

# Exenatide toevoegen aan een oraal antidiabeticum bij ongecontroleerde type 2-diabetes?

## Klinische vraag

Wat is het effect versus placebo van de toevoeging van exenatide aan een behandeling met glitazon al dan niet in combinatie met metformine bij type 2-diabetici met ongecontroleerde glykemie?

### Duiding

J. Ruige

### Bespreking van

Zinman B, Hoogwerf BJ, Duran Garcia SD, et al. The effect of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2007;146:477-85.

### Achtergrond

Recent werd voor type 2-diabetes een nieuwe klasse van medicatie ontwikkeld, gebaseerd op het incretinesysteem. Incretines, die worden gesecreteerd door de darm na voedselinname, stimuleren de insulinesecretie en inhiberen de glucagonsecretie afhankelijk van de glykemie. De verminderde werking van dit systeem bij type 2-diabetes zou opgevangen kunnen worden door exenatide, een incretinemimeticum. Met de combinatie exenatide en metformine/hypoglykemiërende sulfamiden werd reeds een gunstig effect op glykemiecontrole bij type 2-diabetes aangetoond<sup>2</sup>. Het effect van een combinatie met thiazolidinediones werd nog niet aangetoond.

### Bestudeerde populatie

- patiënten tussen 21 en 75 jaar behandeld met  $\geq 4$  mg rosiglitazon per dag of  $\geq 30$  mg pioglitazon per dag sinds minstens 4 maanden al of niet in combinatie met metformine sinds minstens 30 dagen
- HbA<sub>1c</sub> tussen 7,1 en 10%; BMI tussen 25 en 45 kg/m<sup>2</sup>; stabiel lichaamsgewicht ( $\leq 10\%$  variatie) gedurende minstens 3 maanden
- 435 patiënten gerekruteerd; 233 gerandomiseerd; gemiddelde leeftijd: 56 (SD 10) jaar; 55% mannen
- reeds 21% nam alleen glitazon; 79% nam een combinatie glitazon + metformine
- exclusiecriteria: geen vermeld.

### Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde, multicenter (49 hospitalen of centra voor eerstelijnsgezondheidszorg), internationale RCT
- run-in fase van 2 weken: tweemaal daags (15 minuten vóór ontbijt en vóór avondmaal) placebo subcutane injectie in de buik
- interventie: exenatide (n=121) gedurende 4 weken tweemaal daags 5  $\mu$ g en nadien gedurende 12 weken tweemaal daags 10  $\mu$ g; placebo (n=112) tweemaal daags dag subcutane injectie;
- in beide groepen worden orale antidiabetica verder gezet
- geen leefstijlinterventies.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verandering in HbA<sub>1c</sub>
- secundaire uitkomstmaten: nuchtere glykemie, postprandiale glykemie, glykemiewaarden verkregen bij zelfmonitoring, gewichtsverandering,  $\beta$ -celfunctie en ongewenste effecten
- analyse volgens **intention to treat** en **per protocol**.

### Resultaten

- primaire uitkomstmaat: HbA<sub>1c</sub> was op het einde van de studie ongeveer 1% lager in de exenatide- versus de placebo-groep (zie tabel)
- secundaire uitkomstmaten: significant verschil ten voordele van de exenatidegroep (zie tabel)
- studieuitval in de exenatidegroep: 16% (9% omwille van nausea, 5% omwille van braken) versus 2% (1% omwille van nausea) in de placebogroep
- geen significante verschillen in oedeem en hypoglykemie.

### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende onder controle is met rosiglitazon of pioglitazon, exenatide in vergelijking met placebo leidt tot betere glykemiecontrole en meer gewichtsverlies maar ook tot meer gastro-intestinale symptomen.

**Financiering:** Eli Lilly & Company, Amylin Pharmaceuticals hebben actief deelgenomen aan de uitvoering en de publicatie van de studie.

**Belangenvermenging:** vijf auteurs zijn werknemer en de drie eerste auteurs ontvingen honoraria van Eli Lilly & Company.

Tabel: Gemiddelde verschil in HbA<sub>1c</sub>, nuchtere glykemie, postprandiale glykemie, glykemie gemeten bij zelfmonitoring en gewichtsverandering tussen 16 weken behandeling met exenatide versus placebo bij patiënten met type 2-diabetes, reeds behandeld met glitazon al of niet gecombineerd met metformine.

Uitkomstmaat	Exenatide	Placebo	Verskil	95% BI
HbA <sub>1c</sub> (%)	-0,89	+0,09	-0,98	-1,21 tot -0,74
Nuchtere glykemie (mg/dl)	-28,62	+1,8	-30,42	-39,96 tot -21,06
Postprandiale glykemie (mg/dl)	-28,44	-5,58	-22,86	-29,52 tot -16,38
Glykemie bij zelfmonitoring (mg/dl)	-33,3	-2,52	-30,78	-37,62 tot -23,94
Gewichtsverandering (kg)	-1,75	-0,24	-1,51	-2,15 tot -0,88

## Methodologische beschouwingen

Deze dubbelblinde, placebogecontroleerde studie is goed uitgevoerd. Het lijkt erop dat de initiële patiëntenkarakteristieken van beide groepen vergelijkbaar zijn (echter geen statistische toets vermeld). Zo is de initiële HbA<sub>1c</sub>-waarde gemiddeld 7,9% (SD 0,9) in de exenatide- en 7,9% (SD 0,8) in de placebogroep. Wel is het studieprotocol niet erg duidelijk over de vorige behandelingen voor diabetes. Ongeveer een vijfde van de patiënten werd alleen behandeld met een glitazon; voor metformine was geen minimale dosis vereist en metformine mocht recent zijn toegevoegd. Een dergelijke behandelstrategie voor type 2-diabetes is ongebruikelijk in België. Hier wordt gestart met metformine en bij onvoldoende controle wordt een hypoglykemiërend sulfamide en/of een glitazon toegevoegd. Een vergelijking van de toevoeging van hypoglykemiërende sulfamiden versus exenatide is het onderwerp van andere studies. Het zou ook interessanter geweest zijn om bij obese patiënten met type 2-diabetes het toevoegen van exenatide te vergelijken met insuline. Dit gebeurde in een andere studie bij patiënten met type 2-diabetes, onvoldoende onder controle met metformine en hypoglykemiërende sulfamiden. Hierbij was exenatide niet inferieur aan insuline glargine<sup>3</sup>. Zoals de meeste studies over medicamenteuze behandeling van diabetes, is ook de huidige studie van beperkte duur en geeft zij informatie over glykemiecontrole en acute ongewenste effecten en niet over chronische morbiditeit en mortaliteit. Deze laatste uitkomsten zijn nochtans primordiaal voor arts en patiënt. De studieuitval bijvoorbeeld, die groter was in de exenatidegroep (16%) dan in de placebogroep (2%), toont dat nausea een belangrijk ongewenst effect kan zijn.

## Interpretatie van de resultaten

Het vastgestelde verschil in HbA<sub>1c</sub> en de gewichtsreductie ten gunste van exenatide lijkt klinisch relevant te zijn. De gewichtsreductie lijkt deels onafhankelijk van nauseaklachten te verlopen en is het meest uitgesproken bij de patiënten met een hoge BMI<sup>2</sup>. De toediening van exenatide zou dus

voorzien kunnen worden voor type 2-diabetici met onvoldoende glykemiecontrole ondanks leefstijlmaatregelen, metformine en hypoglykemiërende sulfamiden. Een recente meta-analyse van studies die het effect onderzoeken van geneesmiddelen die werken via het incretinesysteem<sup>4</sup> geeft aan dat de effectiviteit afgewogen dient te worden ten opzichte van de ongewenste effecten en de kostprijs. De meta-analyse geeft tevens de noodzaak aan van aanvullende studies om de plaats van deze nieuwe geneesmiddelen in ons medicamenteuze therapeutische arsenaal te bepalen. Zo zijn er momenteel onvoldoende gegevens beschikbaar over een mogelijk beschermend effect op de residuele  $\beta$ -cel functie bij mensen met type 2-diabetes<sup>1</sup>.

## Ongewenste effecten

Exenatide heeft als belangrijkste ongewenst effect nausea en vomitus. De meeste studies rapporteren nausea bij meer dan 50% van de patiënten die exenatide (zoals insuline) subcutaan toedienen. Na verloop van tijd neemt die klacht af. In deze studie wordt een uitval van 9% door nausea en 5% door vomitus vermeld. Door de recente introductie van deze geneesmiddelen gebaseerd op het incretinesysteem, zijn gegevens over ongewenste effecten op lange termijn niet beschikbaar. Een goede farmacovigilantie is dus zeer belangrijk<sup>4</sup>. Eén enkele open-label extension studie heeft een follow-up van drie jaar en is recent gepubliceerd in de vorm van een abstract<sup>5</sup>. Ten slotte werden in oktober 2007 door de FDA 30 gevallen van acute pancreatitis bij postmarketing surveillance gemeld. De fabrikant heeft aangegeven dit te zullen vermelden op de bijsluiter.

## ● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat de dagelijkse onderhuidse toediening van twee doses exenatide bij patiënten met ongecontroleerde type 2-diabetes onder behandeling met glitazon, al dan niet gecombineerd met metformine, effectiever is dan placebo op gebied van verlaging van HbA<sub>1c</sub> en lichaamsgewicht. We beschikken niet over gegevens wat betreft morbiditeit. Gegevens over de ongewenste effecten zijn voor het grootste deel beperkt tot de korte termijn. Zoals een recente meta-analyse over geneesmiddelen die inwerken op het incretinesysteem besluit, moet de plaats van exenatide in de medicamenteuze strategie nog bepaald worden. Wanneer orale antidiabetica falen in geval van type 2-diabetes, is insuline (op dezelfde manier toegediend als exenatide) een meer bewezen en aanbevolen behandeling.

1. Wajchenberg BL. Beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocr Rev* 2007;28:187-218.  
 2. Blonde L, Klein EJ, Han J, et al. Interim analysis of the effects of exenatide treatment on A1C, weight and cardiovascular risk factors over 82 weeks in 314 overweight patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:436-47.  
 3. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, et al; CWAA Study Group. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;143:559-69.

4. Amori RE, Lau J, Pittas AC. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;298:194-206.  
 5. Buse J, Macconell L, Stonehouse A, et al. Exenatide maintained glycemic control with associated weight reduction over three years in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2007;56(supplement 1 A73) (abstract).