niet vermeld.

**Belangenconflicten van de auteurs:** de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Tabel. Aantal RCT's (N), **Odds Ratio** en 95% BI voor het aantal patiënten dat de HbA1c-streefwaarde van <7% bereikte en vergelijking van de veranderingen in gewicht met de verschillende gliptines versus placebo en versus ander OAD.

gliptine	HbA1c versus placebo	HbA1c versus ander OAD	verandering in gewicht
vildagliptine 100 mg/dag	N=7; 3,29 (2,5 tot 4,01)	N=7; 0,82 (0,52 tot 1,15)	↑ vs placebo, ↓ met metformine, ↑ met glitazon
sitagliptine 100 mg/dag	N=12; 3,15 (2,47 tot 3,72)	N=10; 0,70 (0,35 tot 1,12)	↑ vs placebo, ↓ met metformine, ↑ met glitazon en glicemipiride
saxagliptine 5 mg/dag	N=5; 2,81 (2,31 tot 3,72)	N=3; 0,95 (0,8 tot 1,11)	↑ vs placebo, geen verschil versus OAD
alogliptine 12,5 mg/dag	N=8 OR: 3,8		geen verschil vs placebo
25 mg/dag	OR: 3,76		

### Methodologische beschouwingen

De methodologie van dit onderzoek is goed beschreven en correct uitgevoerd. De auteurs zochten naar literatuur via verschillende databanken; ze spoorden publicatiebias op (geen gevonden) en twee auteurs verwerkten de gegevens onafhankelijk van elkaar. Ze toetsten de heterogeniteit van de studies met de **Chi<sup>2</sup>**- en de **I<sup>2</sup>-testen**, gebruikten de geschikte statistische testen en voerden sensitiviteitsanalyses uit voor de duur en de methodologische kwaliteit van de studies. Voor de evaluatie van de methodologische kwaliteit beperkten ze zich echter tot het berekenen van de Jadad-score. Drie studies halen een score <3. Bij exclusie van deze studies veranderen de resultaten van de meta-analyse niet. Het nut van de HbA1c-waarde als primaire uitkomstmaat is beperkt, maar dat is de enige uitkomstmaat waarover we beschikken in de studies met de nieuwe diabetesbehandelingen (geen gegevens over kwaliteit van leven, diabetescomplicaties of globale mortaliteit).

### Resultaten in perspectief

In Minerva gaven we reeds kort commentaar op twee vorige meta-analyses<sup>5</sup>. In de eerste meta-analyse evalueerden de onderzoekers het effect van geneesmiddelen die inwerken op het incretinesysteem (gliptines (14 studies) en exenatide)<sup>3</sup>. Ze besloten dat het effect van deze geneesmiddelen op de HbA1c-waarde matig was in vergelijking met het effect van andere OAD in oudere studies. Waarschijnlijk is dat te wijten aan een gemiddeld hogere initiële HbA1c-waarde in oudere studies. Ze wezen verder op de noodzaak om beter het veiligheidsprofiel van deze nieuwe antidiabetica te onderzoeken, in het bijzonder van de gliptines. In een meta-analyse voor de Cochrane Collaboration inclueerden Richter et al. 25 RCT's (n=6 743) over vildagliptine en sitagliptine<sup>4</sup>. Ze besloten dat deze geneesmiddelenklasse enkele theoretische voordelen biedt, maar dat er nood is aan gegevens over de veiligheid (o.a. op het cardiovasculaire vlak) vooraleer deze geneesmiddelen op grote schaal te gebruiken. Een betere kennis van de eventuele impact op het immuunsysteem is eveneens noodzakelijk: de frequentie van infecties is significant gestegen met sitagliptine en niet-significant met vildagliptine.

De hier besproken meta-analyse van Esposito et al. includeerde meer studies/patiënten en onderzocht het effect van twee bijkomende gliptines (saxagliptine en alogliptine). De meta-analyse toonde geen superioriteit aan van de gliptines ten opzichte van andere OAD voor het bereiken van de HbA1c-streefwaarde. We willen eveneens wijzen op de korte duur van de studies (bij de meeste minder dan 30 weken), wat niet toelaat om op een betrouwbare manier het langetermijneffect te beoordelen.

### Ongewenste effecten

In deze meta-analyse stelt men geen verschil vast op het vlak van aantal hypoglykemieën. Voor gewichtsverandering zijn de resultaten wat ingewikkelder. Ten opzichte van het initiële gewicht is er geen verschil, maar omdat het gewicht met placebo en met metformine daalt, is dat in vergelijking met deze twee groepen een nadeel voor de gliptines.

Over de ongewenste effecten zijn er weinig andere gegevens beschikbaar. In de Cochrane meta-analyse was het relatieve risico voor ernstige ongewenste effecten niet-significant voor sitagliptine (0,97 met 95% BI van 0,75 tot 1,27) en evenmin voor vildagliptine (0,87 met 95% BI van 0,64 tot 1,17)<sup>4</sup>. Het risico van infecties was significant gestegen met sitagliptine (RR 1,29; 95% BI van 1,09 tot 1,52; p=0,003) en niet-significant gestegen met vildagliptine (RR 1,04; 95% BI van 0,87 tot 1,24; p=0,7). We wil-

len eraan herinneren dat DPP-4 eveneens de T-lymfocyten stimuleert. Wat ons meer verontrust zijn de gegevens die het FDA verzamelde over de ongewenste effecten van de gliptines<sup>6</sup>. Uit dit overzicht blijkt dat het risico van pancreatitis zes maal hoger is bij behandeling met sitagliptine (of exenatide) dan bij een andere diabetesbehandeling. Het risico van pancreaskanker wordt 2,4 maal groter met sitagliptine (of 2,9 maal met exenatide). Ook het risico van andere vormen van kanker zou toegenomen zijn. Deze auteurs vermelden ook dat metformine een beschermend effect zou hebben tegen de verhoging van het risico van pancreatitis of pancreaskanker door een gliptine (of een incretine mimeticum)... wat het primordiale belang van metformine alleen maar versterkt.

### Besluit Minerva

De resultaten van deze nieuwe meta-analyse over de DPP-4-inhibitoren bevestigen dat ze geen meerwaarde hebben op het vlak van werkzaamheid en veiligheid ten opzichte van de andere orale antidiabetica. De farmacovigilantie meldt zeldzame maar ernstige ongewenste effecten (pancreatitis, pancreaskanker of andere vormen van kanker).

### Voor de praktijk

Omwille van de publicatiedatum maakt de Belgische aanbeveling voor goede medische praktijkvoering over type 2-diabetes geen melding van de gliptines<sup>7</sup>.

Op basis van de bovenvermelde Cochrane review beveelt NICE gliptines aan in de volgende omstandigheden<sup>8</sup>:

- ~ toevoegen aan metformine bij onvoldoende effect en als de toevoeging van een hypoglykemiërend sulfamide slecht verdragen wordt of gecontraïndiceerd is of een te hoog risico van hypoglykemie vormt (de enige terugbetalingsmodaliteit in België)
- ~ toevoegen aan een hypoglykemiërend sulfamide bij onvoldoende effect en als de toevoeging van metformine slecht verdragen wordt of gecontraïndiceerd is
- ~ in tritherapie met metformine + hypoglykemiërend sulfamide bij onvoldoende metabole controle en als insuline niet aanvaardbaar of niet geschikt is voor de patiënt.

De hier besproken meta-analyse bevestigt dat de gliptines geen meerwaarde hebben ten opzichte van de andere OAD op het vlak van HbA1c-daling. Er is nog geen bewijs van een effect op het vlak van preventie van klinische complicaties van diabetes. Farmacovigilantie toont aan dat er mogelijk ernstige ongewenste effecten kunnen optreden. We moeten het potentiële individuele voordeel van het toevoegen van een gliptine aan een behandeling met onvoldoende metabole controle, afwegen tegen de mogelijke risico's.

Bij onvoldoende controle van diabetes met orale antidiabetica, kan het nuttig zijn sneller over te schakelen op insuline, zoals we vroeger reeds vermeldden in Minerva<sup>9</sup>.

Referenties: zie [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)

#### Productnamen

saxagliptine: Onglyza®; sitagliptine: Januvia®, vildagliptine: Calvus®