



# Verhoogt het risico op hypoglykemie wanneer DPP4-inhibitoren worden toegevoegd aan hypoglykemiërende sulfamiden?

### Referentie

Salvo F, Moore N, Arnaud M, et al. Addition of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors to sulphonylureas and risk of hypoglycaemia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;353:i2231. DOI: 10.1136/bmj.i2231

### Duiding

Johan Wens, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

De incidentie van hypoglykemie bij DPP4-inhibitoren in monotherapie is vergelijkbaar met de incidentie bij placebo of bij metformine (ongeveer 5%) (1,2). Ook is aangetoond dat het risico op hypoglykemie niet verhoogt wanneer DPP4-inhibitoren samen met metformine of glitazonen (syn. thiazolidinediones) gebruikt worden (3,4).

Een recente systematische review en meta-analyse (5) berekende specifiek het risico op hypoglykemie wanneer een DPP4-inhibitor wordt toegevoegd aan een hypoglykemiërend sulfamide. Zonder enige taalbeperking zocht men in verschillende bronnen (Medline, ISI Web of Science, SCOPUS, Cochrane Central Register of Controlled Trials en clinicaltrials.gov) gerandomiseerde gecontroleerde studies waarin minstens 50 type 2-diabetespatiënten een behandeling kregen met DPP4-inhibitoren + hypoglykemiërende sulfamiden. Men gebruikte de 'Cochrane Collaboration's tool' (6) om voor elke studie het risico op bias te bepalen. Alle tien geselecteerde studies zijn dubbelblind uitgevoerd maar bij slechts de helft is dat duidelijk in het protocol beschreven. Publicatiebias kon niet aangetoond worden. In totaal werden 6 546 patiënten geïncludeerd, van wie er 4 020 een combinatie van DPP4-inhibitor + hypoglykemiërend sulfamide en 2 526 placebo + hypoglykemiërend sulfamide kregen. Voor de combinatie- versus de controlegroep berekende men een risico op hypoglykemie van 1,52 (95% BI van 1,29 tot 1,80). In tegenstelling tot een geringe statistische heterogeniteit ( $I^2=20\%$ ) voor dit resultaat was de klinische heterogeniteit groot. Zo verschilde het type hypoglykemiërend sulfamide van studie tot studie; naast een hypoglykemiërend sulfamide namen de deelnemers in 4 studies ook metformine en in 2 studies ook insuline; men onderzocht verschillende DPP4-inhibitoren met verschillende dosissen. Een subgroepanalyse kon geen verschil in risico op hypoglykemie tussen een hoge en een lage dosis aantonen. Maar, het risico in de groep met lage dosissen was echter niet langer statistisch significant, waarschijnlijk door een tekort aan power. In 9 van de 10 studies was de follow-up  $\leq 6$  maanden. Om het NNH voor hypoglykemie op langere termijn te berekenen gebruikten de auteurs daarom het basisrisico op hypoglykemie van een andere meta-analyse waarin echter ook eerste generatie hypoglykemiërende sulfamiden (zoals tolbutamide) opgenomen waren (7). Ondanks deze beperking en ondanks de sterke klinische heterogeniteit in de huidige meta-analyse (8) berekende men een NNH voor hypoglykemie van 17 (95% BI van 11 tot 30) voor een behandelingsduur van 6 maanden of minder, van 15 (95% BI van 9 tot 26) voor een behandelingsduur van 6,1 tot 12 maanden en van 8 (95% BI van 5 tot 15) voor een behandelingsduur van langer dan 1 jaar, met de combinatie van DPP4-inhibitoren en hypoglykemiërende sulfamiden.

## Besluit

Deze systematische review en meta-analyse toont aan dat het toevoegen van DPP4-inhibitoren aan een behandeling met hypoglykemiërende sulfamiden bij type 2-diabetespatiënten het risico op hypoglykemie met de helft verhoogt. Hiermee dient rekening gehouden te worden wanneer DPP4-inhibitoren worden toegevoegd aan een behandeling met metformine + hypoglykemiërend sulfamide (9) of aan een behandeling met hypoglykemiërende sulfamiden alleen wanneer metformine niet gebruikt kan worden.

## Referenties

1. Chevalier P. Bij onvoldoende gecontroleerde diabetes een DPP-4-inhibitor toevoegen? *Minerva* 2011;10(6):73-4.
2. 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. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01380.x
3. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e1369. DOI: 10.1136/bmj.e1369
4. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch CL. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD006739.pub2
5. Salvo F, Moore N, Arnaud M, et al. Addition of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors to sulphonylureas and risk of hypoglycaemia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;353:i2231. DOI: 10.1136/bmj.i2231
6. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. Cochrane Bias Methods Group Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928
7. Hemmingsen B, Schroll JB, Lund SS, et al. Sulphonylurea monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD009008.pub2
8. Michiels B. NNH op basis van een meta-analyse. *Minerva* 2016;15(8):210-1.
9. Chevalier P. Wat toevoegen bij onvoldoende gecontroleerde diabetes met metformine + hypoglykemiërend sulfamide? *Minerva bondig* 28/09/2011.