

Klinische vraag

Leidt het gebruik van de GLP-1 analoog exenatide in vergelijking met het hypoglykemiërend sulfamide gimepiride tot een duurzamere glykemiecontrole bij type 2-diabetespatiënten met overgewicht of obesitas, onvoldoende gecontroleerd met metformine alleen?

Referentie Gallwitz B, Guzman J, Dotta F, et al. Exenatide twice daily versus gimepiride for prevention of glycaemic deterioration in patients with type 2 diabetes with metformin failure (EUREXA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:2270-8.

Duiding Katrien Benhalima, Dienst Endocrinologie, UZ Leuven

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 1 029 type 2-diabetespatiënten, gerekruteerd in 128 centra uit 14 Europese landen, tussen 18 en 85 jaar oud (gemiddelde leeftijd 56 jaar (SD 10 jaar)), 54% mannen, met een HbA1c $\geq 6,5\%$ maar $\leq 9\%$ (gemiddelde HbA1c 7,5% (SD 0,7%)) onder stabiele en maximaal getolereerde dosis metformine (gemiddeld 2 g/d); gemiddelde BMI was 32 kg/m² (SD 4 kg/m²); gemiddelde diabetesduur bedroeg 5,6 jaar; gemiddeld 72% nam antihypertensiva
- exclusiecriteria: contra-indicaties voor metformine of gimepiride, kanker ≤ 5 jaar, nier- of leverlijden, hemoglobinoopathie of chronische anemie, actieve proliferatieve diabetische retinopathie of maculair oedeem, ernstige gastro-intestinale aandoening, gebruik van systemische corticosteroiden, recent gebruik van vermageringsmedicatie, insuline, glitazonen, glucosidaseremmers, hypoglykemiërende sulfamiden of gliniden.

Onderzoekopzet

- open-label RCT met stratificatie volgens HbA1c ($\leq 7,3\%$; 7,4-8,2%; $> 8,2\%$) en met blinding van de effectbeoordeelaars
- twee groepen:
 - ~ exenatide (n=515): subcutane injecties 60 minuten vóór ontbijt en avondeten; starten met 5 μ g tweemaal daags; opdrijven naar 10 μ g tweemaal daags na 4 weken; reduceren naar 5 μ g tweemaal daags indien nausea langer dan een week zou aanhouden
 - ~ gimepiride (n=514): orale inname eenmaal daags vóór ontbijt; starten met 1 mg; om de 4 weken optitreren naar de maximaal getolereerde dosis (afhankelijk van het deelnemend land)
- tijdens de studie kregen beide groepen verder metformine aan dezelfde dosis zoals bij de start van de studie
- follow up: 48 maanden.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: tijdsperiode tot het optreden van onvoldoende glykemiecontrole met noodzaak tot het opstarten van alternatieve therapie, gedefinieerd als een HbA1c $> 9\%$ drie maanden na de start van de behandeling of als een HbA1c $> 7\%$ op twee opeenvolgende controles (met een interval van 3 maanden) na de eerste 6 maanden van de behandeling

Achtergrond

Metformine wordt algemeen aanvaard als eerstelijnsbehandeling voor type 2-diabetes¹⁻⁴. Omdat type 2-diabetes een progressief verloop kent, schiet een behandeling met metformine alleen na verloop van tijd vaak tekort, wat het starten van bijkomende therapie noodzakelijk maakt. Hypoglykemiërende sulfamiden worden vaak gekozen als tweedelijnsbehandeling omwille van de lage kostprijs en het snelle antwoord op hyperglykemie. Anderzijds gaat hun gebruik gepaard met een verhoogd risico op hypoglykemie en gewichtstoename⁵. Ondertussen is aangetoond dat GLP-1 analogen zoals exenatide en liraglutide een aanvaarde behandeling zijn voor ongecontroleerde type 2-diabetes. Daarenboven zouden ze het risico op hypoglykemie niet verhogen en met gewichtsverlies gepaard gaan^{6,7}. Er zijn echter geen lange termijnstudies die de duurzaamheid van de glykemiecontrole met GLP-1 analogen versus andere tweedelijns therapieën rechtstreeks vergelijken.

- secundaire uitkomstmaten: merkers van β -celfunctie, lichaamsgewicht, hypoglykemie en intermediaire eindpunten van cardiovasculair risico (bloeddruk en pols)
- analyse volgens modified intention to treat.

Resultaten

- tijdens een periode van 48 maanden trad er significant meer therapiefalen op in de gimepiride- versus de exenatidegroep: 53,8% (262/487) versus 41,4% (203/490), wat overeenkomt met een absoluut risicoverschil (ARR) van 12,4% (95% BI van 6,2 tot 18,6) of een HR van 0,784 (95% BI van 0,623 tot 0,899; $p=0,002$); het verschil in therapiefalen was groter in de subgroepen met HbA1c $> 7,3\%$
- mediane tijd tot therapiefalen was 180 weken in de exenatide- versus 142 weken in de gimepiridegroep ($p=0,032$)
- 44% (218/490) in de exenatide- versus 31% (150/487) in de gimepiridegroep bereikte een HbA1c $< 7\%$ ($p<0,0001$)
- secundaire uitkomstmaten: in de exenatide- versus de gimepiridegroep zag men na drie jaar significant meer daling van HOMA-IR ($p=0,003$), significant meer gewichtsverlies (-3,3 kg vs +1,15 kg, $p<0,0001$), significant minder symptomatische hypoglykemieën (20% (102) vs 47% (240), $p<0,0001$) en was de systolische bloeddruk significant meer gedaald (-5,2 mmHg, $p<0,0001$)
- nausea (22 [4%] vs 0%) en diarree (13 [3%] vs 0%) waren significant ($p=0,0005$) frequenter tijdens de eerste 6 maanden in de exenatide- versus de gimepiridegroep.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat deze studieresultaten aantonen dat exenatide beter is dan gimepiride om achteruitgang van de glykemiecontrole te voorkomen bij patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd zijn met metformine alleen.

Financiering van de studie Eli Lilly and Company; Amylin Pharmaceuticals

Belangenconflicten van de auteurs 4 auteurs verklaren honoraria ontvangen te hebben van de farmaceutische industrie waaronder Eli Lilly; 5 auteurs zijn werknemer van Eli Lilly.

Methodologische beschouwingen

De rekrutering van patiënten in deze studie gebeurde in 128 centra. Als we het totaal aantal geïncludeerde patiënten delen door het aantal deelnemende centra, blijkt dat er gemiddeld slechts 8 patiënten per centrum gerekruteerd zijn. Dat kan erop wijzen dat het hier gaat om een 'seeding trial', met als doel bij artsen het concept van nieuwe medicatie te introduceren eerder dan de bedoeling een wetenschappelijke onderzoeksvraag grondig te onderzoeken⁸. **Selectiebias** tijdens de rekrutering van patiënten is hierdoor dus niet uitgesloten. Anderzijds verliep de randomisatie op een correcte manier en werd concealment of allocation gedurende de ganse studieduur bewaard, wat **allocation bias** voorkomt. Omdat deze RCT open-label is uitgevoerd (zowel de onderzoekers als de patiënten weten welke therapie gegeven wordt) is **behandelingsbias** echter wel mogelijk. Zo was de gebruikte dosis van glimepiride eerder laag, ondanks het feit dat het studieprotocol vroeg om tot een maximaal getolereerde dosis te titreren. De kans op **detectiebias** werd dan weer wel voorkomen omdat de effectbeoordeelaars niet op de hoogte waren van de toegediende behandeling⁹. De auteurs gebruikten een modified intention to treat protocol. Alleen patiënten die minstens één studiemedicatie namen en waarvoor de basiskarakteristieken en minstens één HbA1c-waarde na de start van de studie bekend waren, werden in de analyse van de resultaten opgenomen. Dit heeft de resultaten waarschijnlijk niet vertekend omdat in beide groepen slechts weinig patiënten omwille van deze reden zijn uitgesloten¹⁰. Initieel is de studie opgezet als een non-inferioriteitsstudie met omzetting naar een superioriteitsstudie wanneer non-inferioriteit kon worden aangetoond. De auteurs hielden rekening met de vereisten die hiervoor nodig zijn¹¹. We kunnen ons echter wel vragen stellen bij het feit dat de vooropgestelde primaire uitkomstmaat (tijdspanne tot glykemie-ontregeling) als bijkomend resultaat vermeld wordt en dat de secundaire uitkomstmaten over een periode van 3 jaar in de plaats van 4 vier jaar zijn uitgezet.

Interpretatie van de resultaten

De EUREXA-studie is de tot heden langst lopende studie (follow up tot 4,5 jaar) die een GLP-1 analoog vergeleek met een gebruikelijke tweedelijnsbehandeling voor type 2-diabetespatiënten die onvoldoende gecontroleerd zijn met metformine. De meeste resultaten zijn significant in het voordeel van de exenatidegroep. Over een periode van 4 jaar moesten 8 patiënten (NNT=8; 95% BI van 5 tot 16) met exenatide in de plaats van met glimepiride behandeld worden om bij 1 patiënt therapiefalen te vermijden. Het primaire eindpunt is wel relevant voor de dagelijkse klinische praktijk, maar echt harde klinische uitkomstmaten zoals hospitalisatie zijn niet onderzocht. Ook is het niet mogelijk om deze resultaten zomaar te extrapoleren naar alle type 2-diabetespatiënten met onvoldoende glykemiecontrole onder metformine. De geïncludeerde populatie bestond hoofdzakelijk uit een blanke populatie met een gemiddelde HbA1c van 7,5% bij de start van de studie. In hun poweranalyse hadden de onderzoekers gerekend op een gemiddelde HbA1c van 8,2% bij inclusie.

Gastro-intestinale ongewenste effecten traden vaker op in de exenatidegroep waardoor er in vergelijking met de glimepiridegroep meer patiënten met de behandeling stopten. In de exenatidegroep trad een significant gewichtsverlies op, wat de resultaten van eerdere studies bevestigt^{7,12-13}. Ook werden er de helft minder hypoglykemieën gerapporteerd. Hierbij moet wel vermeld worden dat er slechts één ernstige hypoglykemie gerapporteerd werd in de exenatidegroep versus geen enkele in

de glimeperidegroep. Over het effect op cardiovasculair risico kunnen we uit deze studie niets besluiten omdat alleen intermediaire uitkomstmaten onderzocht zijn. Langetermijnstudies, specifiek opgezet om de cardiovasculaire veiligheid van de GLP-1 analogen te evalueren, zijn lopende en zullen pas na 2015 gekend zijn.

Besluit van Minerva

Deze open-label RCT die exenatide vergelijkt met glimepiride bij type 2-diabetespatiënten met overgewicht en met een HbA1c van gemiddeld 7,5% onder maximale metforminedosis in monotherapie, besluit dat de GLP-1 analoog exenatide beter is in het behouden van een goede glykemiecontrole dan het hypoglykemiërend sulfamide glimepiride. Bovendien zag men met exenatide minder (niet-ernstige) hypoglykemieën en trad er in tegenstelling tot glimeperide gewichtsverlies op. Patiënten die exenatide namen stopten wel vaker de behandeling omwille van gastro-intestinale ongewenste effecten. Over het effect van exenatide op cardiovasculair risico kunnen we uit deze studie niets besluiten.

Voor de praktijk

Als eerstelijnsbehandeling voor type 2-diabetes bevelen alle richtlijnen het gebruik van metformine aan¹⁻⁴. Gezien het gebrek aan evidentie op lange termijn wat harde eindpunten betreft zoals cardiovasculaire aandoeningen en mortaliteit tussen de verschillende tweedelijnsbehandelingen, benadrukken de recentste Europese en Amerikaanse richtlijnen dat individualisatie van de therapie essentieel is waarbij het streefcijfer van HbA1c en de voor- en nadelen van elke tweedelijnsbehandeling dienen afgewogen te worden naargelang de individuele kenmerken van de patiënt⁴. Mogelijke tweedelijnsbehandelingen zijn orale antidiabetica of injecteerbare therapieën. Deze studie toont aan dat exenatide een goed alternatief is voor glimepiride om op termijn een goede glykemiecontrole te behouden. Gezien een behandeling met exenatide gepaard gaat met minder hypoglykemieën zou ze in de plaats van glimepiride als tweedelijnsbehandeling te verkiezen zijn bij type 2-diabetespatiënten waarbij men hypoglykemieën absoluut wenst te vermijden zoals bij oudere patiënten of patiënten die hun hypoglykemieën niet goed meer voelen.

Mede gezien de kostprijs, laten de terugbetalingscriteria in België pas terugbetaling toe van GLP-1 analogen bij type 2-diabetespatiënten onvoldoende gecontroleerd (HbA1c >7,5%) onder metformine en een hypoglykemiërend sulfamide. Deze studie levert nieuwe argumenten om exenatide in bepaalde situaties (*zie hoger*), na het falen van monotherapie met metformine, te overwegen in de plaats van een hypoglykemiërend sulfamide.

Referenties zie website www.minerva-ebm.be