

### DE DPP-4-INHIBITOREN BIJ DIABETES VERMINDEREN HET RISICO VAN CARDIOVASCULAIRE EVENTS NIET, MAAR VERMEERDEREN ZE OOK NIET

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 18/10/13]

In de *New England Journal of Medicine* werden recent de resultaten gepubliceerd van de eerste twee studies die op vraag van de Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) werden uitgevoerd in het kader van de evaluatie van de cardiovasculaire veiligheid van antidiabetica. Deze vraag kwam er naar aanleiding van de terugtrekking van rosiglitazon in 2010 wegens cardiovasculaire ongewenste effecten. In deze twee placebogecontroleerde, gerandomiseerde studies bij patiënten met hoog cardiovasculair risico, werd het effect op cardiovasculaire eindpunten onderzocht van twee DPP-4-inhibitoren, met name saxagliptine (Onglyza®; in combinatie met metformine, Komboglyze®) en alogliptine (niet in België beschikbaar). Het primaire eindpunt in deze twee studies was een samengesteld eindpunt van cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal cerebrovasculair accident. In deze studies werd getest of de DPP-4-inhibitoren meer cardiovasculaire events veroorzaakten dan placebo (*non-inferiority*-studies); in geval van bewijs van *non-inferiority* werd ook getoetst of de DPP-4-inhibitoren minder cardiovasculaire events veroorzaakten dan placebo (*superiority*).

- De eerste studie (SAVOR TIMI 53), met een mediane duur van 2,1 jaar, includeerde 16.500 diabetespatiënten met een voorgeschiedenis van of risicofactoren

voor cardiovasculaire events. De patiënten kregen saxagliptine of een placebo toegediend naast hun gebruikelijke diabetesbehandeling. De resultaten wijzen noch op een verhoging, noch op een vermindering van de ischemische cardiovasculaire events met saxagliptine. Er werd echter wel een verhoogd aantal hospitalisaties omwille van hartfalen gezien in de met saxagliptine behandelde groep ten opzichte van de placebogroep (3,5 % versus 2,8 %, hazard ratio 1,27; 95%-BI 1,07 tot 1,51)<sup>1</sup>.

- De tweede studie (EXAMINE), met een mediane duur van 18 maanden, includeerde 5.400 diabetespatiënten die recent een acuut myocardinfarct hadden doorgemaakt. De patiënten kregen alogliptine of een placebo toegediend naast hun gebruikelijke diabetesbehandeling. De resultaten wijzen noch op een verhoging, noch op een vermindering van de incidentie van majeure cardiovasculaire events met alogliptine. Hartfalen was geen eindpunt in deze studie<sup>2</sup>.

Deze studies tonen dus voor de DPP-4-inhibitoren geen statistisch significante toename van het risico van cardiovasculaire events, maar ze tonen evenmin een daling van het aantal cardiovasculaire diabetescomplicaties, en dit ondanks een meer uitgesproken daling van het gehalte aan geglycosyleerd hemoglobine (HbA1c) bij de patiënten behandeld met een DPP-4-inhibitor dan bij de patiën-

1 *N Engl J Med* 2013; 369:1317-26 (doi :10.1056/NEJMoa1307684)

2 *N Engl J Med* 2012;369:1327-35 (doi : 10.1056/NEJMoa1305889)

ten die placebo hadden gekregen. De verhoogde incidentie van hospitalisaties omwille van hartfalen in de groep patiënten die met saxagliptine behandeld werden, is echter een signaal dat aanzet tot voorzichtigheid. Verder werd in deze twee studies geen verhoogd risico van ongewenste effecten ter hoogte van de pancreas gezien [zie in dit verband de Folia van september 2013]

De auteurs van het bijbehorend editoriaal zijn van mening dat deze resultaten het gebruik van het HbA1c-gehalte als intermediair eindpunt om de cardiovasculaire effecten (gunstig of ongunstig) van antidiabetische

geneesmiddelen te voorspellen, eerder in vraag stellen. De auteurs besluiten dat een intensieve aanpak van de cardiovasculaire risicofactoren belangrijker is dan een intensieve glykemiecontrole om het cardiovasculaire risico bij diabetespatiënten te verminderen<sup>3</sup>. De juiste plaats van de DPP4-inhibitoren blijft momenteel onduidelijk, gezien de hoge kostprijs en deze eerste, ontgoochelen- de studies op klinisch relevante eindpunten. Deze studies waren echter vrij kort; langer durende studies zijn lopende. Wat de aanpak van type 2-diabetes betreft, verwijzen we naar het artikel uit de Folia van mei 2013.

3 *N Engl J Med* 2013; 369:1285-7 (doi : 10.1056/NEJMp1309610)

## Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

### MEFLOQUINE: ONGEWENSTE EFFECTEN VAN VESTIBULAIRE OORSPRONG

Het is goed bekend dat het antimalariamiddel mefloquine (Lariam®) convulsies en psychiatrische ongewenste effecten zoals angst, verwardheid, hallucinaties, psychose en depressieve gedachten met suïcidale neigingen kan veroorzaken. Deze ongewenste effecten zijn zeldzaam, maar mogelijk ernstig, en treden frequenter op wanneer mefloquine gebruikt wordt bij de hogere, dagelijks toegediende dosis ter behandeling van malaria (geschatte incidentie van ernstige ongewenste effecten: 1 op 1.700 tot 1 op 8.000 gebruikers) dan wanneer gebruikt bij de lagere, wekelijks toegediende dosis ter preventie van malaria (geschatte incidentie van ernstige ongewenste effecten: 1 op 10.000 tot 1 op 80.000 gebruikers). Het is minder bekend dat met mefloquine ook ongewenste effecten van vestibulaire oorsprong zoals draaiduizeligheid, evenwichts-

stoornissen en oorsuizen zijn beschreven. Deze neurologische effecten traden meestal snel na starten van mefloquine op (soms na 1 of 2 doses) en bleven soms maanden tot jaren na stoppen van mefloquine bestaan of bleken irreversibel. Bij de meeste patiënten gingen deze vestibulaire effecten gepaard met psychiatrische ongewenste effecten. De incidentie van de vestibulaire ongewenste effecten is niet bekend. Het feit dat de psychiatrische en vestibulaire ongewenste effecten vaak snel na starten optreden, onderstreept het belang om een profylactische behandeling met mefloquine liefst reeds 3 weken vóór vertrek naar malariagebied te starten, zeker bij een eerste gebruik. Mefloquine mag niet genomen worden door patiënten met psychiatrische voorgeschiedenis of voorgeschiedenis van convulsies. [[www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm362227.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm362227.htm)].