

Klinische vraag

Wat is bij patiënten met type 2-diabetes het effect van DPP4-inhibitoren op cardiovasculaire uitkomsten in vergelijking met placebo of andere orale antidiabetica?

Referentie Patil HR, Al Badarin FJ, Al Shami HA, et al. Meta-analysis of effect of Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitors on cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2012;110:826-33.

Duiding Johan Wens, Universiteit Antwerpen, Centrum voor Huisartsgeneeskunde

Achtergrond

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) komt na een maaltijd vrij uit de wand van de dunne darm en stimuleert de pancreas tot het vrijstellen van insuline, voorkomt de glucagonproductie in de lever en vertraagt de maaglediging. Door inhibitie van DPP4 blijft GLP-1 langer in de bloedbaan wat resulteert in een voornamelijk postprandiale glykemiedaling. Volgens sommige bronnen zou postprandiale hyperglykemie een belangrijke rol spelen bij cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit¹. De cardiovasculaire effecten van DPP4-inhibitoren op lange termijn zijn echter nog niet gekend.

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE (1980-september 2011), Cochrane Collaborative database, Scopus, ClinicalTrials.gov
- referenties van artikels en verslagen van (inter-)nationale ontmoetingen.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's die monotherapie met een DPP4-inhibitor vergelijken met een ander oraal antidiabeticum; behandelingsduur ≥ 24 weken; rapportering van ongewenste cardiovasculaire bijwerkingen met DPP4-inhibitoren; alleen Engelstalige studies
- uiteindelijke inclusie van 18 RCT's; 10 studies niet opgenomen bij gebrek aan gegevens over cardiovasculaire ongewenste effecten.

Bestudeerde populatie

- 8544 type 2-diabetespatiënten; 4998 onder DPP4-inhibitor (44,6% vildagliptin; 26,9% saxagliptin; 15,4% sitagliptin; 13,1% alogliptin) en 3546 patiënten onder ander oraal antidiabeticum (54,8% metformine; 16,1% sulfonyleurea; 5,8% thiazolidinediones) of placebo (23,3%); gemiddelde behandelingsduur 46,4 weken.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: elke cardiovasculaire gebeurtenis (cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct of acuut coronair syndroom, CVA, hartfalen en hartritmestoornissen (atriumfibrilleren, supraventriculaire tachycardie of hartkloppingen))
- secundaire uitkomstmaten: de verschillende onderdelen van de samengestelde primaire uitkomstmaat
- verschil in aantal primaire en secundaire uitkomstmaten tussen DPP4-inhibitoren en andere behandelingen uitgedrukt in relatief risico (RR) met 95% betrouwbaarheidsinterval
- analyse volgens intention to treat
- pooling met fixed effects model en random effects model indien grote heterogeniteit ($I^2 > 50\%$)
- subgroepanalyses volgens gebruikte DPP4-inhibitor, vergelijkende arm (placebo, metformine, sulfonyleurea of thiazolidinediones); behandelingsduur (≤ 52 versus > 52 weken).

Resultaten

- 52% minder cardiovasculaire gebeurtenissen met DPP4-inhibitoren in vergelijking met andere behandelingen (RR 0,48; 95% BI 0,31-0,75; $p=0,001$; $I^2 0\%$)
- 60% minder niet-fatale myocardinfarcten of coronaire syndromen met DPP4-inhibitoren in vergelijking met andere behandelingen (RR 0,40; 95% BI 0,18-0,88; $p=0,02$; $I^2 0\%$)
- alleen significante reductie van cardiovasculaire gebeurtenissen met sitagliptine (RR 0,37; 95% BI 0,21-0,68; $I^2 0\%$); geen significant verschil tussen DPP4-inhibitoren en placebo in aantal cardiovasculaire gebeurtenissen; geen significant verschil tussen DPP4-inhibitoren en andere behandelingen op korte termijn (≤ 52 weken).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat deze meta-analyse bewijst dat DPP4-inhibitoren veilig zijn op cardiovasculair vlak en mogelijks het risico op ongewenste cardiovasculaire effecten verlagen.

Financiering van de studie niet vermeld

Belangenconflicten van de auteurs niet vermeld

Methodologische beschouwingen

Voor deze systematische review met meta-analyse is de uitgevoerde methodologie op gedetailleerde wijze beschreven. De auteurs zochten zowel naar gepubliceerde als naar niet-gepubliceerde data. Ze raadpleegden een voldoende aantal databanken. Door gebruik te maken van Scopus in plaats van Embase is het wel mogelijk dat sommige gepubliceerde studies niet zijn geselecteerd. Tevens beperkten ze zich tot Engelstalige artikels. Een funnel plot kon echter geen publicatiebias aantonen.

De auteurs beoordeelden de methodologische kwaliteit van de geselecteerde artikels met behulp van de Jadad-score. De Jadad-score wordt echter meer en meer beschouwd als een onnauwkeurige methode om bias op te sporen². Voor alle studies samen was de gemiddelde score 3,5 op 5,0, maar de niet-gepubliceerde artikels (5 van de 18 geïnccludeerde artikels) haalden gemiddeld slechts 2,0 op 5,0. Toch werden deze minder kwaliteitsvolle studies ook opgenomen in de meta-analyse. Sensitiviteitsanalyses zijn niet uitgevoerd waardoor we het effect van deze studies op het globale resultaat niet kunnen achterhalen.

Interpretatie van de resultaten

Deze studie toont aan dat er op lange termijn (≥ 52 weken) met DPP4-inhibitoren in vergelijking met andere orale antidiabetica 50% minder cardiovasculaire gebeurtenissen voorkomen. Het feit dat slechts één studie³ met een specifieke populatie (chronische nierinsufficiëntie) een significant verschil in de primaire uitkomstmaat kon aantonen relativeert echter in belangrijke mate het gepoolde resultaat. Mogelijks is het ontbreken van significante resultaten in de andere studies te wijten aan een tekort aan power. De studies waren immers opgezet om het effect van DPP4-inhibitoren op glykemiecontrole te bepalen. Daardoor ontbreekt er ook een systematische opsporing van cardiovasculaire gebeurtenissen wat onderrapportering in de hand werkt.

Een subgroepanalyse toonde aan dat er geen significant verschil was van DPP4-inhibitoren ten opzichte van placebo. Volgens de auteurs zelf is dat te wijten aan het feit dat de placebogroep (23%) duidelijk kleiner was dan de groep behandeld met actieve producten. Het gevolg hiervan is dat deze studie zeker niet kan aantonen dat de daling van cardiovasculaire incidenten een gevolg is van een verminderd risico met DPP4-inhibitoren dan wel van een verhoogd risico met andere glykemieverlagende middelen zoals sulfamiden, thiazolidinediones of metformine.

Andere studies

Het resultaat van deze meta-analyse is vergelijkbaar met een recentere meta-analyse van 8 fase III-studies waarbij eveneens een verminderd risico op cardiovasculaire gebeurtenissen werd gerapporteerd na behandeling met linagliptine (OR 0,34; 95% BI 0,16 – 0,70)⁴. In een subgroepanalyse van deze studie bleek dat het risico vooral verminderd was bij oudere mannen.

Versillende studies evalueerden het cardiovasculaire risico van DPP4-inhibitoren via intermediaire uitkomstmaten. Monami et al.⁵ toonden in hun systematische review met meta-analyse een mogelijk voordeel aan van behandeling met DPP4-inhibitoren op de cholesterolspiegel. Chrysant en Chrysant⁶ toonden een pleiotroop cardioprotectief effect aan van DPP4-inhibitoren dat los staat van de glykemieverlagende eigenschappen. DPP4-inhibitoren zouden atherosclerose voorkomen, de endotheliale dysfunctie verbeteren, de bloeddruk verlagen en myocardletsels voorkomen.

Cobble⁷ vond in een retrospectieve meta-analyse van acht fase II of III studies geen bewijs voor een verhoogd cardiovasculair risico met saxagliptin bij patiënten met type 2-diabetes.

Naast gegevens over cardiovasculaire veiligheid van DPP4-inhibitoren is er ook onderzoek uitgevoerd naar andere ongewenste effecten. Zo zou er naast het voorkomen van gastro-intestinale bijwerkingen, bij sitagliptine een verhoogde kans bestaan op rhinofaryngitis in vergelijking met placebo (RR 1,35 95% BI 1,03-1,77)⁸ en een verhoogde kans op depressie en myalgie. Tevens bestaat er een verhoogde kans op allergische reacties waaronder het ernstige Stevens-Johnson syndroom, maar een verhoogde kans op pancreas- en schilkklierkanker kon in een recente meta-analyse niet worden weerhouden⁹.

Besluit van Minerva

Uit deze meta-analyse van studies die het effect van een monotherapie met DPP4-inhibitoren versus andere orale antidiabetica op glykemiecontrole onderzochten kunnen we besluiten dat DPP4-inhibitoren op cardiovasculair vlak even veilig zijn als andere orale antidiabetica. Een beschermend effect van DPP4-inhibitoren voor cardiovasculaire gebeurtenissen kon met deze studie niet aangetoond worden.

Voor de praktijk

Op dit ogenblik is de plaats van DPP4-inhibitoren in de beschikbare aanbevelingen nog niet helemaal duidelijk. Resultaten van eerdere meta-analyses tonen aan dat DPP4-inhibitoren geen meerwaarde hebben op het vlak van werkzaamheid en veiligheid ten opzichte van de andere orale antidiabetica^{10,11}. In België wordt het gebruik van linagliptine en vildagliptine in monotherapie alleen toegelaten bij ernstige nierinsufficiëntie waarbij een behandeling met metformine tegenaangewezen is. In overeenstemming met de NICE-richtlijn kunnen DPP4-inhibitoren aan een behandeling met metformine en/of een hypoglykemiërend sulfamide toegevoegd worden bij onvoldoende metabole controle^{11,12}. Niettegenstaande de geruststellende resultaten op het vlak van cardiovasculaire veiligheid moeten we het potentiële individuele voordeel van het toevoegen van een gliptine aan een behandeling die onvoldoende metabole controle geeft, blijven afwegen tegen andere mogelijke risico's.

Referenties zie website www.minerva-ebm.be