

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}
- 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).
- 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.
- 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.

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 geëvalueerd⁴.
- 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.

