



Linagliptine toevoegen aan empagliflozine en metformine bij patiënten met type 2-diabetes?

Referentie

Tinahones FJ, Gallwitz B, Nordaby M, et al. Linagliptin as add-on to empagliflozin and metformin in patients with type 2 diabetes. Two 24-week randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group trials. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:266-74. DOI: 10.1111/dom.12814

Duiding

Johan Wens, Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg Antwerpen, Universiteit Antwerpen

Wanneer de glycemie van een patiënt onvoldoende onder controle is met metformine, kan een DPP-4-inhibitor of een SGLT2-inhibitor aan de behandeling toegevoegd worden (1). Beide producten werden reeds besproken in Minerva. Bij patiënten met type 2-diabetes en hoog cardiovasculair risico, de helft onder dubbele therapie en 30% onder monotherapie met verschillende antidiabetica (75% metformine, 48% insuline, 43% sulfonylureum), bleek empagliflozine (SGLT2-inhibitor) versus placebo een gunstig effect te hebben op de progressie van nefropathie (2,3), alsook op een samengesteld cardiovasculair eindpunt bestaande uit cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal CVA (4,5). Het toevoegen van DPP4-inhibitoren aan hypoglykemiërende sulfamiden (in monotherapie of gecombineerd met metformine of insuline) deed het risico op hypoglykemie met de helft toenemen (6,7).

Een recente studie onderzocht het effect en de veiligheid van linagliptine versus placebo toegevoegd aan een behandeling van empagliflozine en metformine bij patiënten met type 2-diabetes (8). Men includeerde 709 patiënten die onvoldoende onder controle waren met een stabiele dosis metformine. Gedurende 16 weken kregen ze een bijkomende 'open label'-behandeling met empagliflozine 10 mg (n=354) of 25 mg (n=355). Patiënten met een HbA1c $\geq 7,0\%$ en $\leq 10,5\%$ (n=482) werden vervolgens geïncludeerd in een dubbelblinde, dubbel placebo, gerandomiseerde gecontroleerde studie. Ofwel kregen de patiënten linagliptine 5 mg ofwel placebo terwijl de behandeling met metformine en empagliflozine verdergezet werd. De gemiddelde HbA1c van 7,82 tot 8,04% bij randomisatie was na 24 weken follow-up gedaald met linagliptine versus placebo, respectievelijk -0,47% (95% BI van -0,66 tot -0,28) in de groep met 25 mg empagliflozine en met -0,32% (95% BI van -0,52 tot -0,13) in de groep met 10 mg empagliflozine. Ongewenste effecten werden meer gerapporteerd bij patiënten in de placebogroep dan in de linagliptinegroep, maar het is niet duidelijk of dit verschil statistisch significant was. De daling in gewicht en lichaamsomtrek onder 'open label'-behandeling met empagliflozine bleef behouden na toevoeging van linagliptine. Een vergelijkbare placebogecontroleerde studie leverde na 24 weken gelijkaardige resultaten op voor 5 mg saxagliptine toegevoegd aan een behandeling met metformine en dapagliflozine (9). Of deze daling van HbA1c zich ook op lange termijn zal vertalen in een klinisch relevant voordeel, moet echter verder onderzocht worden. Ook een vergelijking met andere vormen van triple therapie op vlak van (kosten-)effectiviteit en veiligheid is noodzakelijk.

Besluit

Deze dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studie toont aan dat de toevoeging van linagliptine aan een behandeling met metformine en empagliflozine bij onvoldoende gecontroleerde patiënten met type 2-diabetes op korte termijn leidt tot een statistisch significante daling van HbA1c. Of deze triple behandeling ook op lange termijn zal leiden tot klinisch relevante voordelen, moet verder onderzocht worden.

Referenties

1. Koeck P, Bastiaens H, Benhalima K, et al. Diabetes mellitus type 2. *Domus Medica* 2015.
2. Wens J. Voorkomt empagliflozine nierziekte bij type 2-diabetespatiënten? *Minerva bondig* 5/12/2016.

3. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323-34. DOI: 10.1056/NEJMoa1515920
4. Wens J. Empagliflozine: ook effect op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met type 2-diabetes? *Minerva* 2016;15(4):98-101.
5. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720
6. Wens J. Verhoogt het risico op hypoglykemie wanneer DPP4-inhibitoren worden toegevoegd aan hypoglykemiërende sulfamiden? *Minerva bondig* 17/10/2016.
7. 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
8. Tinahones FJ, Gallwitz B, Nordaby M, et al. Linagliptin as add-on to empagliflozin and metformin in patients with type 2 diabetes. Two 24-week randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group trials. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:266-74. DOI: 10.1111/dom.12814
9. Mattheai S, Catrinoiu D, Celinski A, et al. Randomized, double-blind trial of triple therapy with saxagliptin add-on to sapagliflozin plus metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:2018-24. DOI: 10.2337/dc15-0811