



Liraglutide toevoegen bij onvoldoende glykemiecontrole met multiële dagelijkse insuline-injecties?

Referentie

Lind M, Hirsch IB, Tuomilehto J, et al. Liraglutide in people treated for type 2 diabetes with multiple daily insulin injections: randomised clinical trial (MDI Liraglutide trial). *BMJ* 2015;351:h5364. DOI: 10.1136/bmj.h5364

Duiding

Geert Goderis, ACHG, KU Leuven

Meerdere studies toonden reeds aan dat het toevoegen van incretinemimetica (GLP-1-analogen) aan orale antidiabetica gunstig is voor de glykemiecontrole bij patiënten met type 2-diabetes. Zo gaven we reeds duiding bij een gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde, multicenter (49 hospitalen of centra voor eerstelijnsgezondheidszorg), internationale RCT (1,2) die aantoonde 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 voor de verlaging van HbA1c en lichaamsgewicht. Een andere open-label RCT, eveneens besproken in Minerva (3,4) vergeleek exenatide met glimepiride bij type 2-diabetepatiënten met overgewicht en met een HbA1c van gemiddeld 7,5% onder maximale metforminedosis in monotherapie. Men stelde vast dat een goede glykemiecontrole meer behouden werd met exenatide dan met glimepiride. Bovendien zag men met exenatide minder (niet-ernstige) hypoglykemieën en trad er in tegenstelling tot glimepiride gewichtsverlies op. Patiënten die exenatide gebruikten, stopten wel vaker de behandeling wegens gastro-intestinale ongewenste effecten. Over het effect en de ongewenste effecten van exenatide op lange termijn konden we uit deze studies (1-4) niets besluiten.

Een recente dubbelblinde, placebogecontroleerde RCT onderzocht het effect van de GLP-1-analoog liraglutide bij type 2-diabetepatiënten met multiële dagelijkse insuline-injecties en onvoldoende glykemiecontrole (5). Men includeerde 124 type 2-diabetepatiënten met een gemiddelde leeftijd van 64 jaar die gemiddeld reeds 17 jaar type 2-diabetes hadden. Ondanks een behandeling met basale langwerkende insuline én ten minste twee prandiale kortwerkende insuline-injecties hadden ze een HbA1c tussen 7,5% en 11,5% (gemiddeld 8,97%). De BMI bedroeg gemiddeld 33,5 kg/m². Ten opzichte van de placebogroep zag men in de interventiegroep die gedurende 24 weken één subcutane injectie van 0,6 mg (n=4), 1,2 mg (n=3) of 1,8 mg (n=57) liraglutide kreeg, een statistisch significante reductie van HbA1c van -1,13% (95% van -1,45 tot -0,81%). Op het eerste gezicht lijkt het een klinisch relevante uitkomst maar of deze winst zich ook zal vertalen in een klinisch relevant voordeel op lange termijn is nog onduidelijk. Een eerdere studie kon wel reeds een langdurig effect van liraglutide op HbA1c aantonen (6). De totale dagelijkse dosis insuline kon door de patiënten met 18,1 eenheden verminderd worden in de interventiegroep en met 2,3 eenheden in de placebogroep (verschil van -15,8 eenheden met 95% BI van -23,1 tot -8,5 eenheden; p<0,001). Ook werd met liraglutide een statistisch significante daling in lichaamsgewicht vastgesteld van -3,8 kg (95% BI van -4,9 tot -2,8 kg). Er waren geen statistisch significante verschillen in het voorkomen van symptomatische of asymptomatische hypoglykemie. Er was ook geen verschil in ernstige ongewenste effecten. Maar, er waren wel meer patiënten in de interventiegroep met gastro-intestinale klachten (47% versus 13%). Het ging dan vooral om nausea in het begin van de behandeling. Zoals eerdere studies (1,3,6) was deze studie wel te kort om ernstige ongewenste effecten op lange termijn (zoals cardiovasculaire ongewenste effecten en acute pancreatitis) op te sporen.

Domus Medica (7) beveelt aan om de behandeling met één injectie basale insuline geassocieerd met perorale antidiabetica te intensifiëren met prandiale insuline (snelwerkend of ultrasnelwerkend) of een GLP-1-agonist wanneer de streefwaarde van HbA1c niet bereikt wordt. De keuze voor de combinatie prandiale/ basale insuline of de combinatie GLP-1-agonist/ basale insuline hangt af van het profiel van de patiënt. Zo gebruikt men best een GLP-1-agonist bij patiënten met obesitas of bij patiënten bij wie hypoglycemie een bijzonder gevaar vormt. De huidige studie (5) toont aan dat men bij onvoldoende controle van HbA1c op korte termijn een GLP-1-agonist aan de combinatie prandiale/basale insuline kan associëren. Het effect en de veiligheid op lange termijn is echter niet bekend en bovendien wordt deze combinatie vooralsnog niet terugbetaald door het RIZIV.

Besluit

Deze placebogecontroleerde RCT toont aan dat het toevoegen van liraglutide aan meerdere dagelijkse insuline-injecties bij patiënten met onvoldoende gecontroleerde glykemiecontrole een statistisch significante verbetering geeft van HbA1c zonder verhoogd risico op hypoglykemie. Bovendien stelde men ook een daling van de insulinedosis en van het lichaamsgewicht vast. In hoeverre dit resultaat zich zal vertalen in een klinisch relevante winst op het vlak van harde uitkomstmaten en of deze combinatie ook op lange termijn veilig is, moet verder onderzocht worden.

Productnamen

- Exenatide = Bydureon®, Byetta®
- Glimepiride = Amarylle®
- Liraglutide = Victoza®
- Glitazon: Rosiglitazon (niet meer op de Belgische markt); Pioglitazon (Actos®)

Referenties

1. Zinman B, Hoogwerf BJ, Duran Garcia S, et al. The effect of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:477-85. DOI: 10.7326/0003-4819-146-7-200704030-00003
2. Ruige J. Exenatide toevoegen aan een oraal antidiabeticum bij ongecontroleerde type 2-diabetes? *Minerva* 2008;7(2):22-3.
3. Gallwitz B, Guzman J, Dotta F, et al. Exenatide twice daily versus glimepiride 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60479-6
4. Benhalima K. Type 2-diabetes: wat te kiezen als metformine faalt? *Minerva* 2013;12(4):45-6.
5. Lind M, Hirsch IB, Tuomilehto J, et al. Liraglutide in people treated for type 2 diabetes with multiple daily insulin injections: randomised clinical trial (MDI Liraglutide trial). *BMJ* 2015;351:h5364. DOI: 10.1136/bmj.h5364
6. Garber A, Henry RR, Ratner R, et al. Liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide 1 analogue, provides sustained improvements in glycaemic control and weight for 2 years as monotherapy compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:348-56. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2010.01356.x
7. Koeck P, Bastiaens H, Benhalima K, et al. Diabetes mellitus type 2. Richtlijn Domus Medica, gevalideerd door CEBAM, mei 2015.