



# Vershil in incidentie van cardiovasculaire gebeurtenissen tussen linagliptine en glimepiride bij patiënten met type 2-diabetes en verhoogd cardiovasculair risico?

### Referentie

Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al. Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: the CAROLINA randomized clinical trial. JAMA 2019;322:1155-66.  
DOI: 10.1001/jama.2019.13772

### Duiding

Geert Goderis, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

Recente aanbevelingen raden aan om bij de keuze van een tweede oraal antidiabeticum na opstart van metformine bij patiënten met type 2-diabetes rekening te houden met het cardiovasculaire risicoprofiel en in eerste instantie te kiezen voor middelen met een bewezen effect op dit risico (1). In Minerva bespraken we een meta-analyse die aantoonde dat DPP-4-inhibitoren in monotherapie op cardiovasculair vlak even veilig zijn als andere orale antidiabetica. Een beschermend effect van DPP-4-inhibitoren voor cardiovasculaire gebeurtenissen kon echter niet aangetoond worden (2,3). Een recentere systematische review met netwerkmeta-analyse van goede methodologische kwaliteit, tevens besproken in Minerva, toonde aan dat het gebruik van gliflozinen (SGLT-2-inhibitoren) en GLP-1-analogen (incretinemimetica) geassocieerd is met een lagere globale mortaliteit in vergelijking met het gebruik van gliptinen (DPP-4-inhibitoren) of placebo of geen behandeling (4,5).

In een multicenter dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde **non-inferioriteitsstudie** vergeleek men 5 mg linagliptine met 1 tot 4 mg glimepiride bij 6 042 type 2-diabetespatiënten met een HbA1c tussen 6,5% en 8,5% en een verhoogd risico van hart- en vaatziekten (6). ‘Verhoogd cardiovasculair risico’ werd gedefinieerd als aangetoond atherosclerotisch hart- en vaatlijden (ischemische hartziekte, cerebrovasculair lijden en perifeer vaatlijden), microvasculaire complicaties, minstens twee cardiovasculaire risicofactoren of een leeftijd van 70 jaar of ouder. De mediane duur van type 2-diabetes bedroeg 6,2 (IQR 3 tot 11) jaar in de bestudeerde populatie. Van hen gebruikte 83% reeds metformine en 29% een hypoglykemiërende sulfamide. Samen met gliniden,  $\alpha$ -glucosidase-inhibitoren moesten hypoglykemiërende sulfamiden gestopt worden voor deelname aan de studie. Patiënten die reeds DPP-4-inhibitoren, GLP-1-analogen en glitazonen gebruikten, alsook patiënten met hartfalen NYHA-klasse III tot IV werden uitgesloten. De randomisatie gebeurde computergestuurd en was gestratificeerd per deelnemend centrum. Er was een gebalanceerde verdeling van basiskarakteristieken tussen beide onderzoeksgroepen. Men gebruikte een dubbel placebo (double dummy methode) om tijdens de eerste 16 weken glimepiride om de 4 weken van 1 mg naar 4 mg op te titreren met een HbA1c  $\leq 6,1$  mmol/l als streefwaarde (tenzij het risico op hypoglycemie te groot was). Uiteindelijk stond na 16 weken de helft van de deelnemers op een dosis van 4 mg glimepiride. De effectbeoordelaars waren geblindeerd. Er was slechts een studie-uitval van 4%. 38% van de deelnemers stopte vroegtijdig de medicatie en dat percentage was niet verschillend tussen beide onderzoeksgroepen. De analyse werd uitgevoerd volgens intention to treat.

Na een mediane follow-up van 6,3 (IQR 5,9 tot 6,6) jaar werd er voor de primaire uitkomstmaat – samengesteld uit het optreden van cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal CVA – geen statistisch significant verschil gevonden tussen de linagliptinegroep (2,1 gebeurtenissen per 100 persoonjaren) en de glimepiridegroep (2,1 gebeurtenissen per 100 persoonjaren) wat neerkomt op een hazard ratio (HR) van 0,98 (met 95,47% BI van 0,84 tot 1,14;  $p < 0,001$  voor non-inferioriteit en  $p = 0,76$  voor superioriteit). Met linagliptine zag men in vergelijking met de glimepiride statistisch significant wel minder hypoglykemische gebeurtenissen (2,3 versus 11,1 per 100 persoonjaren; HR 0,23 met 95% BI van 0,21 tot 0,26) en een gunstiger effect op het lichaamsgewicht (gemiddeld -1,54 kg (95% BI van -1,80 tot -1,28)). Een verschil in HbA1c tussen beide groepen kon niet aangetoond worden.

Deze studie bevestigt de relatieve cardiovasculaire veiligheid van DPP-4-inhibitoren (5,7,8). ‘Relatief’, enerzijds omdat de cardiovasculaire bescherming van DPP-4-inhibitoren in tegenstelling tot GLP-1 agonisten en SGLT-2 inhibitoren tot op heden nog niet is aangetoond (4,5), anderzijds omdat hypoglykemiërende sulfamiden zowel in RCT's als in observationele studies niet de meest veilige medicatie blijken te zijn (9,10), zeker ten opzichte van metformine (11-13). Omwille van het verminderd optreden van hypoglycemie en gewichtstoename zouden DPP-4-

inhibitoren, na de initiatie van metformine en na de toevoeging van GLP-1 agonisten en SGLT-2 inhibitoren, te verkiezen zijn boven hypoglykemiërende sulfamiden. We moeten hierbij wel opmerken dat minstens de helft van de patiënten in de glimepiridegroep een maximale dosis van 4 mg innam. Mogelijks kan het risico op hypoglycemie en gewichtstoename met hypoglykemiërende sulfamiden beperkt worden door de streefwaarden van HbA1c te individualiseren en de doses aan te passen in functie van de omvang van de maaltijden en de lichamelijke activiteit. Hypoglykemiërende sulfamiden hebben het grote voordeel veruit de goedkoopste middelen te zijn met een bewezen gunstig effect op microvasculaire complicaties (14).

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

Het is aanbevolen om een tweede peroraal antidiabeticum (hypoglykemiërend sulfamide/glinide, DPP-4-inhibitor, glitazone of SGLT-2-inhibitor) toe te voegen als bij diabetes type 2-patiënten onder monotherapie met metformine blijkt dat de individuele streefwaarden niet bereikt worden na een periode van drie maanden (GRADE 1C). (15) In de praktijk dient de keuze voor een bepaalde medicatie afgewogen te worden door naast het beschikbare bewijs over de gunstige werking, het veiligheidsprofiel én de ongewenste effecten ook rekening te houden met het profiel van de patiënt (comorbiditeit, financiële overwegingen, aanwezigheid van overgewicht of obesitas) (GRADE 1C). (15) Als men cardiovasculaire veiligheid beschouwt als belangrijkste criterium voor de keuze van een antidiabeticum dan lijken GLP-1-analogen en SGLT-2 inhibitoren aangewezen als eerstekeuzebehandeling na metformine. De hier besproken studie toont aan dat cardiovasculaire veiligheid voorlopig niet als criterium gebruikt kan worden in de keuze tussen een DPP-4-inhibitor en een hypoglykemiërende sulfamide.

## **Besluit**

Deze methodologisch correct uitgevoerde multicenter dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde non-inferioriteitsstudie toont aan dat een behandeling met de gebruikelijke dosis linagliptine (een DPP-4-inhibitor) op vlak van cardiovasculaire veiligheid niet inferieur is aan een hoge dosis glimepiride (een hypoglykemiërend sulfamide) bij patiënten met type 2-diabetes in een relatief vroeg stadium en een verhoogd cardiovasculair risico.

### **Referenties**

1. Addendum 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020;43(Suppl.1):S98-110. DOI: 10.2337/dc20-ad08a
2. Wens J. DPP-4-inhibitoren cardioprotectief? *Minerva* 2013;12(2):21-2.
3. 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
4. Vanhaeverbeek M. Is er een verschil in globale mortaliteit vastgesteld tussen de klinische studies die als behandeling bij patiënten met type 2-diabetes een gliflozine, een incretinemimetikum of een gliptine onderzoeken? *Minerva bondig* 01/06/2019.
5. Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, et al. Association between use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, glucagon-like peptide 1 agonists, and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors with all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018;319:1580-91. DOI: 10.1001/jama.2018.3024
6. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al. Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: the CAROLINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;322:1155-66. DOI: 10.1001/jama.2019.13772
7. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-42. DOI: 10.1056/NEJMoa1501352
8. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26. DOI: 10.1056/NEJMoa1307684
9. Rao AD, Kuhadiya N, Reynolds K, Fonseca VA. Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality? *Diabetes Care* 2008;31:1672-8. DOI: 10.2337/dc08-0167
10. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:938-53. DOI: 10.1111/dom.12116
11. Roumie CL, Liu X, Choma NN, et al. Initiation of sulfonylureas versus metformin is associated with higher blood pressure at one year. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21:515-23. DOI: 10.1002/pds.3249
12. Roumie CL, Hung AM, Greevy RA, et al. Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012;157:601-10. DOI: 10.7326/0003-4819-157-9-201211060-00003

13. Roumie CL, Chipman J, Min JY, et al. Association of treatment with metformin vs sulfonylurea with major adverse cardiovascular events among patients with diabetes and reduced kidney function. *JAMA* 2019;322:1167-77. DOI: 10.1001/jama.2019.13206
14. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)07019-6
15. Koeck P, Bastiaens H, Benhalima K, et al. Diabetes mellitus type 2. *Domus Medica/Ebpracticienet* 5/05/2015. Laatste update: 21/12/2017.