



Verhoogde kans op acute pancreatitis met GLP-1-analogen of DPP-4-inhibitoren?

Referenties

Azoulay L, Fillion KB, Platt RW, et al; Canadian Network for Observational Drug Effect Studies (CNODES) Investigators. Association between incretin-based drugs and the risk of acute pancreatitis. *JAMA Intern Med* 2016;176:1464-73. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.1522
en Faillie JL, Yu OH, Yin H, et al. Association of bile duct and gallbladder diseases with the use of incretin-based drugs in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA Intern Med* 2016;176:1474-81. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.1531

Duiding

Geert Goderis, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

Tijdens de bespreking van een studie over DPP-4-inhibitoren (1,2) en tijdens de bespreking van een studie over exenatide (een GLP-1-analoog) (3,4) wezen we op het potentiële risico van pancreatitis en pancreaskanker met deze behandelingen. In een meta-analyse van RCT's zag men dat incretinegebaseerde geneesmiddelen geassocieerd zijn met een verhoogd risico van gestegen plasmawaarden van pancreasenzymen maar een verband met acute pancreatitis kon men evenwel niet aantonen (5). Ook werd vastgesteld dat GLP-1-analogen de werking van cholangiocyten stimuleren (6), wat dan weer de hypothese voedt dat incretinegebaseerde medicatie het risico van cholangitis, cholecystitis en eventueel kanker van de galwegen in de hand werkt. Twee recente cohortstudies werpen een licht op deze vragen (7,8).

Een eerste studie (7) betrof een groot, internationaal, multicenter onderzoek in Canada, de Verenigde Staten en het Verenigd Koninkrijk bij een cohorte van 1 532 513 patiënten (gemiddelde leeftijd 56,6 jaar en 51% mannen) met type 2-diabetes mellitus en de novo gebruik van antidiabetica tussen 1 januari 2007 en 30 juni 2013. De opvolging verliep tot 30 juni 2014. Een groep patiënten behandeld met incretine-gebaseerde medicijnen (DPP-4-inhibitor en/of GLP-1-analoog) werd vergeleken met een controlegroep van patiënten die ten minste twee orale antidiabetica gebruikten. Tijdens de follow-up van 3 464 659 persoonsjaren werden 5 165 patiënten opgenomen in het ziekenhuis wegens acute pancreatitis. Dat komt neer op een **incidentie** van 1,49 per 1 000 persoonsjaren. Men zag echter geen toename in het risico van pancreatitis bij de groep met incretine-gebaseerde mimetica ten opzichte van de controlegroep (HR 1,03 met 95% BI van 0,87 tot 1,22). Een subgroepanalyse toonde aan dat dit zowel gold voor de DPP-4-inhibitoren als voor GLP-1-agonisten.

Een tweede studie van dezelfde onderzoeksgroep (8) betrof een **retrospectieve cohortstudie** waarbij gegevens van het United Kingdom Clinical Practice Research Datalink (CPRD) gekoppeld werden aan gegevens van de Hospital Episodes Statistics (HES) databank. Zo werd een cohorte bekomen van 71 369 patiënten van 18 jaar of ouder met type 2-diabetes mellitus bij wie tussen 1 januari 2007 en 31 maart 2014 een antidiabetische behandeling opgestart werd. Ook hier vergeleek men een groep patiënten behandeld met incretine-gebaseerde medicijnen met een controlegroep van patiënten die ten minste 2 orale antidiabetica gebruikten. Tijdens de follow-up van 227 994 persoonsjaren werden 853 patiënten opgenomen in het ziekenhuis voor aandoeningen van de galwegen of galblaas. Dat komt neer op een incidentie van 3,7 gebeurtenissen per 1 000 persoonsjaren (95% BI van 3,5 tot 4,0). DPP-4-inhibitoren waren echter niet geassocieerd met een verhoogde incidentie van aandoeningen van de galblaas en galwegen. Met GLP-1-analogen zag men wel een verhoogde incidentie: 6,1 versus 3,3 gebeurtenissen per 1 000 persoonsjaren (**HR 1,79 met 95% BI van 1,21-2,67**). In een secundaire analyse associeerde men GLP-1-analogen ook met een verhoogd risico van cholecystectomie (HR 2,08 met 95% BI van 1,08 tot 4,02). Dit is een relatief nieuwe bevinding die noopt tot verhoogde aandacht bij het voorschrijven van deze medicatieklasse. Hoewel aandoeningen van de galblaas en galwegen niet dodelijk zijn (behalve dan kanker), kunnen ze toch gepaard gaan met ernstige pijn en chirurgische ingrepen. Deze vaagheid brengt ons tot een eerste belangrijke zwakte van deze retrospectieve cohortstudie, waarbij maar liefst 29 ICD-10 codes gepoold zijn. Daardoor is het dus onmogelijk om uit te maken met welke precieze diagnose GLP-1-analogen geassocieerd zijn. Een tweede zwakte is dat men wel corrigeerde voor gewicht, HbA1c en diverse comorbiditeiten maar niet voor gewichtsverlies. Snel gewichtsverlies

is nochtans een risicofactor voor galstenen (9), de meest frequente aandoening van galblaas en galwegen. In dat verband citeren de auteurs twee studies (10,11) waarbij met liraglutide gewichtsverlies bekomen werd, maar waarbij ook de incidentie van galstenen en ontsteking van de galblaas toenam. Gewichtsverlies kan dus het verband tussen GLP-1-analogen en het ontstaan van galstenen verklaren, maar verder onderzoek is noodzakelijk om andere oorzaken, zoals een vertraagde galblaaslediging, uit te sluiten.

Besluit

Uit een grote progressieve cohortstudie kunnen we besluiten dat het gebruik van GLP-1-analogen en DPP-4-inhibitoren bij patiënten met type 2-diabetes mellitus niet gepaard gaat met een toename van pancreatitis. Een andere grote retrospectieve cohortstudie suggereert dat GLP-1-analogen, maar niet DPP-4-inhibitoren, geassocieerd zijn met galblaaslijden. Verder onderzoek is echter noodzakelijk om dit te bevestigen.

Voor de praktijk

Als bij patiënten met type 2-diabetes mellitus de HbA1c-streefwaarde onder behandeling met metformine niet bereikt is, wordt aanbevolen om een tweede en eventueel een derde peroraal antidiabeticum toe te voegen. Hiervoor komen respectievelijk DPP-4-inhibitoren en GLP-1-analogen in aanmerking (12). Beide kunnen gepaard gaan met gastro-intestinale stoornissen (13). Op basis van een progressieve cohortstudie lijkt een risico van pancreatitis uitgesloten. De gegevens van een retrospectieve cohortstudie suggereren wel een mogelijk verband tussen GLP-1-analogen en galblaaslijden.

Referenties

1. Wens J. DPP4-inhibitoren cardioprotectief? *Minerva* 2013;12(2):21-2.
2. Patil HR, Al Badarin FJ, Al Shami HA, et al. Meta-analysis of effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2012;110:826-33. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.04.061
3. Ruige J. Exenatide toevoegen aan een oraal antidiabeticum bij ongecontroleerde type 2-diabetes? *Minerva* 2008;7(2):22-23.
4. Zinman B, Hoogwerf BJ, Duran Garcia SD, et al. The effect of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2007;146:477-85. DOI: 10.7326/0003-4819-146-7-200704030-00003
5. Shihab HM, Akande T, Armstrong K, et al. Risk of pancreatic adverse events associated with the use of glucagon-like peptide-1 receptor agonist and dipeptidyl peptidase-4 inhibitor drugs: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *World J Meta-Anal* 2015;3:254-83. DOI: 10.13105/wjma.v3.i6.254
6. Marzioni M, Alpini G, Saccomanno S, et al. Glucagon-like peptide-1 and its receptor agonist exenatide modulate cholangiocyte adaptive response to cholestasis. *Gastroenterology* 2007;133:244-55. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.04.007
7. Azoulay L, Filion KB, Platt RW, et al; Canadian Network for Observational Drug Effect Studies (CNODES) Investigators. Association between incretin-based drugs and the risk of acute pancreatitis. *JAMA Intern Med* 2016;176:1464-73. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.1522
8. Faillie JL, Yu OH, Yin H, et al. Association of bile duct and gallbladder diseases with the use of incretin-based drugs in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA Intern Med* 2016;176:1474-81. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.1531
9. Shaffer EA. Gallstone disease: epidemiology of gallbladder stone disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:981-96. DOI: 10.1016/j.bpg.2006.05.004
10. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2015;314:687-99. DOI: 10.1001/jama.2015.9676
11. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al; SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015;373:11-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1411892
12. Koeck P, Bastiaens H, Benhalima K, et al. Diabetes mellitus type 2. *Domus Medica/EBMPracticeNet*, Laatste update: 05/05/2015.
13. Incretinmimetica (GLP-1-analogen). Gliptinen (DPP-4-inhibitoren). *Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium*. BCFI, november 2017.