

Folia Pharmacotherapeutica februari 2023

Type 2-diabetes: welk geneesmiddel toevoegen als een monotherapie met metformine niet meer volstaat (GRADE-studie)?

Kernboodschappen

- Bij patiënten met een recente (4 jaar) diagnose van type 2-diabetes die onvoldoende onder controle zijn met een optimale dosis van metformine, wordt de drempelwaarde voor HbA1C van 7% bij de driemaandelijke controle (primair eindpunt) minder vaak overschreden met een *add-on*-behandeling (bovenop metformine) met liraglutide of insuline glargine dan met een *add-on*-behandeling met glimepiride of sitagliptine. Na een follow-up van 5 jaar is het verschil in HbA1c-gehalte tussen de groepen echter zeer klein (in de orde van maximaal 0,1% tot 0,2%).
- Over het geheel van de groepen worden de streefwaarden voor de glykemie (HbA1c < 7%) bij ongeveer 70% van de patiënten niet bereikt. Dat wijst erop dat het moeilijk is om een goede glykemiecontrole te behouden, zelfs in experimentele omstandigheden, waarin de toegang tot de behandelingen en tot de consultaties optimaal is.
- De invloed op de complicaties van diabetes waren secundaire eindpunten in deze studie. Voor microvasculaire complicaties, majeure cardiovasculaire complicaties (MACE) en overlijden was het aantal events onvoldoende hoog om verschillen tussen de beoordeelde geneesmiddelen te kunnen aantonen. Alleen voor het samengestelde eindpunt van “alle cardiovasculaire events”, zowel majeur als mineur, deed liraglutide het mogelijk iets beter dan de andere opties.

Waarom is deze studie belangrijk?

De meeste aanbevelingen voor de behandeling van type 2-diabetes zijn gebaseerd op de resultaten van klinische studies waarin verschillende behandelingen (vooral recente geneesmiddelen) vergeleken worden met placebo, meestal in populaties die geselecteerd zijn voor een heel hoog cardiovasculair risico.

Er zijn twee grote redenen waarom de hier besproken GRADE (*Glycemia Reduction Approaches in Type 2 Diabetes*)-studie belangrijk is:

- De GRADE-studie vergelijkt rechtstreeks verschillende mogelijke behandelingen voor type 2-diabetes als tweede stap, wanneer metformine alleen niet meer voldoende is (*add-on*). Dat gebeurt zelden, vooral met oudere geneesmiddelen zoals hypoglykemiërende sulfamiden (zie Folia van december 2020 en december 2022).
- De GRADE-studie includeert diabetespatiënten die geen hoog cardiovasculair risico vertoonden, een categorie van patiënten die de laatste jaren over het algemeen weinig geëvalueerd werd.

Opzet van de studie

- De GRADE-studie is een *open-label* gerandomiseerde, gecontroleerde studie. Ze werd uitgevoerd bij ongeveer 5 000 deelnemers die bij inclusie een vrij recente diagnose van type 2-diabetes hadden (gemiddeld 4 jaar) en onvoldoende onder controle waren met een optimale dosis van metformine in monotherapie. De meesten (94%) hadden geen cardiovasculaire antecedenten. De patiënten werden gemiddeld 5 jaar gevolgd^{1,2}



De patiëntenkenmerken waren als volgt: gemiddelde leeftijd van 57 jaar, gemiddelde BMI van 34 en gemiddelde HbA1c van 7,5%. Op het moment van randomisatie kreeg 92% van de deelnemers 2 000 mg metformine per dag. De meeste patiënten vertoonden dyslipidemie en ¾ van hen had hypertensie. De aanwezigheid van ernstig hartfalen (NYHA-klassen III en IV) was een exclusie criterium.

- Er werden 4 mogelijke *add-on*-behandelingen aan metformine geëvalueerd: een hypoglykemiërend sulfamide (glimepiride), een insuline (insuline glargine), een gliptine (sitagliptine) en een GLP-1-analoog (liraglutide).
- De resultaten van deze studie werden in twee afzonderlijke publicaties gerapporteerd.
 - De eerste publicatie¹ betreft de resultaten op het vlak van de glykemiecontrole (primair eindpunt van de studie) en de ongewenste effecten.
 - De tweede publicatie² betreft de resultaten voor de klinische eindpunten (complicaties van diabetes), de secundaire eindpunten in deze studie.
- Het primaire eindpunt van de GRADE-studie is het aandeel patiënten dat bij één van de driemaandelijke controles een HbA1c van 7% of meer heeft (streefwaarde van <7% niet bereikt).
- Meerdere secundaire eindpunten hadden betrekking op de complicaties van diabetes, waaronder:
 - Majeure cardiovasculaire events (MACE voor *MAjor Cardiovascular Event*) : CVA, myocardinfarct of overlijden door cardiovasculaire oorzaak;
 - Ziekenhuisopname wegens hartfalen;
 - Overlijden;
 - Het eerste optreden van 'elk cardiovasculair event', een samengesteld eindpunt van de bovenstaande events, instabiele angor en elk ander event met nood voor arteriële revascularisatie;
 - Microvasculaire complicaties: matige tot ernstige albuminurie of eGFR < 60 ml/min. en perifere diabetische neuropathie.

Resultaten in het kort

- Het aandeel patiënten met een ontoereikende glykemiecontrole (HbA1c \geq 7%) tijdens de follow-up (primair eindpunt) was significant lager bij patiënten die een *add-on*-behandeling met insuline glargine of liraglutide kregen dan bij patiënten die glimepiride of sitagliptine kregen. De glykemiecontrole is dus beter met liraglutide en insuline glargine dan met glimepiride en sitagliptine. Op het einde van de follow-up was het verschil in HbA1c-gehalte tussen de groepen in absolute waarde echter zeer beperkt (tussen 0,1 en 0,2%).
- Het aandeel patiënten dat er niet in slaagde om de streefwaarde voor de glykemie (HbA1c < 7%) te handhaven was in alle groepen hoog (67,4% van de deelnemers in het beste geval en 77,4% in het slechtste geval).



- Aantal deelnemers dat de streefwaarde voor de HbA1c van < 7% niet bereikt of handhaaft tijdens de driemaandelijke controle (het verschil tussen de groepen is statistisch significant, behalve tussen liraglutide en insuline glargine):
 - Met liraglutide: 860/1262 (68,2% van de deelnemers) of een aandeel van 26,1 (24,4-27,9) per 100 patiëntjaren;
 - Met insuline glargine: 852/1263 (67,4% van de deelnemers) of een aandeel van 26,5 (24,8-28,4) per 100 patiëntjaren;
 - Met glimepiride: 908/1254 (72,4% van de deelnemers) of een aandeel van 30,4 (28,4-32,4) per 100 patiëntjaren;
 - Met sitagliptine: 981/1268 (77,4% van de deelnemers) of een aandeel van 38,1 (35,8-40,6) per 100 patiëntjaren.
- Op het einde van de studie was de gemiddelde HbA1c-waarde vrij vergelijkbaar tussen de groepen (7,3% met sitagliptine; 7,2% met glimepiride en 7,1% met insuline glargine en liraglutide). De verschillen in HbA1c van 0,1% tot 0,2% zijn klinisch niet relevant.

- Voor de meeste secundaire eindpunten werden er geen verschillen tussen de groepen waargenomen. De auteurs² benadrukken dat het aantal events over het algemeen erg laag was (een probleem van power), zowel voor de evaluatie van de microvasculaire complicaties als van de cardiovasculaire complicaties en de overlijdens. Voor het samengestelde eindpunt van "alle cardiovasculaire events"

doet liraglutide het mogelijk iets beter dan de andere opties.

- ⊕
 - Er waren geen verschillen tussen de groepen voor de microvasculaire complicaties. De incidentie van events was lager dan de incidentie die gebruikt werd om te bepalen hoeveel deelnemers er in de studie moesten worden opgenomen, wat geleid heeft tot onvoldoende power en de onmogelijkheid om een conclusie te trekken voor dat resultaat.
 - Algemeen genomen was de incidentie van veel events die als secundair eindpunt werden gemeten, laag: in de orde van 1 per 100 patiëntjaren voor MACE, van 0,4 per 100 patiëntjaren voor ziekenhuisopname wegens hartfalen, van 0,3 per 100 patiëntjaren voor cardiovasculair overlijden en van 0,6 per 100 patiëntjaren voor overlijden door om het even welke oorzaak. Daardoor kan er voor die events geen conclusie getrokken worden wat het verschil tussen de groepen betreft.
 - Er werden kleine verschillen tussen de groepen gezien voor het eindpunt "om het even welk cardiovasculair event", dat minder vaak voorkwam in de groep met liraglutide. De Hazard Ratio voor het optreden van 'om het even welk cardiovasculair event' bedroeg voor liraglutide.
 - 0,63 versus insuline glargine, wat overeenkomt met een omgekeerde HR voor de vergelijking insuline glargine versus liraglutide met een HR = 1,37 (met een 95% BI van 1,03 tot 1,82);
 - 0,59 versus glimepiride, wat overeenkomt met een omgekeerde HR voor de vergelijking glimepiride versus liraglutide met een HR = 1,41 (met een 95% BI van 1,07 tot 1,87);
 - 0,68 (met een 95% BI van 0,51 tot 0,90) in vergelijking met sitagliptine;
 - 0,71 (met een 95% BI van 0,56 tot 0,90) in vergelijking met de drie andere behandelingen samen.
- PS: De incidentie van die events, uitgedrukt in 100 patiëntjaren zijn 2,0 met sitagliptine, 1,9 met insuline glargine, 1,9 met glimepiride en 1,4 met liraglutide.

- De patiënten die liraglutide kregen, hebben iets meer gewicht verloren dan de andere groepen (- 3,5 kg met liraglutide versus - 2 kg met sitagliptine en ongeveer - ½ kg met insuline glargine en glimepiride).
- Wat de ongewenste effecten betreft, werd er significant meer ernstige hypoglykemie waargenomen met glimepiride (incidentie van 2,2%) en werden er meer gastro-intestinale ongewenste effecten gezien met liraglutide.

- ⊕
 - 2,2% ernstige hypoglykemie met glimepiride versus 0,7% met sitagliptine ($p \leq 0,001$); 1,0% met liraglutide ($p \leq 0,001$) en 1,3% met glargine ($p = 0,02$).
 - Gastro-intestinale ongewenste effecten: incidentie in de orde van 23 per 100 patiëntjaren met liraglutide versus 16,5 met insuline glargine en 15 met glimepiride en met sitagliptine
 - Voor de andere specifieke ongewenste effecten zoals pancreatitis, pancreaskanker en andere vormen van kanker was er in deze studie geen verschil tussen de groepen.

Beperkingen van de studie

- Op het moment dat deze studie opgezet werd, waren gliflozines nog niet beschikbaar. Dat verklaart waarom er geen groep was waarin een geneesmiddel uit die therapeutische klasse geëvalueerd werd ^{3, 4}.
- Het effect van de geneesmiddelen op de retinopathie werd niet geëvalueerd ⁴.
- De studie was niet geblindeerd voor de deelnemers, noch voor de behandelende artsen en de teams die de controles uitvoerden. Alleen de beoordelaars van de resultaten wisten niet welke behandeling de patiënten gekregen hadden.
- Het primaire eindpunt was slechts een intermediair eindpunt (glykemiecontrole). Diabetescomplicaties waren secundaire eindpunten, waarvoor dus alleen hypothesen geformuleerd kunnen worden.
- Over het algemeen werden er tijdens de follow-up weinig events (complicaties van diabetes) waargenomen, wat de interpretatie van de resultaten bemoeilijkt (de auteurs vermelden een probleem van power).

Commentaar van het BCFI

- Algemeen genomen levert deze methodologisch correcte en onafhankelijke studie geen sterke argumenten op om de voorkeur te geven aan een van de 4 geëvalueerde therapeutische klassen als metformine niet meer volstaat.
- Met liraglutide en insuline glargine overschrijden de patiënten de drempelwaarde voor HbA1c van $\geq 7\%$ tijdens de driemaandelijke controles (primair eindpunt van de GRADE-studie) minder vaak dan met glimepiride en sitagliptine. Het verschil tussen de 4 geëvalueerde therapeutische opties in HbA1c-gehalte op het einde van de studie (na 5 jaar) was waarschijnlijk echter niet klinisch relevant (de verschillen in HbA1c zijn van de orde van 0,1 tot 0,2%).
- De beschreven effecten op het gewicht (meer gewichtsverlies met liraglutide), het risico op ernstige hypoglykemie (hoger met glimepiride en insuline glargine) en de gastro-intestinale ongewenste effecten (hoger met liraglutide) stroken met wat we al wisten.
- Deze studie toont vooral aan dat het, ongeacht de gekozen behandeling, bij de meeste patiënten met type 2-diabetes moeilijk is om de glykemie goed onder controle te houden (streefwaarde voor HbA1c $< 7\%$) (in deze GRADE-studie was dat voor alle groepen samen het geval bij 7 op de 10 patiënten). Er blijft discussie over het belang van die parameter voor complicaties van diabetes.
- Wat het risico op complicaties van diabetes betreft, waren zowel de duur van de studie als het aantal events onvoldoende hoog om verschillen tussen de beoordeelde verbindingen aan te tonen. Er zijn grotere studies met een klinisch relevant primair eindpunt nodig, ook al zijn die duurder om uit te voeren.
- Alleen voor het samengestelde eindpunt van “alle cardiovasculaire events” doet liraglutide het mogelijk iets beter dan de andere opties. Dat moet afgewogen worden tegen het hogere aantal gastro-intestinale ongewenste effecten, de toediening via injectie en de veel hogere kostprijs.

Specifieke bronnen

1 GRADE Study Research Group; Nathan DM, Lachin JM, Balasubramanyam A, et al. Glycemia Reduction in Type 2 Diabetes - Glycemic Outcomes. *N Engl J Med.* 2022 Sep 22;387(12):1063-1074. doi: 10.1056/NEJMoa2200433. PMID: 36129996; PMCID: PMC9829320.

2 GRADE Study Research Group; Nathan DM, Lachin JM, Bebu I, et al. Glycemia Reduction in Type 2 Diabetes - Microvascular and Cardiovascular Outcomes. *N Engl J Med.* 2022 Sep 22;387(12):1075-1088. doi: 10.1056/NEJMoa2200436. PMID: 36129997; PMCID: PMC9832916.

3 Rydén L, Standl E. After Metformin - Next Steps for Type 2 Diabetes with Low Cardiovascular Risk. *N Engl J Med.* 2022 Sep 22;387(12):1136-1138. doi: 10.1056/NEJMe2210531. PMID: 36130002.

4 Brett MS. After Metformin, Which Medication Should Be Next for Patients with Type 2 Diabetes? *NEJM Journal Watch.* 2022, Sept 22.

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.