# DE PLAATS VAN DPP4-INHIBITOREN IN DE BEHANDELING VAN TYPE 2 DIABETES

De Langhe Sarah, Universiteit Gent

Promotor: Prof. Dr. An De Sutter

Co-promotoren: Dr. Patricia Sunaert

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde

Deze masterproef is een publiceerklare versie van een artikel voor Huisarts Nu. Het is opgesteld volgens de richtlijnen van het tijdschrift zoals beschreven voor een literatuuronderzoek. Achtergrondinformatie is opgenomen in bijlagen.

**Achtergrond:**
Type 2 diabetes wordt gekenmerkt door enerzijds insulineresistentie en anderzijds geleidelijke afname van de capaciteit van de pancreas om insuline te produceren. Dit leidt tot hyperglycemie die initieel wordt behandeld met levensstijlaanpassing, nadien met perorale antidiabetica. Metformine is hierbij eerste keuze. Gezien de progressiviteit van type 2 diabetes zal monotherapie vaak falen en combinatietherapie noodzakelijk zijn. Recent zijn antidiabetica ontwikkeld die ingrijpen op het incretinesysteem: de DiPeptidyl Peptidase 4 (DPP4)-inhibitoren. Deze literatuurstudie onderzoekt de plaats van DPP4-inhibitoren in de behandeling van type 2 diabetes.

**Doelstelling**
Zijn DPP4-inhibitoren een alternatief voor sulfonylurea nadat behandeling met metformine in monotherapie faalt?

**Methode**:
Er werd een PICO (Patient Intervention Comparison Outcome) geformuleerd om de onderzoeksvraag concreet te maken:
P: patiënten met type 2 diabetes die reeds metformine nemen maar de streefwaarde van HbA1c niet bereiken,
I: toevoegen van een DPP4-inhibitor,
C: vergelijken met het toevoegen van een sulfonylureum,
O: - op korte termijn: werkzaamheid op korte termijn (HbA1c reductie), invloed op het cardiovasculair risicoprofiel (lipidenprofiel en lichaamsgewicht), veiligheid op korte termijn
- op lange termijn: invloed op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit en microvasculaire complicaties (harde eindpunten); invloed op de β-celfunctie, insulinesensitiviteit en insulineresistentie; veiligheid op lange termijn.
In de CEBAM database werd gezocht naar guidelines die de plaats van DPP4-inhibitoren in de praktijk beschrijven. In de medline database werd gezocht naar Randomized Clinical Trials (RCT's) die DPP4-inhibitoren vergelijken met sulfonylurea, beiden als add-on therapie bij metformine.

**Resultaten**:
Er werden 3 guidelines en 7 RCT's teruggevonden. In de RCT's worden aan patiënten die een HbA1c > 6.5% hebben, een DPP4-inhibitor of sulfonylureum toegevoegd op een dubbel blind gecontroleerde wijze. Als primaire outcome volgen al deze studies de invloed op HbA1c. Uit de RCT's blijkt dat de werkzaamheid op korte termijn van DPP4-inhibitoren niet inferieur is aan die van de sulfonylurea, beiden als add-on therapie bij metformine. In de meeste RCT's wordt in de groep behandeld met DPP4-inhibitoren een significante (beperkte) gewichtsdaling genoteerd. Bijwerkingen worden in beide groepen weinig frequent (< 5%) gerapporteerd. Maar in de groep behandeld met sulfonylurea is er een significant groter percentage patiënten die een (majeur) hypoglycemische event doormaken. De invloed van DPP4-inhibitoren op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit en microvasculaire complicaties is niet bekend.

**Besluit**:
Het werkzaamheid van DPP4-inhibitoren op korte termijn is vergelijkbaar met die van de sulfonylurea. Daarnaast worden DPP4-inhibitoren als neutraal voor het gewicht beschouwd en leiden zij tot een beperkt risico op hypoglycemie. Op lange termijn daarentegen zijn de werkzaamheid en de invloed van DPP4-inhibitoren op macro- en microvasculaire complicaties, alsook de veiligheid niet bekend. Als besluit kan gesteld worden dat deze geneesmiddelen op dit ogenblik met de nodige voorzichtigheid moeten gebruikt worden en dat hun plaats in de behandeling van type 2 diabetes nog gering is.

**Auteurs** : Sarah De Langhe, Patricia Sunaert, Thierry Christiaens, An De Sutter
**Correspondentie**: sarahdelanghe@hotmail.com

**Wat is gekend:**
- DPP4-inhibitoren zijn perorale antidiabetica die een gunstige invloed hebben op het HbA1c op korte termijn.

**Wat is nieuw:**
- Deze literatuurstudie vergelijkt DPP4-inhibitoren met sulfonylurea, beiden in combinatietherapie met metformine.

# 1. Inleiding

Type 2 diabetes is één van de meest uitdagende gezondheidsproblemen van de 21ste eeuw. Volgens de International Diabetes Federation (IDF) hadden in 2011 366 miljoen mensen wereldwijd diabetes. Diabetes neemt in frequentie toe. De IDF voorspelt dat in 2030 552 miljoen mensen diabetes zullen hebben.[1]
Type 2 diabetes wordt gekenmerkt door enerzijds insulineresistentie en anderzijds een progressieve achteruitgang van de β-cellen. Dit leidt tot hyperglycemie. Daarnaast hebben type 2 diabetici een verhoogd risico op macro- en microvasculaire complicaties.[1-5]
Bij de aanpak van type 2 diabetici worden cardiovasculaire risicofactoren en chronische complicaties opgespoord en behandeld. Rookstop, voedingsadvies, het promoten van lichaamsbeweging en het nastreven van een gewichtsdaling staan centraal in de behandeling.[2-5]
De hyperglycemie wordt behandeld met perorale antidiabetica. Volgens de aanbevelingen van Domus Medica, de standaarden van de Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), de richtlijnen van de American Diabetes Association (ADA) en de European Association for the Study of Diabetes (EASD) en de guideline van de National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) is metformine eerste keuze. Zijn werkingsmechanisme is gericht op de insulineresistentie. Omwille van de progressiviteit van type 2 diabetes zal monotherapie vaak falen en combinatietherapie noodzakelijk worden. Wanneer metformine faalt, zoals in de casus (zie box), zal een tweede antidiabeticum moeten geassocieerd worden.[2-5]

*Casus*:

Pierre is een man van 55 jaar met type 2 diabetes sinds 5 jaar. Hij komt op consultatie bij de huisarts voor bespreking van het resultaat van de bloedafname in kader van zijn jaarlijkse controle.
Pierre is gehuwd en heeft twee kinderen die bij hem inwonen. Hij is zelfstandig boekhouder. In de voorgeschiedenis behouden we arteriële hypertensie, type 2 diabetes sinds 2006, perifeer arterieel vaatlijden waarvoor stenting van de arteria iliaca communis links in 2009 en obesitas met een Body Mass Index (BMI) van 32kg/m$^2$. Hij neemt een sartaan (aprovel 300mg 1x/dag), een calciumantagonist (amlodipine 5mg 1x/dag), een statine (simvastatine 40mg 1x/dag), acetylsalicylzuur (asaflow 80mg 1x/dag) en metformine (glucophage 500mg 3x/dag, dit is de maximaal verdraagbare dosis metformine).

Pierre heeft volgens het cardiovasculair algoritme van Domus Medica een hoog cardiovasculair risicoprofiel. Dit wil zeggen dat hij een kans heeft van 10% of meer om binnen de 10 jaar het slachtoffer te worden van een fatale cardiovasculaire complicatie.[6]

*De resultaten van de laatste bloedafname*:
- Creatinine = 0.6 mg/dl, Creatinine klaring > 90 ml/min, natrium = 141 mmol/l, kalium = 4.6 mmol/l
- Nuchtere glycemie = 132 mg/dl, HbA1c = 8.1% (= 65mmol/l).[1] In september 2011 bedroeg

[1] Sinds 1 juni 2011 wordt HbA1c niet langer uitgedrukt in %, maar in mmol/mol. Een HbA1c van 8.1% komt dan overeen met een HbA1c van 65 mmol/mol. In de literatuurstudie die volgt wordt HbA1c uitgedrukt in %. Bijlage 1 bevat een conversietabel.[1]

het HbA1c 7.6%, in mei 2011 7.3%. Er is sprake van een oplopend HbA1c.
- Cholesterol = 185 mg/dl, LDL cholesterol = 72 mg/dl
- AST = 18 U/l, ALT = 20 U/l

Er is hier sprake van een ontregelde type 2 diabetes: de monotherapie met metformine faalt. Wat is de volgende stap in de behandeling?

Deze literatuurstudie onderzoekt de plaats van DiPeptidyl Peptidase 4 (DPP4)-inhibitoren in de behandeling van type 2 diabetes. DPP4-inhibitoren werken in op het incretinesysteem: ze zijn inhibitoren van het DPP-4 enzym en voorkomen dat endogeen GLP-1 afgebroken en geïnactiveerd wordt zodat het endogene GLP-1 een langere halfwaardetijd heeft. Dit leidt tot een toename van de hoeveelheid circulerend glucagon-like peptide-1 (GLP-1), een incretinehormoon. GLP-1 bindt aan verschillende perifere receptoren zoals aan de β-cellen van de pancreas alwaar ze de insulinesecretie stimuleren en aan de α-cellen waar ze de glucagonsecretie inhiberen.[7-14]

Zijn DPP4-inhibitoren een alternatief voor sulfonylurea nadat behandeling met metformine in monotherapie faalt?

## 2. Methode

Er werd een PICO (Patient Intervention Comparison Outcome) geformuleerd om de onderzoeksvraag concreet te maken.

P: patiënten met type 2 diabetes die een maximaal verdraagbare dosis metformine nemen maar de streefwaarde van HbA1c niet bereiken
I: toevoegen van een DPP4-inhibitor
C: vergelijken met het toevoegen van een sulfonylureum
O:

- op korte termijn:
    - werkzaamheid op korte termijn: HbA1c reductie en daling van de nuchtere glycemie
    - invloed op het cardiovasculaire risicoprofiel met name het lipidenprofiel en het lichaamsgewicht
    - Veiligheid: bijwerkingen met specifieke aandacht voor hypoglycemie
- Op lange termijn:
    - Werkzaamheid op lange termijn : invloed op de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit en microvasculaire complicaties (harde eindpunten)
    - Invloed op de β-celfunctie, insulinesensitiviteit en insulineresistentie
    - Veiligheid op lange termijn

Aan de hand van deze PICO werd een onderzoeksvraag geformuleerd: Zijn DPP4-inhibitoren een alternatief voor sulfonylurea nadat behandeling met metformine in monotherapie faalt?

Er werd in de CEBAM database gezocht naar guidelines die de plaats van DPP4-inhibitoren in de praktijk beschrijven. Er werden zowel Belgische als internationale richtlijnen teruggevonden. Daarnaast werd het KCE 27A 'Kwaliteit en Organisatie van type 2 diabeteszorg' (Deelproject 1: Kwaliteitsindicatoren (proces en uitkomst) voor de zorg voor type 2 diabetespatiënten), een literatuuranalyse aan de hand van guidelines, doorgenomen.[15] Op basis daarvan worden nog andere richtlijnen geselecteerd.
Vervolgens werd in de Medline database gezocht naar Randomized Controlled Trials (RCT's) die DPP4-inhibitoren vergelijken met sulfonylurea, beiden als add-on therapie bij metformine. Mesh terms die hiervoor gebruikt werden zijn diabetes mellitus (drug therapy, therapy), diabetes mellitus type 2 (drug therapy, therapy), hypoglycemic agents, DiPeptidyl Peptidase IV inhibitors, sulfonylurea, RCT.

Op basis van deze zoektocht werden drie guidelines geselecteerd: het tweede opvolgrapport van de aanbevelingen van Domus Medica, de NICE guideline en de richtlijnen van de Scottish Intercolligate Guidelines Network (SIGN).[2,5,16] Daarnaast werden zeven publicaties, waarvan vijf originele RCT's en twee opvolgrapporten, teruggevonden.[17-23]

# 3. Resultaten

## 3.1. Guidelines

Er werden drie guidelines teruggevonden. Enkel de guideline van de NICE bespreekt uitgebreid de plaats van DPP4-inhibitoren in de behandeling van type 2 diabetes. De NICE stelt dat DPP4-inhibitoren geschikt zijn als tweede middel na metformine indien er een verhoogd risico is op hypoglycemie of indien sulfonylurea niet verdragen worden of tegenaangewezen zijn. Volgens de NICE kunnen DPP4-inhibitoren ook worden toegevoegd aan sulfonylurea indien metformine niet verdragen wordt of tegenaangewezen is. Tot slot stelt de NICE dat DPP4-inhibitoren ook geschikt zijn als derde middel na combinatie van metformine en sulfonylurea indien insuline onaanvaardbaar of ongeschikt is.[5]
Het tweede opvolgrapport van domus medica volgt de richtlijnen van de NICE in zijn aanbeveling.[2] De SIGN guideline stelt dat DPP4-inhibitoren effectief zijn in het verlagen van de glycemiewaarden. De exacte plaats van deze middelen wordt niet verder beschreven.[16]

## 3.2. RCT's

Er werden zeven publicaties teruggevonden waarvan vijf originele RCT's en twee opvolgrapporten. In deze RCT's worden DPP4-inhibitoren vergeleken met sulfonylurea als add-on therapie bij metformine. Dit wil zeggen dat aan patiënten die een HbA1c hebben van meer dan 6.5% onder metformine in monotherapie, een DPP4-inhibitor of sulfonylureum wordt toegevoegd op een dubbel blind gecontroleerde wijze. De patiënten opgenomen in de studie zijn allen type 2 diabetici tussen de 18 en 78 jaar die noch micro-, noch macrovasculaire complicaties hebben in de voorgeschiedenis. De primaire outcome in al deze studies is de HbA1c reductie. Het zijn allen non-inferiority studies waarbij men tracht aan te tonen dat DPP4-inhibitoren qua werkzaamheid op korte termijn niet inferieur zijn aan

sulfonylurea. Eén studie loopt over 30 weken, vier studies over 52 weken en de twee opvolgrapporten over 2 jaar. Slechts één studie onderzoekt de invloed van DPP4-inhibitoren op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.[17-23]

### 3.2.1. Op korte termijn

#### 3.2.1.1. De werkzaamheid op korte termijn

Als primair eindpunt kijken al de RCT's naar de invloed op het HbA1c. Dit is een intermediair eindpunt.

**Tabel 1 (volgende pagina): Het effect van beide geneesmiddelen op het HbA1c en de nuchtere glycemie.**
*In de tabel worden volgende parameters weergegeven: de daling van het HbA1c, het percentage patiënten die een HbA1c van minder dan 7% bereiken, het percentage patiënten die een HbA1c van minder dan 6.5% bereiken en de daling van de nuchtere glycemie.*[17-23]

| Auteur (jaartal) | Duur | Aantal patiënten | Medicatie, dosering (aantal patiënten) | Daling HbA1c | % ptn die een HbA1c<7% bereiken | % ptn die een HbA1c<6.5% bereiken | Daling nuchtere glycemie (mmol/l) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Ferrannini et al (2008)** | 52 weken | 2789 ptn | Vildagliptine 50mg/dag 1396 ptn | 0.44% | 54.1% | / | 1.01 |
| | | | Glimepiride 4.5mg/dag 1393 ptn | 0.53% | 55.5% | / | 1.14 |
| **Matthews et al (2010)** | 2 jaar | 3118 ptn | Vildagliptine 50mg/dag 1562 ptn | 0.3% | 36.9% | 23.7% | 0.5 |
| | | | Glimepiride 4.6 mg/dag 1556 ptn | 0.3% | 38.3% | 25.7% | 0.7 |
| **Nauck et al (2007)** | 52 weken | 1172 ptn | Sitagliptine 100mg/dag 588 ptn | 0.67% | 63% | 29% | 0.56 |
| | | | Glipizide 5mg - 20mg/dag 584 ptn | 0.67% | 59% | 29% | 0.42 |
| **Seck et al (2010)** | 2 jaar | 1172 ptn | Sitagliptine 100mg/dag 588 ptn | 0.54% | 63% | / | 0.6 |
| | | | Glipizide 5mg - 20mg/dag 584 ptn | 0.51% | 59% | / | 0.6 |
| **Arechavaleta et al (2010)** | 30 weken | 1035 ptn | Sitagliptine 100mg/dag 516 ptn | 0.47% | 52% | 21.2% | 0.8 |
| | | | Glimepiride 1mg - 6mg/dag 519 ptn | 0.54% | 60% | 27.5% | 1.0 |
| **Filozof et al (2010)** | 52 weken | 1007 ptn | Vildagliptine 50mg 2x/dag 513 ptn | 0.81% | 29.6% | 15.4% | 1.31 |
| | | | Gliclazide tot 320mg/dag 494 ptn | 0.85% | 31.9% | 21.1% | 1.52 |
| **Göke et al (2010)** | 52 weken | 858 ptn | Saxagliptine 5mg/dag 429 ptn | 0.74% | 42.6% | 35.9% | 0.9 |
| | | | Glipizide 5mg -20mg/dag 429 ptn | 0.80% | 47.8% | 34.3% | 1.6 |

Uit al deze studies blijkt dat de werkzaamheid op korte termijn van DPP4-inhibitoren niet inferieur is aan die van sulfonylurea, beiden als add-on therapie bij metformine.
De grootteorde van daling van het HbA1c en daling van de nuchtere glycemie is vergelijkbaar voor beide groepen. Er wordt geen significant verschil gerapporteerd. Het percentage patiënten dat een HbA1c van minder dan 7% en minder dan 6.5% is eveneens vergelijkbaar voor beide groepen. Ook hier wordt geen significant verschil gerapporteerd.[17-19,22-23] Enkel in de studie uitgevoerd door Filozof et al is er een significant grotere proportie patiënten in de sulfonylurea groep die een HbA1c van minder dan 6.5% bereikt. De auteurs geven hiervoor geen verklaring.[21]

3.2.1.2. Invloed op het cardiovasculair risicoprofiel

3.2.1.2.1. Lipidenprofiel

De resultaten over de invloed van DPP4-inhibitoren op het lipidenprofiel in deze studies zijn niet éénduidig.[17-20,22] Soms wordt een gunstig effect gezien op alle lipidenparameters, soms enkel op het HDL-cholesterol.[17-18,20,22] In één RCT wordt een niet-significant toename van het totaal cholesterol en het LDL-cholesterol gerapporteerd.[19]

3.2.1.2.2. Gewicht

Uit al deze studies, met uitzondering van de studie uitgevoerd door Filozof et al[21], blijkt dat DPP4-inhibitoren, in tegenstelling tot de sulfonylurea, leiden tot een significante gewichtsdaling, beiden als add-on therapie bij metformine. Het gaat hierbij om een gewichtsdaling van 0.3 tot 1.6kg.[17-20,22-23] Het verschil in gewicht tussen beide groepen is significant[17-23] en bedraagt maximaal 2.6kg.[22]

3.2.1.3. Veiligheid

Uit al deze studies blijkt dat beide geneesmiddelen goed worden verdragen maar dat bij de behandeling met sulfonylurea meer bijwerkingen worden gerapporteerd dan bij de behandeling met DPP4-inhibitoren, beiden als add-on therapie bij metformine. Dit is te wijten aan een significant grotere incidentie van hypoglycemie in de groep behandeld met sulfonylurea.[17-23]
In al deze studies is er een significant groter percentage patiënten die een (majeur) hypoglycemisch event doormaken in de groep behandeld met sulfonylurea ten opzichte van de groep behandeld met DDP4-inhibitoren, beiden als add-on therapie bij metformine. Het percentage patiënten die een hypoglycemisch event doormaken in de groep behandeld met sulfonylurea varieert tussen 2.6% en 36.3%. In de groep behandeld met DPP4-inhibitoren varieert dit tussen 1.2% en 7%. Het percentage patiënten die een majeur hypoglycemisch event doormaken in de groep behandeld met sulfonylurea varieert tussen 0.5% en 1.5%. In de groep behandeld met DPP4-inhibitoren varieert dit tussen 0% en 0.2%. In alle RCT's wordt hypoglycemie vaker gerapporteerd bij oudere patiënten en bij patiënten met een HbA1c van minder dan 7%.[17-23]

**3.2.2.Op lange termijn**

3.2.2.1. Werkzaamheid op lange termijn

Slechts één studie, die van Ferrannini et al rapporteert over het voorkomen van cardiovasculaire events zoals acuut coronair syndroom, hartritmestoornissen, congestief hartfalen, plotse dood, perifeer vasculair lijden, CVA en syncope. Deze studie stelt dat de

incidentie van cardiovasculaire events 0.9% bedraagt in de DPP4-inhibitor groep en 1.6% in de sulfonylureum groep. Het significantieniveau is niet weergegeven.[20]

De invloed van beide geneesmiddelen, in combinatie met metformine, op microvasculaire complicaties wordt in geen enkele van deze studies nagegaan.[17-23]

#### 3.2.2.2. Invloed op β-celfunctie, insulinesensitiviteit en insulineresistentie

Vijf studies bepalen ratios die een maat zijn voor de β-celfunctie, insulinesensitiviteit en insulineresistentie. Uit deze studies blijkt dat DPP4-inhibitoren in combinatie met metformine een gunstig effect zouden kunnen hebben op de β-celfunctie en de insulinesensitiviteit. De sulfonylurea in combinatie met metformine daarentegen zouden volgens deze studies de insulineresistentie bevorderen.[18-19,21-23]

# 4. Bespreking

Zijn DPP4-inhibitoren een alternatief voor sulfonylurea nadat behandeling met metformine in monotherapie faalt?

Om een keuze te maken tussen sulfonylurea en DPP4-inhibitoren na metformine, wordt beroep gedaan op de methode beschreven in het boek farmacotherapie op maat van de Vries et al. Vier criteria spelen een essentiële rol in de keuze voor een bepaald geneesmiddel: effectiviteit, veiligheid, geschiktheid en kost.[24]

- Effectiviteit:

  Uit de studies blijkt dat de werkzaamheid op korte termijn van DPP4-inhibitoren niet inferieur is aan die van de sulfonylurea, beiden als add-on therapie bij metformine. Er is geen significant verschil in de grootteorde van daling van HbA1c op korte termijn tussen beide groepen.[17-23] Het begrip ‘korte termijn’ moet benadrukt worden daar slechts twee studies over 2 jaar lopen, vier studies over 1 jaar en één studie over 30 weken. Om het aanhoudend glucoseverlagend effect van DPP4-inhibitoren aan te tonen zijn langetermijnstudies noodzakelijk.
  Er is slechts één studie die de invloed van DPP4-inhibitoren op de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit nagaat. Deze stelt dat DPP4-inhibitoren minder aanleiding zouden geven tot cardiovasculaire events. Het significantieniveau is echter niet weergegeven in de RCT zodat dergelijke conclusie niet kan genomen worden.[20] Er zijn langetermijnstudies noodzakelijk om de invloed op cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit te evalueren.
  De invloed van DPP4-inhibitoren op microvasculaire complicaties wordt niet nagegaan in deze RCT’s.[17-23] Ook hier is verder onderzoek noodzakelijk. Van de sulfonylurea daarentegen is reeds aangetoond in de United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) dat een goede metabole controle een gunstig effect heeft op microvasculaire complicaties. Dit is niet bewezen voor de macrovasculaire complicaties.[25]
  De invloed van DPP4-inhibitoren op het lipidenprofiel in deze RCT’s is niet éénduidig.[17-20,22] Voorafgaande studies die DPP4-inhibitoren vergelijken met placebo

tonen dat DPP4-inhibitoren een neutraal tot gunstig effect zouden hebben op het lipidenprofiel.[26-28] Verder onderzoek is noodzakelijk.
In al deze RCT's is er een significant verschil in gewichtsevolutie tussen beide groepen. DPP4-inhibitoren, in tegenstelling tot sulfonylurea, geven in zes van de zeven RCT's aanleiding tot een significante gewichtsdaling. Het gaat hierbij om een beperkt gewichtsverlies van 0.3 tot 1.6kg.[17-20,22-23] In de RCT van Filozof et al en in voorafgaande klinische studies die DPP4-inhibitoren vergelijken met placebo, worden DPP4-inhibitoren als neutraal voor het gewicht beschouwd.[21,26-28] De sulfonylurea daarentegen leiden in al deze studies, in combinatie met metformine, tot een significante gewichtstoename van 0.7 tot 1.56kg.[17-23] Dit is een gekend effect van de sulfonylurea.[29]

- Veiligheid:

  Beide geneesmiddelen worden goed verdragen. Wel zijn er in de groep behandeld met sulfonylurea in combinatie met metformine een significant groter percentage patiënten die een (majeur) hypoglycemische events doormaken, dan in de groep behandeld met DPP4-inhibitoren, in combinatie met metformine.[17-23] Van sulfonylurea is geweten dat zij aanleiding kunnen geven tot (soms ernstige) hypoglycemie.[29] Bovendien wordt in al deze studies gestreefd naar een HbA1c van minder dan 6.5% zodat het risico op hypoglycemie met sulfonylurea groter is dan indien gestreefd wordt naar een HbA1c van 7%.

  Hypoglycemie buiten beschouwing gelaten, worden in deze studies in beide groepen bij minder dan 5% van de patiënten bijwerkingen rapporteerd.[17-23] De bijwerkingen die in deze RCT's worden vermeld komen niet (volledig) overeen met bijwerkingen die zijn opgenomen in de folia van het Belgische Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI). Zo vermelden de folia bij sitagliptine en vildagliptine een verhoogd risico op infecties, voornamelijk bovenste luchtweginfecties. Daarenboven zijn er met sitagliptine aanwijzingen voor een risico op depressie en myalgie, wordt een dosisafhankelijke stijging van de creatininemie gezien en zijn er meerdere rapporten van (soms ernstige) allergische reacties. Met vildagliptine zijn er aanwijzingen voor een risico op atrio-ventriculaire geleidingsstoornissen, oedeem en leverstoornissen.[29] Mogelijke verklaringen voor deze discrepantie is dat enerzijds deze RCT's over een korte periode lopen zodat bepaalde bijwerkingen gemist worden en dat anderzijds deze RCT's strikte inclusie- en exclusiecriteria hanteren. Zo bedraagt de maximum leeftijd 78 jaar en werden patiënten met macro- en/of microvasculaire complicaties in de voorgeschiedenis niet opgenomen in de studies.

  Tot slot werd recent in de pers bericht over het vermoeden van een verhoogd risico op pancreatitis en pancreas- en schildklierkanker bij behandeling met sitagliptine. Dit naar aanleiding van een studie waarbij op basis van de farmacovigilantiedatabank van de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) de meldingen van ongewenste effecten van sitagliptine tussen 2004 en 2008 werden vergeleken met deze van andere antidiabetica. Uit deze analyse blijkt dat bij behandeling met sitagliptine 7 maal meer pancreatitis, 3 maal meer pancreaskanker en 1.5 maal meer schildklierkanker werden gemeld. De auteurs besluiten dat deze gegevens overeenkomen met andere gegevens uit onder andere dierenstudies.[30] Deze studie leidde tot een aantal reacties waarbij benadrukt wordt dat de incidentie van

ongewenste effecten niet kan geëvalueerd worden op basis van de gegevens uit een farmacovigilantiedatabank. RCT's en cohortstudies zijn noodzakelijk om de incidentie van bijwerkingen in kaart te brengen. Bij gebrek aan deze studies is er momenteel geen evidentie dat er een causaal verband bestaat tussen het gebruik van sitagliptine en een verhoogd risico op pancreatitis en/of kanker.[29]

- Geschiktheid:
    - o Contra-indicaties:

      Zoals vermeld in de folia van BCFI, zijn contra-indicaties voor de sulfonylurea zwangerschap en borstvoeding, type 1 diabetes, nierinsufficiëntie (zeker voor langwerkende producten gezien het gevaar voor hypoglycemie door opstapeling), ernstig leverfalen en allergie voor sulfamiden. De contra-indicaties voor de DPP4-inhibitoren volgens BCFI zijn zwangerschap en borstvoeding, type 1 diabetes, diabetische gastroparese en ernstige nierinsufficiëntie.[29]

    - o Interacties:

      Zoals vermeld in de folia, kunnen sulfonylurea interageren met bètablokkers, sartanen, ACE-inhibitoren, renine-inhibitoren en fibraten met een verhoogd risico op hypoglycemie tot gevolg. Daarenboven zijn sulfonylurea een substraat van het CYP2C9 enzym. Saxagliptine is volgens BCFI een substraat van het CYP3A4 enzym. Voor de andere DPP4-inhibitoren zijn geen interacties beschreven.[29]

    - o Gebruiksgemak:

      Doseerfrequentie, toedieningtijdstip, toedieningsvorm, smaak, verpakking kunnen een invloed hebben op het gemak waarmee de patiënt een geneesmiddel gebruikt. Dit kan een rol spelen bij de therapietrouw en aldus een invloed hebben op het effect van de behandeling.[24]

      Omwille van het risico op hypoglycemie moeten sulfonylurea opgebouwd worden. Daarnaast moeten ze, omwille van hun werkingsmechanisme, 20 tot 30 minuten voor de maaltijd worden ingenomen zodat de vroegtijdige insulinesecretie verbetert en de postprandiale hyperglycemie beter geregeld wordt. De kortwerkende sulfonylurea dienen twee tot driemaal daags ingenomen te worden, de langwerkende producten daarentegen slechts één maal per dag. Zelfcontrole moet aangeleerd worden. Dit is van belang enerzijds voor de instelling van de therapie en anderzijds om bij vermoeden van hypoglycemie een controle te kunnen uitvoeren. Verder is ook informatie en educatie rond het herkennen en behandelen van een hypoglycemie noodzakelijk.[29]
      Sitagliptine en saxagliptine worden één maal per dag per oraal ingenomen en dit onafhankelijk van de maaltijd. Vildagliptine moet in twee giften worden toegediend. Voor terugbetaling in België van DPP4-inhibitoren is a priori controle noodzakelijk.[29]

- Kosten:

  Voor drie maanden behandeling kosten sulfonylurea gemiddeld 17 tot 30 euro aan de maatschappij. De kost van DPP4-inhibitoren voor drie maanden behandeling daarentegen bedraagt 131,22 tot 143,12 euro aan de maatschappij. Voor beide geneesmiddelen betaalt de patiënt geen remgeld. Een behandeling met een DPP4-inhibitor kost dus ongeveer vijf maal méér aan de gemeenschap dan een behandeling met sulfonylurea. Bij het opstarten van sulfonylurea moet wel de meerkost van zelfcontrole en educatie in rekening worden gebracht. Deze kost valt meestal ten laste van de patiënt.[29]

  Sulfonylurea worden volledig terugbetaald, zonder enige voorwaarde. Voor DPP4-inhibitoren daarentegen is terugbetaling in België voorzien via a priori controle.[29]

## 5. Besluit

Zijn DPP4-inhibitoren een alternatief voor sulfonylurea nadat behandeling met metformine in monotherapie faalt?

| Geneesmiddel | Pro | Contra |
|---|---|---|
| **Sulfonurea** | Bewezen glucoseverlagend effect op lange termijn | Gewichtstoename |
| | Gunstig effect op microvasculaire complicaties | Risico op hypoglycemie |
| | Goedkoop | Gebruiksongemak (opbouwen, voor de maaltijd) |
| | | Educatie en zelfcontrole noodzakelijk |
| **DPP4-inhibitoren** | Gebruiksgemak (1 maal per dag, onafhankelijk van de maaltijd) | Werkzaamheid op lange termijn ongekend |
| | Neutraal voor het gewicht | A priori controle noodzakelijk |
| | Beperkt risico op hypoglycemie | Duur |

**Tabel 4: Argumenten pro en contra van de sulfonylurea en DPP4-inhibitoren**
*De tabel geeft de argumenten pro en contra van de sulfonylurea en DPP4-inhibitoren weer.*

Bij de afweging van de argumenten pro en contra spelen de werkzaamheid op lange termijn en de kost een belangrijke rol. Van DPP4-inhibitoren zijn de werkzaamheid op lange termijn, met name het aanhoudend glucoseverlagend effect en de invloed op macro- en microvasculaire complicaties, alsook de veiligheid op lange termijn niet bekend. Als besluit kan gesteld worden dat deze middelen op dit ogenblik met de nodige voorzichtigheid moeten gebruikt worden en dat hun plaats in de aanpak van type 2 diabetes nog gering is.

Terug naar de casuïstiek:
Bij Pierre wordt de diagnose gesteld van ontregelde type 2 diabetes ondanks metformine in

maximaal verdraagbare dosis. Een tweede antidiabeticum dient opgestart te worden. Bij Pierre wordt gekozen voor de opstart van een sulfonylureum. Indien zou blijken dat Pierre ernstige en/of invaliderende episodes van hypoglycemie doormaakt, kan geswitcht worden naar een DPP4-inhibitor.

## 6. Referenties


1.Mbanya JC. The global burden. International Diabetes Federation Diabetes Atlas (fifth edition). 2011. Beschikbaar via: www.idf.org. Geraadpleegd 2012 maart 5.
2. Wens J, Sunaert P, Nobels F et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: diabetes mellitus type 2. Internet site Domus Medica 2005. Beschikbaar via: http://www.domusmedica.be/images/stories/aanbevelingen/Diabetes_ab.pdf. Geraadpleegd 2011 november 13.
3. Rutten GEHM, De Grauw WJC, Nijpels G et al. NHG-standaard diabetes mellitus type 2 (tweede herziening). *Huisarts Wet* 2006; 49(3):137-52.
4. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care* 2009; 32(1):193-203.
5. Mant J, Bakhshi L, Bannister M et al. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care. Internet site NICE 2008. Type 2 diabetes. Beschikbaar via: www.nice.org.uk/nicemedia/live/11983/40803/40803.pdf. Geraadpleegd 2001 november 13.
6. Bolant B, Christiaens T, Goderis G et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: globaal cardiovasculair risicoprofiel. *Huisarts nu* 2007; 36(7):339-69.
7. Gallwitz B. The evolving place of incretin-based therapies in type 2 diabetes. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:1207-1217.
8. Kleefstra N, van Hateren H, Houweling B et al. Nieuwe bloedglucoseverlagende middelen bij type 2-diabetes. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2010; 154:A886.
9. Tahrani AA, Milan KP, Kennedy A et al. Glycaemic control in type 2 diabetes: targets and new therapies. *Pharmacology & Therapeutics* 2010; 125:328-361.
10. Shomali M. Add-on therapies to metformin for type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12(1):47-62.
11. Davidson JA. Incorporating incretin-based therapies into clinical practice: differences between glucagon-like peptide 1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors. *Mayo Clin Proc* 2010; 85(12):27-37.
12. Kuritsky L. Managing type 2 diabetes in the primary care setting: beyond glucocentricity. *Am J Med Sci* 2010; 340(2):133-143.
13. Garber AJ. Incretin-based therapies in the management of type 2 diabetes: rationale and reality in a managed care setting. *Am J Manag Care* 2010; 16:187-194.
14. Erick H, Stimmler L, Hlad CJ, Arai Y. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1964; 24:1076-1082.
15. Mathieu C, Nobels F, Peeters G et al. De kwaliteit en de organisatie van type 2 diabeteszorg. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE) 2006. KCE reports vol. 27A. Beschikbaar via: https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/d20061027307.pdf. Geraadpleegd 2011 november 13.
16. Anoniem. Management of diabetes: a national clinical guideline. Internet site Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2010. Beschikbaar via: www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf. Geraadpleegd 2011 november 13.
17. Arechavaleta R, Seck T, Chen Y et al. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab*.- 2010; 13:160-168.
18. Matthews DR, Dejager S, Ahren B et al. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12(9):780-789.
19. Seck T, Nauck M, Sheng D et al. Safety and efficacy of treatment with sildagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. *Int J Clin Pract* 2010; 64(5):562-576.

20. Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B et al. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11:157-166.
21. Filozof C, Gautier JF. A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and gliclazide in combination with metformin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: a 52-week, randomized study. *Diabet Med* 2010; 27(3):318-326.
22. Nauck MA, Meininger G, Sheng D et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9:194-205.
23. Göke B, Gallwitz B, Eriksson J et al. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomized controlled trial. *Int J Clin Pract* 2010; 64(12):1619-1631.
24. De Vries ThPGM, Henning RH, Van Bortel L. Farmacotherapie op maat. Utrecht: Wetenschappelijke uitgeverij Brugge; 1995. p. 124.
25. Anoniem. Intensive blood-glucose control with sulfonylurea or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK prospective diabetes study (UKPDS) group. *Lancet* 1999; 354(9131):837-853.
26. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care* 2006; 29:2638–43.
27. Raz I, Chen Y, Wu M et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2008; 24:537–50.
28. Scott R, Loeys T, Davies MJ, Engel SS. Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10:959–69.
29. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Beschikbaar via: www.bcfi.be. Geraadpleegd 2012 februari 14.
30. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B et al. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 2011; 141(1):150-156.
31. Anoniem. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352:854-865.
32. Holman R, Paul S, Bethel M et al. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Eng J Med* 2008; 359:1577-1589.
33. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes (ACCORD trial). *N Eng J Med* 2008; 358:2545-2559.
34. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Eng J Med* 2008; 358:2560-2572.
35. Duckworth W, Abraira C, Morits T et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Eng J Med* 2009; 360:2:129-139.

# 7. Bijlagen

## 7.1. Bijlage 1: conversietabel[1]

| IFCC HbA1c (mmol/mol) | DCCT HbA1c (%) | IFCC HbA1c (mmol/mol) | DCCT HbA1c (%) |
|---|---|---|---|
| 20 | 4,0 | 66 | 8,2 |
| 21 | 4,1 | 67 | 8,3 |
| 22 | 4,2 | 68 | 8,4 |
| 23 | 4,3 | 69 | 8,5 |
| 24 | 4,3 | 70 | 8,6 |
| 25 | 4,4 | 71 | 8,6 |
| 26 | 4,5 | 72 | 8,7 |
| 27 | 4,6 | 73 | 8,8 |
| 28 | 4,7 | 74 | 8,9 |
| 29 | 4,8 | 75 | 9,0 |
| 30 | 4,9 | 76 | 9,1 |
| 31 | 5,0 | 77 | 9,2 |
| 32 | 5,1 | 78 | 9,3 |
| 33 | 5,2 | 79 | 9,4 |
| 34 | 5,3 | 80 | 9,5 |
| 35 | 5,4 | 81 | 9,6 |
| 36 | 5,4 | 82 | 9,6 |
| 37 | 5,5 | 83 | 9,7 |
| 38 | 5,6 | 84 | 9,8 |
| 39 | 5,7 | 85 | 9,9 |
| 40 | 5,8 | 86 | 10,0 |
| 41 | 5,9 | 87 | 10,1 |
| 42 | 6,0 | 88 | 10,2 |
| 43 | 6,1 | 89 | 10,3 |
| 44 | 6,2 | 90 | 10,4 |
| 45 | 6,3 | 91 | 10,5 |
| 46 | 6,4 | 92 | 10,6 |
| 47 | 6,5 | 93 | 10,7 |
| 48 | 6,5 | 94 | 10,8 |
| 49 | 6,6 | 95 | 10,8 |
| 50 | 6,7 | 96 | 10,9 |
| 51 | 6,8 | 97 | 11,0 |
| 52 | 6,9 | 98 | 11,1 |
| 53 | 7,0 | 99 | 11,2 |
| 54 | 7,1 | 100 | 11,3 |
| 55 | 7,2 | 101 | 11,4 |
| 56 | 7,3 | 102 | 11,5 |
| 57 | 7,4 | 103 | 11,6 |
| 58 | 7,5 | 104 | 11,7 |
| 59 | 7,6 | 105 | 11,8 |
| 60 | 7,6 | 106 | 11,9 |
| 61 | 7,7 | 107 | 11,9 |
| 62 | 7,8 | 108 | 12,0 |
| 63 | 7,9 | 109 | 12,1 |
| 64 | 8,0 | 110 | 12,2 |
| 65 | 8,1 | | |

IFCC: International Federation of Clinical Chemists
DCCT: Diabetes Control and Complications Trial

## 7.2. Bijlage 2: DPP4-inhibitoren

### 7.2.1. Fysiologie van het incretinesysteem

Het incretinesysteem speelt een belangrijke rol in de glucosehuishouding. Sinds vele jaren is bekend dat bij voedselinname in de darm peptiden worden gesecreteerd die een gunstig effect hebben op de glycemiecontrole, onder andere glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) en glucagon-like peptide-1 (GLP-1).[7-13]

Nadat GLP-1 wordt gesecreteerd in de gastro-intestinale tractus, wordt het zeer snel afgebroken en geïnactiveerd door het enzym dipeptidyl peptidase-IV (DPP-4) dat aanwezig is in het endotheel zodat GLP-1 slechts een halfwaardetijd heeft van ongeveer 2 minuten.[7-13]

In 1960 werd reeds aangetoond dat glucose dat per oraal wordt ingenomen een veel grotere insulinerespons geeft (30 tot 70% meer insulinesecretie) dan glucose die intraveneus wordt toegediend[14]. Dit noemt men 'het incretine effect'. Het is voornamelijk GLP-1 die een belangrijke rol speelt in het incretine effect.[7-13]

GLP-1 bindt aan specifieke receptoren wat leidt tot verschillende fysiologische veranderingen. Ter hoogte van de pancreas stimuleren de incretinehormonen via de β-cellen de insulinesecretie en inhiberen zij via de α-cellen de glucagonsecretie. Beide effecten zijn glucoseafhankelijk. Dit wil zeggen dat zij enkel zullen doorgaan indien glucose wordt opgenomen in de gastro-intestinale tractus. Ter hoogte van de hypothalamus in de hersenen stimuleren de hormonen het verzadigingsgevoel. Ter hoogte van de gastro-intestinale tractus vertragen zij de maaglediging. Door aanwezigheid van GLP-1 receptoren in cardiomyocyten, endocard, vasculaire gladde spiercellen en coronaire endotheelcellen zou GLP-1 mogelijk een cardioprotectief effect hebben. Enkel in dierenstudies zijn multipele cardiovasculaire effecten van GLP-1 beschreven zoals een positief effect bij myocardischemie en hartfalen. Uit dierenstudies en preklinische studies op pancreascellen is eveneens gebleken dat GLP-1 in staat zou zijn de apoptose van de β-cellen af te remmen.[7-13]

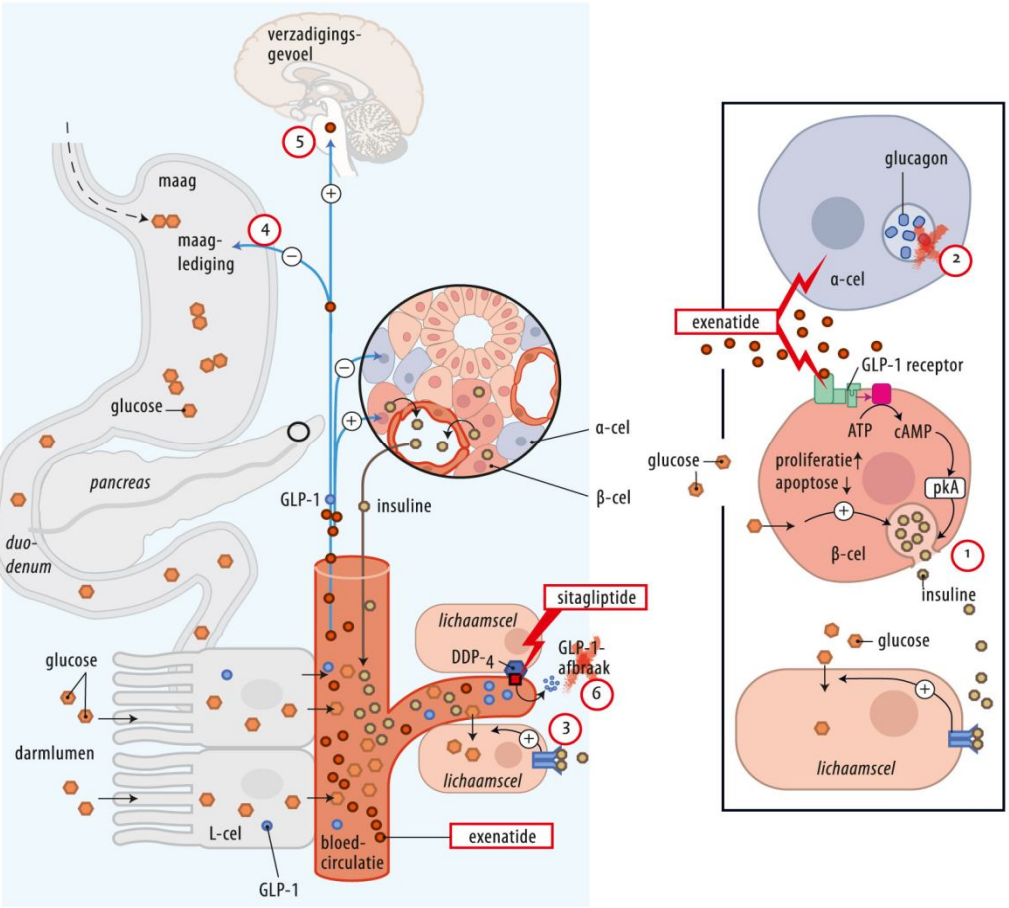
### 7.2.2. Het incretinesysteem en type 2 diabetes

Bij patiënten met type 2 diabetes is het incretine effect verstoord. Het GLP-1 respons na de glucose inname is significant minder groot in vergelijking met gezonde patiënten. De plasmaconcentraties van GLP-1 zijn gedaald bij type 2 diabetici. Dit draagt bij tot de insulinedeficiëntie die karakteristiek is voor de pathologie. Daarnaast zou deze GLP-1 deficiëntie ook bijdragen tot de uitputting van de β-cellen daar GLP-1 de apoptose van deze cellen zou inhiberen.[7-13]

### 7.2.3. De therapeutische mogelijkheden van het incretinesysteem

Met de ontdekking van het incretinesysteem werden nieuwe geneesmiddelen ontwikkeld die hierop ingrijpen: de incretinemimetica, ook wel de GLP-1 agonisten genaamd, en de DPP4-inhibitoren.
De incretinemimetica zijn moleculair gemodificeerde proteïnen die lijken op GLP-1 maar minder vatbaar zijn voor de afbraak en inactivatie door het enzym DPP-4 zodat deze een langere halfwaardetijd hebben dan het endogene GLP-1.
De DPP4-inhibitoren zijn inhibitoren van het DPP-4 enzym en voorkomen dat endogeen

GLP-1 afgebroken en geïnactiveerd wordt zodat het endogene GLP-1 een langere halfwaardetijd heeft.
Beide geneesmiddelen leiden tot een toename van de hoeveelheid circulerend GLP-1 in het bloed.[7-13]




**Figuur: De werking van exenatide en sitagliptine in type 2 diabetes.** De figuur is overgenomen uit het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde.[8]
Van de DPP4-inhibitoren zijn er drie moleculen op de markt: sitagliptine, saxagliptine en vildagliptine. Van de incretinemimetica zijn er twee moleculen op de markt: exenatide en liraglutide. De figuur geeft de werking weer van exenatide en sitagliptine bij type 2 diabetes. De werking van de andere moleculen is gelijkaardig.[8]

De incretinemimetica binden aan de GLP-1 receptor op de β-cellen in de pancreas waar ze de secretie van insuline stimuleren (1). Zij binden ook aan de α-cellen waar ze de glucagonproductie inhiberen (2). Door hun binding aan perifere cellen verhogen zij de gevoeligheid van deze lichaamscellen voor insuline (3). Net als fysiologisch GLP-1 vertragen de GLP-1 analogen de maaglediging (4) en remmen zij de eetlust door een gevoel van verzadiging te creëren ter hoogte van de hypothalamus (5). De vertraging van de maaglediging verklaart de voornaamste bijwerking van de incretinemimetica, met name nausea. Deze bijwerking treedt op bij tot 30% van de patiënten, maar is van voorbijgaande aard en verdwijnt meestal na enkele dagen tot weken.[7-13]

De DPP4-inhibitoren remmen de activiteit van het DPP-4 enzym waardoor het endogene GLP-1 langer in het bloed aanwezig blijft (6). Zij leiden tot minder hoge incretinespiegels dan

de incretinemimetica waardoor zij geen nausea en geen gewichtsverlies geven. Behalve darmhormonen zijn ook andere peptiden, cytokinen en chemokinen substraat voor het DPP-4 enzym.[7-13]

Zoals reeds aangehaald is gebleken uit dierenstudies en preklinische studies op pancreascellen dat GLP-1 in staat zou zijn de apoptose van de β-cellen af te remmen. Dit zou betekenen dat incretinemimetica en DPP4-inhibitoren de progressieve uitputting van de β-cellen, die karakteristiek is voor type 2 diabetes, zouden kunnen afremmen. Dit is een theoretische afleiding uit de pathofysiologie die (nog) niet aangetoond is in klinische studies.[7-13]

## 7.3. Bijlage 3: de plaats van DPP4-inhibitoren in de praktijk volgens de NICE guideline.

De NICE stelt dat:

- DPP4-inhibitoren geschikt zijn als tweede middel na metformine in monotherapie zodra de glucosecontrole onvoldoende blijkt (d.i. een HbA1c > 6.5%) én
    - indien er een verhoogd risico is op hypoglycemie of de gevolgen daarvan zoals bij bejaarden en in bepaalde sociale omstandigheden (alleenwonenden, bepaalde jobs waarbij onder andere het bestuderen van een wagen van belang is,…) of
    - indien sulfonylurea niet verdragen worden of tegenaangewezen zijn
- DPP4-inhibitoren kunnen worden toegevoegd aan sulfonylurea in monotherapie zodra de glucosecontrole onvoldoend blijkt (d.i. een HbA1c > 6.5%) én indien metformine niet wordt verdragen of tegenaangewezen is
- DPP4-antagonisten geschikt zijn als derde perorale middel zodra de combinatie van metformine en sulfonylurea onvoldoende metabole controle geeft (d.i. een HbA1c > 6.5%) én indien insuline onaanvaardbaar of ongeschikt is.

Volgens de NICE guideline mogen DPP4-inhibitoren enkel worden doorgegeven zolang er een goede metabole controle is. Hieronder verstaat men een daling van het HbA1c met meer dan 0.5% over een periode van 6 maanden.[5]

## 7.4. Bijlage 4: bespreking van het studiedesign van de RCT's.

- Al deze studies zijn multicentrische double-blind RCT's.[17-23]

- In deze RCT's worden DPP4-inhibitoren vergeleken met sulfonylurea als add-on therapie bij metformine. Dit wil zeggen dat aan patiënten die een HbA1c hebben van meer dan 6.5% onder metformine in monotherapie, een DPP4-inhibitor of sulfonylureum wordt gegeven op een dubbel blind gecontroleerde wijze.[17-23]

- Deze studies zijn allen non-inferiority studies waarbij men tracht aan te tonen dat DPP4-inhibitoren niet inferieur zijn aan sulfonylurea.[17-23]

- De oudste studie dateert uit 2007.[17-23]

- Patiënten die werden geïncludeerd zijn type 2 diabetici tussen de 18 en 78 jaar die noch macrovasculaire, noch microvasculaire complicaties hadden in de voorgeschiedenis.[17-23]

- De studie uitgevoerd door Arachevaleta et al loopt over 30 weken.[17] De studie van Matthews et al en die van Seck et al lopen beiden over 2 jaar. Dit zijn de opvolgrapporten.[18-19] De overige vier studies lopen over 52 weken.[20-23]

- In de studies uitgevoerd door Matthews et al en Ferrannini et al wordt vildagliptine vergeleken met glimepiride.[18,20] Ook de studie van Filozof en al vergelijkt vildagliptine maar dan met gliclazide.[21] De studies uitgevoerd door Seck et al en Nauck et al vergelijken sitagliptine met glipizide.[19-21] Ook de studie uitgevoerd door Arechavaleta et al vergelijkt sitagliptine maar dan met glimepiride.[17] De studie uitgevoerd door Göke et al vergelijkt saxagliptine met glipizide.[23]

- Als primair eindpunt kijken al deze studies naar de invloed op het HbA1c. Dit is een intermediair eindpunt en weerspiegelt de werkzaamheid op korte termijn.[17-23]

- Daarnaast volgen al deze studies de nuchtere glycemie, het lichaamsgewicht en de bijwerkingen met specifieke aandacht voor het optreden van hypoglycemie.[17-23] De studies uitgevoerd door Ferrannini et al, Matthews et al, Nauck et al, Seck et al en Arechavaleta et al bekijken ook de invloed op de lipidenparameters.[17-19,20,22] In de studies uitgevoerd door Matthews et al, Nauck et al, Seck et al, Filozof et al en Göke et al worden eveneens parameters opgevolgd die een maat zijn voor de β-celfunctie, insulinesensitiviteit en insulineresistentie.[18-19,21-23]

- Er is slechts één studie met name die van Ferrannini et al die de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit nagaat. Dit is een secundair eindpunt in deze studie.[20]

## 7.5. Bijlage 5: invloed op het lipidenprofiel.

De resultaten over de invloed van DPP4-inhibitoren op het lipidenprofiel in deze studies zijn niet éénduidig.[17-19,22] De studie van Ferrannini et al en Matthews et al toont dat vildagliptine een gunstig effect heeft op alle lipidenparameters.[18,20] In de studie van Nauck et al en Arechavaleta et al wordt enkel een gunstig effect van sitagliptine gezien op het HDL cholesterol.[17,22] In Seck et al daarentegen wordt een niet-significante stijging van het totaal cholesterol en het LDL cholesterol gezien in de sitagliptine groep.[19] In de studies uitgevoerd door Filozof et al en Göke et al wordt het effect op de lipidenparameters niet geëvalueerd.[21,23]

## 7.6. Bijlage 6: invloed op het lichaamsgewicht

| Auteur (jaartal) | Duur | Totaal aantal patiënten | Medicatie, dosering, aantal ptn | Invloed op lichaams-gewicht (kg) |
|---|---|---|---|---|
| **Ferrannini et al (2008)** | 52 weken | 2789 ptn | Vildagliptine 50mg/dag 1396 ptn | -0.23 |
| | | | Glimepiride 4.5mg/dag 1393 ptn | +1.56 |
| **Matthews et al (2010)** | 2 jaar | 3118 ptn | Vildagliptine 50mg/dag 1562 ptn | -0.3 |
| | | | Glimepiride 4.6 mg/dag 1556 ptn | +1.2 |
| **Nauck et al (2007)** | 52 weken | 1172 ptn | Sitagliptine 100mg/dag 588 ptn | -1.5 |
| | | | Glipizide 5mg/dag tot 20mg/dag 584 ptn | +1.1 |
| **Seck et al (2010)** | 2 jaar | 1172 ptn | Sitagliptine 100mg/dag 588 ptn | -1.6 |
| | | | Glipizide 5mg/dag tot 20mg/dag 584 ptn | +0.7 |
| **Arechavaleta et al (2010)** | 30 weken | 1035 ptn | Sitagliptine 100mg/dag 516 ptn | -0.8 |
| | | | Glimepiride 1mg tot 6mg/dag 519 ptn | +1.2 |
| **Filozof et al (2010)** | 52 weken | 1007 ptn | Vildagliptine 50mg 2x/dag 513 ptn | +0.08 |
| | | | Gliclazide tot 320mg/dag 494 ptn | +1.36 |
| **Göke et al (2010)** | 52 weken | 858 ptn | Saxagliptine 5mg/dag 429 ptn | -1.1 |
| | | | Glipizide 5mg/dag tot 20mg/dag 429 ptn | +1.1 |

**Tabel 2: Het effect van beide geneesmiddelen op het lichaamsgewicht.**
*In de tabel wordt de invloed van beide geneesmiddelen op het lichaamsgewicht weergegeven.*[17-23]

Uit al deze studies, met uitzondering van de studie uitgevoerd door Filozof et al[21], blijkt dat DPP4-inhibitoren, in tegenstelling tot de sulfonylurea, leiden tot een significante gewichtsdaling, beiden als add-on therapie bij metformine. Het gaat hierbij om een gewichtsdaling van 0.3 tot 1.6kg.[17-20,22-23] Het verschil tussen beide groepen is significant[17-23] en bedraagt maximaal 2.6kg.[22]
Enkel in de studie uitgevoerd door Filozof et al geeft vildagliptine in combinatie met metformine geen aanleiding tot een gewichtsdaling noch tot een gewichtstoename. In deze studie wordt vildagliptine als neutraal voor het lichaamsgewicht beschouwd.[21]

## 7.7. Bijlage 7: het percentage patiënten die een (majeur) hypoglycemisch event doormaken.

| Auteur (jaartal) | Duur | Totaal aantal patiënten | Medicatie, dosering, aantal ptn | % hypo-glycemie | % majeur hypogly-cemisch event |
|---|---|---|---|---|---|
| **Ferrannini et al (2008)** | 52 weken | 2789 ptn | Vildagliptine 50mg/dag 1396 ptn | 1.7% | / |
| | | | Glimepiride 4.5mg/dag 1393 ptn | 16.2% | / |
| **Matthews et al (2010)** | 2 jaar | 3118 ptn | Vildagliptine 50mg/dag 1562 ptn | 2.3% | / |
| | | | Glimepiride 4.6 mg/dag 1556 ptn | 18.2% | / |
| **Nauck et al (2007)** | 52 weken | 1172 ptn | Sitagliptine 100mg/dag 588 ptn | 5% | 0.2% |
| | | | Glipizide 5mg-20mg/dag 584 ptn | 32% | 1.2% |
| **Seck et al (2010)** | 2 jaar | 1172 ptn | Sitagliptine 100mg/dag 588 ptn | 5% | 0.2% |
| | | | Glipizide 5mg-20mg/dag 584 ptn | 34% | 1.5% |
| **Arechavaleta et al (2010)** | 30 weken | 1035 ptn | Sitagliptine 100mg/dag 516 ptn | 7% | 0.1% |
| | | | Glimepiride 1-6mg/dag 519 ptn | 22% | 0.5% |
| **Filozof et al (2010)** | 52 weken | 1007 ptn | Vildagliptine 50mg 2x/d 513 ptn | 1.2% | / |
| | | | Gliclazide tot 320mg/dag 494 ptn | 2.6% | / |
| **Göke et al (2010)** | 52 weken | 858 ptn | Saxagliptine 5mg/dag 429 ptn | 3% | 0% |
| | | | Glipizide 5mg-20mg/dag 429 ptn | 36.3% | 0.9% |

**Tabel 3: Het percentage patiënten die een (majeur) hypoglycemisch event doormaken.**
*In de tabel wordt het percentage patiënten die een hypoglycemisch event en/of een majeur hypoglycemisch event doormaken, weergegeven.*[17-23]

Het optreden van een hypoglycemisch event wordt in alle studies op vergelijkbare wijze gemeten. Patiënten die klachten hebben van hypoglycemie (d.i. zweten, beven, troebel zicht, geeuwen, hoofdpijn, hartkloppingen) worden geacht zelf aan de hand van een vingerprik hun glycemie te bepalen. Een capillaire glycemiewaarde van minder dan 3,9 mmol/l (=70 mg/dl) is diagnostisch voor een hypoglycemie. Onder majeure hypoglycemische events verstaat men in alle studies een hypoglycemie met gedaald bewustzijn waarvoor een medische interventie noodzakelijk is.[17-23]

Hypoglycemie buiten beschouwing gelaten, komen bijwerkingen in al deze studies weinig frequent voor in beide groepen: in minder dan 5% van de patiënten worden bijwerkingen gerapporteerd. Bovendien is er geen significant verschil in het voorkomen van de bijwerkingen tussen beide groepen. Het gaat hierbij om gastro-intestinale bijwerkingen, infecties (nasofaryngitis, sinusitis, urineweginfectie, bronchitis), neurologische symptomen (zoals hoofdpijn, duizeligheid, asthenie, tremor) en een aantal algemene symptomen zoals moeheid, hyperhidrose en rugpijn. Deze bijwerkingen worden als mild ervaren en zijn geen reden tot stopzetting van het geneesmiddel.[17-23]

In al deze studies is er een significant groter percentage patiënten die een (majeur) hypoglycemisch event doormaken in de groep behandeld met sulfonylurea ten opzichte van de groep behandeld met DDP4-inhibitoren, beiden als add-on therapie bij metformine. Het percentage patiënten die een hypoglycemisch event doormaken in de groep behandeld met sulfonylurea varieert tussen 2.6% en 36.3%. In de groep behandeld met DPP4-inhibitoren varieert dit tussen 1.2% en 7%. Het percentage patiënten die een majeur hypoglycemisch event doormaken in de groep behandeld met sulfonylurea varieert tussen 0.5% en 1.5%. In de groep behandeld met DPP4-inhibitoren varieert dit tussen 0% en 0.2%. In alle RCT's wordt hypoglycemie vaker gerapporteerd bij oudere patiënten en bij patiënten met een HbA1c van minder dan 7%.[17-23]

## 7.8. Bijlage 8: Invloed op β-celfunctie, insulinesenstiviteit, insulineresistentie

Er is momenteel geen enkele gevalideerde test die de diagnostiek van insulineresistentie en/of de evaluatie van de β-celfunctie van de pancreas toelaat in de dagelijkse praktijk. In studies wordt gebruik gemaakt van bepaalde ratios zoals de proinsuline:insuline ratio, de homeostatic model assessment (HOMA) en de quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI). De proinsuline:insuline ratio en de HOMA-β zijn een maat voor de β-celfunctie. Een daling van beide ratios komt overeen met een verbetering van de β-celfunctie. De HOMA-IR is een maat voor de insulineresistentie. De QUICKI is een parameter voor de insulinesensitiviteit.[18-19,21-23]

In de studies uitgevoerd door Matthews et al, Nauck et al, Seck et al en Filozof et al is de proinsulin:insuline ratio significant meer gedaald in de groep behandeld met DPP4-inhibitoren dan in de groep behandeld met sulfonylurea, beiden als add-on therapie bij metformine. Dit doet een gunstig effect van DPP4-inhibitoren op de β-celfunctie vermoeden.[18-19,21-22]
In studies uitgevoerd door Nauck et al, Seck et al en Göke et al wordt een minder grote stijging van de HOMA-β gerapporteerd in de groep behandeld met DPP4-inhibitoren dan in de groep behandeld met sulfonylurea, beiden als add-on therapie bij metformine. Ook deze resultaten doen een gunstig effect van de DPP4-inhibitoren op de β-celfunctie vermoeden.[19,22-23]
In de studies uitgevoerd door Matthews et al, Seck et al en Filozof et al is de HOMA-IR significant meer gestegen in de sulfonylurea groep dan in de DPP4-inhibitoren groep. Dit doet vermoeden dat sulfonylurea de insulineresistentie bevorderen.[18-19,21] In de studie uitgevoerd door Nauck et al wordt er geen verschil in de HOMA-IR gerapporteerd.[22]
In studies uitgevoerd door Nauck et al en Seck et al is er in de sitagliptine groep een significante toename van QUICKI. Dit doet vermoeden dat DPP4-inhibitoren een gunstig effect hebben op de insulinesensitiviteit.[19,22]

Deze studies doen vermoeden dat DPP4-inhibitoren een gunstig effect zouden hebben op de β-celfunctie en de insulinesensitiviteit.[18-19,21-23] Dit zou te verklaren zijn door hun werkingsmechanisme daar zij de apoptose van de β-cellen zouden inhiberen (enkel aangetoond in dierenstudies en preklinische studies) en de gevoeligheid van de perifere cellen voor insuline zouden verhogen.[7-13] Toch moet men voorzichtig zijn om dergelijke conclusies te nemen. Er is hiervoor nog onvoldoende bewijs. Klinische langetermijnstudies zijn noodzakelijk om dergelijke hypothesen te bevestigen.

## 7.9. Bijlage 9: de streefwaarde van HbA1c

Volgens de ADA is een HbA1c van meer dan 7% een indicatie om de therapie aan te passen en te streven naar een HbA1c van minder dan 7%. Dit therapeutische streefdoel moet voor elke patiënt individueel bekeken worden. Factoren zoals de levensverwachting, het risico op hypoglycemie en de aanwezigheid van macrovasculaire complicaties spelen hierbij een rol.[4] Ook de aanbeveling van Domus Medica, de NHG-standaard en de NICE guideline stellen als klinische doelstelling een HbA1c van minder dan 7%.[2,3,5] De IDF stelt voor te streven naar een HbA1c van minder dan 6%.[1] In de RCT's die besproken worden in dit literatuuronderzoek wordt gestreefd naar een HbA1c van minder dan 6.5%.[17-23]

Wat is de invloed van intensieve glucoseverlagende therapie op micro- en macrovasculaire complicaties?
De UKPDS-studie toont aan dat intensief behandelde type 2 diabetici, waarbij gestreefd wordt naar een nuchtere glycemie van minder dan 110mg/dl, na mediaan 10 jaar een lager risico hebben op microvasculaire complicaties ten opzichte van conventioneel behandelde patiënten. Op vlak van macrovasculaire morbiditeit en mortaliteit worden geen significante verschillen gerapporteerd.[25,31] Na het stopzetten van deze oorspronkelijke RCT werden alle patiënten gedurende 10 jaar opgevolgd in een observationele studie. Deze studie toont een blijvend gunstig effect van de intensieve behandeling op het aantal microvasculaire complicaties én een gunstig effect op lange termijn op de incidentie van myocardinfarct en totale mortaliteit.[32]
Recente grote RCT's met name de ACCORD-studie (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes study group), de ADVANCE-studie (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN mr Controlled Evaluation) en de VADT-studie (Veterans Administration Diabetes Trial), bevestigen dit gunstig effect van een intensieve behandeling niet.[33-35] De ACCORD-studie vergelijkt twee groepen patiënten waarbij de ene groep intensief behandeld word met als streefdoel een HbA1c van minder dan 6% en waarbij de andere groep conventioneel behandeld wordt met als streefdoel een HbA1c tussen 7.0% en 7.9%. In deze studie wordt in de intensief behandelde groep meer cardiovasculaire mortaliteit genoteerd zodat deze studie-arm vroegtijdig wordt stopgezet.[33] In de ADVANCE-studie is er met intensieve behandeling, waarbij gestreefd wordt naar een HbA1c van minder dan 6.5%, een statisch significant voordeel op het vlak van preventie van nefropathie, maar niet op vlak van retinopathie en/of macrovasculaire complicaties.[34] In de VADT-studie wordt in de intensief behandelde groep gestreefd naar een HbA1c die 1.5% lager is dan het HbA1c in de conventioneel behandelde groep. Ook hier levert intensieve behandeling geen winst op voor de preventie van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.[35] Deze drie RCT's tonen aldus geen meerwaarde van intensieve glucoseverlagende therapie op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.[33-35]
De algemene aanbeveling is een streefwaarde van HbA1c die dicht bij 7% ligt.

## 7.10. Bijlage 10: terugbetalingscriteria van DPP4-inhibitoren

Vildagliptine, saxagliptine en sitagliptine worden terugbetaald in combinatie met metformine nadat metformine in maximaal verdraagbare dosis, in monotherapie, na minimaal 3 maanden behandeling, faalt om een HbA1c van minder dan 7% te bereiken.[29]
Sitagliptine wordt in België ook terugbetaald in associatie met sulfonylurea, in geval van contra-indicatie of intolerantie voor metformine én indien behandeling gedurende 3 maanden met sulfonylurea in monotherapie, in maximale dosis, faalt om een HbA1c van minder dan 7% te bereiken.[29]
Sitagliptine wordt eveneens terugbetaald in tripeltherapie indien de combinatie van metformine en sulfonylurea, in maximale dosering, na minimaal 3 maanden behandeling, faalt een HbA1c van minder dan 7% te bereiken.[29]
Tot slot wordt sitagliptine ook terugbetaald in monotherapie, bij contra-indicaties voor metformine.[29]

## 7.11. Bijlage 11: bespreking casuïstiek volgens 'farmacotherapie op maat'[24]

*Stap 1: het probleem van de patiënt*
Bij Pierre wordt de diagnose gesteld van ontregelde type 2 diabetes met een HbA1c van 8.1% en een nuchtere glycemie van 132mg/dl ondanks metformine 500mg 3x/dag. Dit is de maximale dosis metformine die Pierre verdraagt.

*Stap 2: therapeutische mogelijkheden*

- In de eerste plaats is aanpassing van de levensstijl noodzakelijk. Rookstop, voedingadvies en het promoten van lichaamsbeweging zijn essentieel in de behandeling van type 2 diabetes. Pierre is obees met een BMI van 32kg/$m^2$. Een gewichtsdaling van 10% moet worden bekomen. Verwijzing naar een diëtist kan hierbij noodzakelijk zijn.

- In de tweede plaats trachten we na te gaan waarom het HbA1c progressief toeneemt. Is dit in kader van de progressie van de pathologie? Of spelen er andere factoren een rol die aangepakt kunnen worden: Is er sprake van een gewichtstoename? Wordt het dieet nog goed gevolgd? Heeft de patiënt voldoende lichaamsbeweging? Hoe zit het met de therapietrouw? Wordt de medicatie correct ingenomen?

- In de derde plaats moet een tweede antidiabeticum worden geassocieerd zodat de individuele streefwaarde van HbA1c wordt bereikt. Conform de richtlijnen, streven we bij Pierre naar een HbA1c van 7%.

- In de vierde plaats moeten cardiovasculaire risicofactoren en chronische complicaties worden opgespoord en behandeld.

*Stap 3: een geneesmiddel voor de individuele patiënt kiezen*
Zijn DPP4-inhibitoren een alternatief voor sulfonylurea nadat behandeling met metformine in monotherapie faalt?

- Effectiviteit:

  Uit de RCT's blijkt dat DPP4-inhibitoren qua werkzaamheid op korte termijn niet inferieur zijn aan de sulfonylurea, beiden als add-on therapie bij metformine. De werkzaamheid op lange termijn van de DPP4-inhibitoren, met name het aanhoudend glucoseverlagend effect, de invloed op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit en microvasculaire complicaties, is niet gekend.[17-23] Van de sulfonylurea daarentegen is aangetoond dat ze op lange termijn een aanhoudend glucoseverlagend effect en een gunstige invloed hebben op microvasculaire complicaties. Dit is niet aangetoond voor de macrovasculaire complicaties.[25]

- Veiligheid:

  Uit de RCT's blijkt dat sulfonylurea, in combinatie met metformine, significant meer aanleiding geven tot hypoglycemie dan DPP4-inhibitoren.[17-23] Zoals reeds

aangehaald wordt in de RCT's gestreefd naar een HbA1c van minder dan 6.5% en is het risico op hypoglycemie met sulfonylurea groter dan indien gestreefd wordt naar een HbA1c van 7%.
Bij Pierre streven we naar een HbA1c van 7% zodat de kans op hypoglycemie met sulfonylurea minder uitgesproken zal zijn.

- Geschiktheid:
    - o Contra-indicaties:

      Pierre heeft geen contra-indicaties, noch voor de sulfonylurea, noch voor de DPP4-inhibitoren.

    - o Interacties:

      Pierre neemt een sartaan waarmee het sulfonylureum zou kunnen interageren met een verhoogd risico op hypoglycemie tot gevolg.

    - o Gebruiksgemak:

      DPP4-inhibitoren zijn gemakkelijker in gebruik dan de sulfonylurea. Zij moeten niet opgebouwd worden, dienen slecht één maal per dag te worden ingenomen en dit onafhankelijk van de maaltijd. Omwille van een beperkte risico op hypoglycemie is geen educatie rond hypoglycemie en geen zelfcontrole nodig. Als nadeel kan vermeld worden dat a priori controle noodzakelijk is voor terugbetaling van het geneesmiddel in België.[29]

- Kosten:

  Een behandeling met een DPP4-inhibitor kost ongeveer 5 maal méér aan de gemeenschap dan een behandeling met sulfonylurea. Bij het opstarten van sulfonylurea moet de meerkost van zelfcontrole en educatie in rekening worden gebracht. Deze kost valt meestal ten laste van de patiënt.[29]

  Sulfonylurea worden volledig terugbetaald, zonder enige voorwaarde. Voor DPP4-inhibitoren daarentegen is terugbetaling in België voorzien via a priori controle.[29]

*Stap 4: definitieve keuze*

Bij Pierre wordt een sulfonylureum opgestart. Indien zou blijken dat Pierre ernstige en/of invaliderende episodes van hypoglycemie doormaakt, kan geswitcht worden naar een DPP4-inhibitor.