

Kan liraglutide de kans op type 2-diabetes verminderen bij patiënten met prediabetes?

Referentie

le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al; SCALE Obesity Prediabetes NN8022-1839 Study Group. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2017;389:1399-409. DOI: 10.1016/S0140-6736(17) 30069-7.

Duiding

Michel Vanhaeverbeek, Groupe d'épistémologie appliquée et de clinique rationnelle des hôpitaux publics du Pays de Charleroi, CHU de Charleroi et Laboratoire de Médecine factuelle, ULB

Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid na 3 jaar van liraglutide 3 mg versus placebo voor de preventie van type 2-diabetes bij patiënten met prediabetes?

Achtergrond

Obesitas en prediabetes zijn risicofactoren voor de ontwikkeling van type 2-diabetes en voor de complicaties ervan (1). Pi-Sunyer et al. publiceerden in 2015 een studie die aantoonde dat liraglutide (een GLP-1-analoog of incretinemimeticum) over een periode van 56 weken het lichaamsgewicht kan verminderen en het glykemische evenwicht kan verbeteren (2). De auteurs van de hier besproken studie zetten de behandeling met liraglutide of placebo verder bij de gerandomiseerde prediabetespatiënten uit de studie van Pi-Sunyer et al., waardoor deze populatie gedurende 160 weken geëvalueerd werd.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: volwassenen (≥ 18 jaar) met prediabetes en een BMI van minstens 30 (of minstens 27 bij deelnemers met comorbiditeit zoals dyslipidemie, hypertensie of beide); diagnose van prediabetes als voldaan was aan minstens 1 van de 3 criteria van de American Diabetes Association: HbA1c van 5,7 tot 6,4%, nuchtere glykemie tussen 5,6 en 6,9 mmol/L (of tussen 100 en 125 mg/dL) of glykemie 2 uur na de glucose provocatietest tussen 7,8 en 11 mmol/L (of tussen 140 en 199 mg/dL); bevestiging van de diagnose door 2 opeenvolgende metingen van hetzelfde criterium; rekrutering van de deelnemers in 191 diabetescentra (27 landen)
- exclusiecriteria: patiënten met type 1- of type 2-diabetes, gebruik van geneesmiddelen die in hoge mate het gewicht beïnvloeden, contra-indicatie voor het gebruik van een GLP-1-analoog (bariatrische chirurgie, voorgeschiedenis van pancreatitis, depressie, ernstige psychische problemen, familiale of persoonlijke voorgeschiedenis van endocriene neoplasie of thyroïdcarcinoom)
- 4 992 personen werden gescreend en 2 254 voldeden aan de inclusiecriteria
- patiëntkenmerken: gelijklopend in beide onderzoeksgroepen; meer dan 75% vrouwen; gemiddelde leeftijd van 47,5 jaar (SD 11,7); 84% was blank; 33% van de patiënten had dyslipidemie, 42% hypertensie en 21% beide aandoeningen; de gemiddelde BMI bedroeg 38,8 (SD 6,4).

Onderzoekopzet

- placebogecontroleerde, dubbelblinde, multicenter studie met 2:1-randomisatie over twee groepen: liraglutide subcutaan (3 mg; start met 0,6 mg en verhoging tot 3 mg binnen 4 weken) (n=1 505) en placebo (n=749)
- vanaf de randomisatie tot het einde van de follow-up kregen alle patiënten een gestandaardiseerde leefstijlinterventie met duidelijke en herhaalde instructies om hun fysieke activiteiten te verhogen (minstens 150 minuten per week) en hun calorie-inname te verminderen (500 kcal minder dan hun energiebehoefte); 1 maal om de 2 maanden evaluatie van de voeding
- de studie vond plaats tussen juni 2011 en maart 2015
- opvolging tot week 160, wat overeenkomt met een periode van 104 weken (of 2 jaar) na het einde van de initiële studie.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: cumulatieve incidentie van het aantal patiënten met type 2-diabetes op week 160 en gemiddelde tijd vanaf de inclusie tot het optreden van type 2-diabetes
- coprimaire uitkomstmaten die al op week 56 van de initiële studie geëvalueerd werden: gewichtsverlies, aantal patiënten met minstens 5% gewichtsverlies en aantal patiënten met meer dan 10% gewichtsverlies
- secundaire uitkomstmaten: verschil in beginwaarden en evaluatie na 160 weken voor glykemie, lichaamsgewicht, cardiovasculaire risicofactoren en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (op basis van 4 vragenlijsten)
- ongewenste effecten
- de analyse van de primaire uitkomstmaten gebeurde op basis van een model voor de evaluatie van interval-**gecensureerde** gegevens
- de resultaten zijn berekend op de globale gegevens; het laatste beschikbare gegeven werd beschouwd als het finale gegeven (last observation carried forward of **LOCF**-procedure (3)).

Resultaten

- studie-uitval: 47% in de liraglutidegroep en 55% in de placebogroep
- primaire uitkomstmaat: na 160 weken werd bij 26 (2%) van de 1 472 patiënten in de liraglutidegroep versus 46 (6%) van de 738 patiënten in de placebogroep de diagnose van type 2-diabetes vastgesteld; bij de 26 patiënten in de liraglutidegroep was de gemiddelde tijd tot het ontstaan van type 2-diabetes statistisch significant langer dan voor de 46 patiënten in de placebogroep: 99 weken (SD 47) versus 87 weken (SD 47): RR van 0,21 met 95% BI van 0,13 tot 0,34; $p < 0,0001$
- secundaire uitkomstmaten:
 - significant meer gewichtsverlies in de liraglutidegroep dan in de placebogroep: -6,1% (SD 7,3) versus -1,9% (SD 6,3); versus placebo verminderde liraglutide de nuchtere glykemie met 0,41 mmol/L (95% BI van -0,46 tot -0,36)
 - significant relatief verschil tussen liraglutide en placebo voor insulineresistentie (HOMA-R) (vermindering met 17%; 95% BI van -21 tot -12) en voor de bèta-celfunctie (HOMA-B) (verhoging van 15%; 95% BI van 9 tot 20)
 - gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven: statistisch significant beter in de liraglutidegroep voor 2 van de 4 afgenomen vragenlijsten
- ongewenste effecten: gastro-intestinale problemen kwamen frequentst voor: 2,9 galblaasgerelateerde gebeurtenissen per 100 **patiëntjaren** observatie in de liraglutidegroep versus 1,2 in de placebogroep; 10 borsttumoren (7 maligne en 3 premaligne) in de liraglutidegroep (bij 9 vrouwen) waarvan 7 optraden tijdens het eerste jaar; geen borsttumoren in de placebogroep; meer zelfmoordneigingen in de liraglutidegroep.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat liraglutide 3 mg gedurende 3 jaar in combinatie met meer fysieke activiteit en een beperking van de calorie-inname het risico van type 2-diabetes doet dalen bij prediabetespatiënten met obesitas of met overgewicht en minstens 1 risicofactor. Voor deze populatie zou liraglutide een gunstig effect kunnen hebben op de gezondheid. De patiënten die met de studie stopten, werden niet verder opgevolgd en dat is een beperking van de studie.

Financiering van de studie

Novo Nordisk, producent van liraglutide.

Belangenconflicten van de auteurs

Alle auteurs hebben banden met Novo Nordisk (2 auteurs zijn tewerkgesteld bij deze firma) en met talrijke andere farmaceutische firma's; Novo Nordisk was betrokken bij de ontwikkeling van het studieprotocol, de gegevensverzameling en de planning en uitvoering van de statistische analyses samen met de auteurs; de auteurs interpreteerden de gegevens in samenspraak met Novo Nordisk en maakten het studierapport op samen met een *medical writing*-dienst die gefinancierd was door Novo Nordisk.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De definiëring van prediabetes en diabetes is problematisch omdat deze gebaseerd is op 3 criteria die niet dezelfde sensitiviteit en specificiteit hebben (4). De resultaten zijn dus een optelling van elementen met een verschillende definitie.

De auteurs geven geen verklaring voor het onevenwicht bij de randomisatie (2:1) en de blinding (5). De reële studie-uitval is minder hoog dan de studie-uitval die de auteurs vooropstelden bij de berekening van de steekproefgrootte. De patiëntkenmerken verschillen niet tussen beide onderzoeksgroepen, maar we weten niets over het rookgedrag van de patiënten. De resultaten van de primaire uitkomstmaat zijn berekend op basis van een **modified-intention-to-treat-analyse**. In deze analyse zijn de gerandomiseerde patiënten opgenomen met minstens 1 behandeling en met minstens 1 evaluatie na de beginmeting. De NNT voor het ontstaan van type 2-diabetes is vermeld in de supplementen van het artikel (op basis van een vooraf vastgelegd Weibullmodel berekenden de auteurs een NNT van 14 patiënten die gedurende 3 jaar behandeld moeten worden). Bij individuele sensitiviteitsanalyses voor de tijd tot het ontstaan van type 2-diabetes bleven de resultaten consistent. De analyse van de resultaten van de secundaire uitkomstmaten is gebaseerd op de globale gegevens (*modified-intention-to-treat-analyse*, zie hoger). Zeer veel patiënten konden niet opgenomen worden in deze analyses. De auteurs pasten de LOCF-procedure toe en die procedure is voor discussie vatbaar als er een absoluut onevenwicht is in studie-uitval (in deze studie 53% versus 45%) of een onevenwicht in de redenen van de studie-uitval (in deze studie 13% versus 6% wegens ongewenste effecten) (3). Sommige ongewenste effecten werden geëvalueerd over 172 weken (pancreatitis en neoplasie).

Interpretatie van de resultaten

Interpretatie van de resultaten van de primaire uitkomstmaat

De interpretatie van de resultaten van de primaire uitkomstmaat is zeer problematisch in deze studie. Welke patiënten werden gerekruteerd? Bodden de patiënten zich vrijwillig aan? Probeerden ze voordien al op verschillende andere manieren gewicht te verliezen, zonder succes? Waarom was er geen testperiode voorzien? Deze aspecten beperken in belangrijke mate de externe validiteit van de studie. Een aangepast voedingspatroon en fysieke activiteit zijn essentieel bij type 2-diabetes. Waren deze 2 elementen optimaal aanwezig in de hier besproken studie? In onderstaande tabel vergelijken we de resultaten van de placebogroep na 1 jaar met de resultaten van 2 oudere studies (6,7):

	Hier besproken studie van le Roux et al.	Tuomilehto et al. (6)	Diabetes Prevention Program Research Group (7)
gemiddelde BMI bij inclusie	39	31,3	33,9
gewichtsverlies in kg	- 3,2	-4,2	-7

Voor deze verschillen zijn 2 verklaringen mogelijk. Ofwel was de gerekruteerde populatie zeer verschillend op het vlak van gewicht, wat ons terugbrengt bij de vorige vraag over de rekrutering. Ofwel had de basisinterventie niet dezelfde intensiteit en was ze minder werkzaam in beide onderzoeksgroepen van de hier besproken studie waardoor de resultaten van de liraglutidegroep op een indirecte manier gunstiger uitvielen. In weerwil van de complexe evolutie van diabetes (8) kiest men als primaire uitkomstmaat voor een **intermediair eindpunt**. Is het klinisch relevant om de diagnose van type 2-diabetes met enkele weken te kunnen uitstellen? Een belangrijk probleem voor het niveau van bewijskracht van deze studie is de achterliggende logica van de studie: een bekend hypoglykemiërend geneesmiddel toedienen aan prediabetespatiënten zal in de meeste gevallen de nuchtere glykemie normaliseren (al van bij de start, wat in de hier besproken studie ook vastgesteld is) en dus de evolutie naar type 2-diabetes vertragen. Laat in de hier besproken studie nuchtere glykemie nu net 1 van de uitkomstmaten zijn! Een sterk argument om de achterliggende logica in vraag te stellen is het feit dat tijdens de follow-up van 12 weken na de behandeling 5 nieuwe gevallen van diabetes optraden in de liraglutidegroep versus 1 in de placebogroep met een nuchtere glykemie die overeenkwam met de aanvangswaarden. Er is een belangrijk verband tussen gewicht en type 2-diabetes. Er zijn gerandomiseerde studies gepubliceerd die bariatrische chirurgie vergelijken met een intensieve medische behandeling bij type 2-diabetespatiënten (9). Een dergelijke studie zou argumenten moeten kunnen aanleveren met een goed niveau van bewijskracht dat een medische interventie effectief is door het bekomen gewichtsverlies. Er wordt echter niets aangegeven dat wijst op een verband tussen HOMA-R en B en gewicht... terwijl voor het verband tussen deze bevindingen een eenvoudige extrapolatie naar de algemene populatie gemaakt had kunnen worden.

Interpretatie van resultaten van de secundaire uitkomstmaten

Voor de interpretatie van de secundaire uitkomstmaten moeten we opnieuw wijzen op een zeer belangrijk tekort aan informatie over de redenen van de studie-uitval en op de beperkingen van de toepassing van de LOCF-procedure (3).

- Na 3 jaar verliest de placebogroep in de hier besproken studie 2 kg lichaamsgewicht (SD 7,3) versus 4,2 kg in de vergelijkbare groep in de DPPRG-studie (7); dat sluit aan bij de hogervermelde opmerkingen (is de interventie voldoende intensief om lichaamsgewicht te verliezen?). Hetzelfde geldt voor de taille-omtrek (-3,4 cm versus -4,4 cm).
- De resultaten van de secundaire uitkomstmaten op het vlak van glykemie moeten we interpreteren in het kader van wat bekend is over het werkingsmechanisme van liraglutide op het niveau van de bèta-cel: liraglutide heeft een onmiddellijk stimulerend effect onafhankelijk van het gewichtsverlies (10). Op langere termijn moeten we nadenken hoe de glucotoxiciteit onder controle te houden (11). De resultaten brengen in geen enkel opzicht nieuwe informatie aan.
- De resultaten voor de secundaire uitkomstmaten op het vlak van cardiovasculaire risico's zijn beperkt en de klinische relevantie is twijfelachtig. Het gaat hier trouwens om intermediaire uitkomstmaten. Dat beperkte effect wordt in een meta-analyse (2018) ook bevestigd voor alle geneesmiddelen die leiden tot gewichtsverlies (12).
- De auteurs vermelden niet duidelijk wanneer de vragenlijsten over gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven afgenomen werden. We kunnen ook niet vaststellen hoe de LOCF-procedure toegepast kon worden op deze gegevens. Het verschil dat de auteurs vaststelden tussen de psychologische component en de fysieke component van de SF-13 is niet verrassend (13).

Interpretatie van de resultaten van de ongewenste effecten

- De globale resultaten op het vlak van ongewenste effecten lijken mooier dan ze in werkelijkheid zijn. Zoals verwacht traden gastro-intestinale ongewenste effecten, galblaasproblemen en psychische problemen (meer depressie) op. De auteurs van een meta-analyse (2016) vergeleken de ongewenste effecten van verschillende medicamenteuze behandelingen voor obesitas (14). In vergelijking met placebo was de OR voor de stopzetting van de studie wegens ongewenste effecten het grootst voor liraglutide. De vaststelling van borsttumoren is belangrijk en vraagt verdere opvolging.

De uitgebreide informatie in deze RCT verdient waardering. Toch kunnen de auteurs niet op een overtuigende manier aantonen dat 3 mg liraglutide, in vergelijking met een aangepast voedingspatroon en een toename van fysieke activiteiten, een reële meerwaarde heeft bij prediabetespatiënten met obesitas of met overgewicht en cardiovasculaire risicofactoren. Het uitstel van de ontwikkeling van type 2-diabetes kan toegeschreven worden aan het onmiddellijke effect van liraglutide op de nuchtere glykemie en er zijn geen sterke argumenten geleverd voor een verband tussen het vastgestelde gewichtsverlies en de primaire uitkomstmaat. De primaire uitkomstmaat is een intermediair eindpunt; niets laat toe om te hopen op een belangrijke wijziging in de evolutie van type 2-diabetes bij deze patiënten. Rekening houdend met de beperkte informatie door de grote studie-uitval, zijn de resultaten van de secundaire uitkomstmaten louter indicatief. De ongewenste effecten die in deze studie vastgesteld zijn, zijn de ongewenste effecten die we kunnen verwachten van een GLP-1-analoog; het grote aantal patiënten met borstkanker is opmerkelijk. Liraglutide is dus geen oplossing voor de preventie van type 2-diabetes bij prediabetespatiënten met obesitas. Dat is ook de mening van de auteurs van het editoriaal dat verscheen in de Lancet samen met de hier besproken RCT (15). Uit een review van de Cochrane Collaboration blijkt dat we dit besluit kunnen veralgemenen naar alle GLP-1-analogen (16).

Besluit van Minerva

Deze RCT onderzoekt de werkzaamheid van liraglutide voor de preventie van type 2-diabetes bij patiënten met prediabetes en obesitas of overgewicht en minstens 1 risicofactor. Een behandeling gedurende 3 jaar met liraglutide 3 mg in combinatie met meer fysieke activiteiten en een beperking van de calorie-inname, vermindert het risico van het ontstaan van type 2-diabetes. Het uitstel van de incidentie van type 2-diabetes kan toegeschreven worden aan het onmiddellijke effect van liraglutide op de nuchtere glykemie. Deze studie levert geen harde argumenten die een verband aantonen tussen gewichtsverlies en de primaire uitkomstmaat. Er zijn talrijke ongewenste effecten vastgesteld en het aantal borstkankers is verontrustend.

Voor de praktijk

De Belgische aanbeveling (Domus Medica 2015) over de preventie van type 2-diabetes voorziet geen toediening van een GLP-1-analoog (17). De richtlijn van NICE (2017) over de behandeling van overgewicht met liraglutide 3 mg beveelt duidelijk aan om deze medicatie te stoppen na 12 maanden indien er geen gewichtsreductie bekomen is (18). UpToDate benadrukt in een kwalitatieve beoordeling dat er geen bewijs is voor liraglutide als preventie van type 2-diabetes (19). We willen nogmaals wijzen op de idee dat het cardiovasculaire risico van type 2-diabetes meerdere oorzaken heeft en weinig verband houdt met de gemiddelde glykemie, en dat het belangrijk is om rekening te houden met de andere aanwezige cardiovasculaire risicofactoren (hypertensie, dyslipidemie, tabagisme) (8).

Merknaam

- liraglutide: Victoza®

Referenties zie website