



Liraglutide toevoegen aan de insulinebehandeling bij type 1-diabetes?

Referentie

Ahren B, Hirsch IB, Pieber TR, et al; ADJUNCT TWO Investigators. Efficacy and safety of liraglutide added to capped insulin treatment in subjects with type 1 diabetes: the ADJUNCT TWO randomized trial. *Diabetes Care* 2016;39:1693-701. DOI:10.2337/dc16-0690

Duiding

Geert Goderis, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

In Minerva bespraken we reeds het effect van liraglutide toegevoegd aan een ontoereikende insulinebehandeling bij type 2-diabetes. Zo zag men in een RCT dat HbA1c statistisch significant daalde zonder verhoogd risico van hypoglykemie (1,2). Bovendien stelde men ook een daling vast van de gebruikte dosis insuline en van het lichaamsgewicht. Dat gunstige resultaat kon zich echter nog niet vertalen in een klinisch relevante winst op het vlak van harde uitkomstmaten (3,4). Ook moet verder onderzocht worden of deze combinatie op lange termijn veilig is. De meeste patiënten met type 1-diabetes bereiken de HbA1c-doelstelling van 7% (5) niet wegens hypoglykemie en gewichtstoename door de insulinebehandeling (6). Onderzoek in de Verenigde Staten toont aan dat bijna de helft van de mensen met type 1-diabetes obees is (7). De gunstige effecten van liraglutide (1-4) zouden dus ook voor patiënten met type 1-diabetes zeer nuttig kunnen zijn.

Een 26-weeken durende, placebogecontroleerde, dubbelblinde, 4-armen RCT (8) onderzocht het effect van een subcutane toediening van liraglutide 1,8 mg (n= 205), 1,2 mg (n=209) en 0,6 mg (n=211) ten opzichte van placebo (n=206), bovenop een individueel aangepaste insulinebehandeling, bij type 1-diabetes patiënten. Deze patiënten hadden een BMI >20 kg/m², werden sinds 3 maanden behandeld met een stabiele insulinedosis (ofwel multi-pele insuline-injecties ofwel een continue subcutane insulinetoediening) en hadden een HbA1c tussen 7% en 10%. Het enige exclusie criterium was behandeling met een andere GLP-1-agonist of een DPP-4-inhibitor, wat de toepasbaarheid van de bevindingen in de dagelijkse praktijk vergroot.

Na 26 weken was de gemiddelde HbA1c-waarde van 8,1% bij aanvang van de studie afgenomen met 0,35% (95% BI van -0,50 naar -0,20) in de 1,8 mg liraglutidegroep, met 0,23% (95% BI van -0,38 naar -0,08) in de 1,2 mg liraglutidegroep en met 0,24% (95% BI van -0,39 naar -0,10) in de 0,6 mg liraglutidegroep ten opzichte van de placebogroep (waar men een toename zag van HbA1c van 0,01%). Alleen voor 1,8 mg liraglutide zag men een **statistisch significante** toename van het percentage patiënten dat de streefwaarde van HbA1c <7,0% (5) bereikte (OR 2,12 met 95% BI van 1,11 tot 4,06). Na 26 weken zag men ook een statistisch significante gewichts daling van 5,1 kg, 4,0 kg en 2,5 kg met respectievelijk 1,8, 1,2 en 0,6 mg liraglutide versus placebo. Verder gebruikten de patiënten in de interventiegroepen statistisch significant minder prandiale insuline. Het is niet duidelijk of dit in verband staat met het feit dat de daling van HbA1c het sterkst was na drie maanden om nadien opnieuw te stijgen tot dicht bij de aanvangswaarde en evenmin met het feit dat de incidentie van hyperglykemische gebeurtenissen met ketose (ketose >1,5 mmol) groter was in de 1,8 mg liraglutide- versus de placebogroep (0,5 versus 0,1 gebeurtenissen/patiënt/jaar; p=0,01). Vervelend is ook de moeilijk te verklaren hogere incidentie van symptomatische hypoglykemie in de groep die 1,2 mg liraglutide gebruikte (21,3 gebeurtenissen/patiënt/jaar versus 16,6 in de placebogroep (p=0,03)).

De bevindingen van de Adjunct Two trial sluiten nauw aan bij deze van de Adjunct One trial. Deze RCT had dezelfde opzet, behalve dat de insulinedoses bij aanvang verminderd werden om ze, indien nodig, nadien opnieuw op te drijven en dat de studie 52 in plaats van 26 weken duurde (9).

Besluit

Deze dubbelblinde, placebogecontroleerde studie toont aan dat toevoeging van liraglutide aan een insulinebehandeling bij type 1-diabetespatiënten leidt tot een statistisch significante daling van HbA1c, gewicht en gebruik van prandiale insuline. De klinische relevantie van de daling in HbA1c moet verder onderzocht worden, alsook de hogere incidentie van hypoglykemie met 1,2 mg liraglutide en van hyperglykemie met 1,8 mg liraglutide.

Voor de praktijk

Deze dubbelblinde placebogecontroleerde studie bevestigt het resultaat van eerdere studies dat liraglutide toegevoegd aan de insulinebehandeling bij type 1-diabetes patiënten kan leiden tot een betere controle van HbA1c (1,2), een vermindering van de dosis insuline en gewichtsreductie (3,4). De klinische relevantie van het effect op HbA1c moet nog verder onderzocht worden aangezien de daling zich vooral manifesteerde in de beginmaanden na opstart van liraglutide. Hoewel ernstige en levensbedreigende bijwerkingen niet significant verhoogd waren, lijkt de verhoogde incidentie van hypoglykemische en hyperglykemische gebeurtenissen met ketose beperkingen op te leggen aan de implementatie van deze combinatietherapie in de dagelijkse praktijk. Er zijn dus momenteel onvoldoende argumenten om de huidige aanbevelingen over de behandeling van type 1-diabetes (5) aan te passen.

Productnamen

- Liraglutide = Victoza

Referenties

1. Goderis G. Liraglutide toevoegen bij onvoldoende glykemiecontrole met multiële dagelijkse insuline-injecties? Minerva bondig 17/10/2016.
2. 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
3. Vanhaeverbeek M. Liraglutide voor de behandeling van type 2-diabetes: cardiovasculaire risico's? Minerva bondig 15/02/2017.
4. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827
5. Type 1 diabetes: insulinebehandeling. Duodecim Medical Publications. Laatste update: 28/02/2014. Laatste review: 28/02/2014.
6. Miller KM, Foster NC, Beck RW, et al; T1D Exchange Clinic Network. Current state of type 1 diabetes treatment in the U.S.: updated data from the T1D exchange clinic registry. *Diabetes Care* 2015;38:971-8. DOI: 10.2337/dc15-0078
7. Bae JP, Lage MJ, Mo D, et al. Obesity and glycemic control in patients with diabetes mellitus: Analysis of physician electronic health records in the US from 2009–2011. *J Diabetes Complications* 2016;30:212-20. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2015.11.016
8. Ahren B, Hirsch IB, Pieber TR, et al; ADJUNCT TWO Investigators. Efficacy and safety of liraglutide added to capped insulin treatment in subjects with type 1 diabetes: the ADJUNCT TWO randomized trial. *Diabetes Care* 2016;39:1693-701. DOI: 10.2337/dc16-0690
9. Mathieu C, Zinman B, Hemmingsson JU, et al; ADJUNCT ONE Investigators. Efficacy and safety of liraglutide added to insulin treatment in type 1 diabetes: The ADJUNCT ONE treat-to-target randomized trial. *Diabetes Care* 2016;39:1702-10. DOI: 10.2337/dc16-0691