

Hartfalen: DPP-4-remmers

5535

6986

HF: hartfalen

CVD: cardiovasculaire ziekten

DPP-4-remmers: dipeptidylpeptidase-4-remmers

Datum literatuursearch: 12-3-2018

CONCLUSIE

Er is beperkte literatuur over het effect van een DPP-4-remmers op specifiek hartfalen. De meeste klinische studies kijken naar het cardiovasculair risico in het algemeen bij diabetespatiënten en in een aantal gevallen is een subanalyse gedaan naar verergering of incidentie van hartfalen. Omdat veelal de verschillende cardiovasculaire aandoeningen bij elkaar worden genomen binnen de onderzoekspopulatie kan er geen directe uitspraak worden gedaan over het directe effect van een DPP-4-remmer op hartfalen.

In een studie met saxagliptine die voortvloeit uit een andere grote klinische studie (SAVOR-TIMI 53) is een niet significant verhoogd risico gezien op ziekenhuisopnames door saxagliptine onder patiënten met hartfalen. De studie is echter niet opgezet om het risico bij hartfalen te onderzoeken.

Andere studies geven geen aanwijzingen dat de onderzochte DPP-4-remmer een verhoogd risico geeft op verergering of het ontwikkelen van hartfalen.

Diverse meta-analyses laten geen eenduidig beeld zien; zowel geen verhoogd risico op hartfalen als een licht verhoogd risico op ziekenhuisopname voor hartfalen is waargenomen bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

- Grote klinische studies SAVOR-TIMI 53 (saxagliptine), TECOS (sitagliptine) en EXAMINE (alogliptine) zijn niet apart opgenomen omdat deze studies zijn meegenomen in verschillende meta-analyses onder Overig.
- De position statement over diabetes type 2 en hartfalen uit 2018 (zie hieronder bij Richtlijnen) geeft een overzicht van de beschikbare literatuur. Over saxagliptine wordt gemeld dat het middel een verhoogd risico op ziekenhuisopname door HF geeft en dat patiënten met o.a. hartfalen een groter risico lopen. Hierbij wordt verwezen naar de SAVOR-TIMI studie.
- Besluit Werkgroep 4 juni 2018: aan de hand van SAVOR-TIMI studie de contra-indicatie Hartfalen alleen opnemen bij saxagliptine. Er lijkt geen sprake te zijn van een groepseffect.
- Aanvullend werkgroep 29 oktober 2018: ondanks dat het risico op ziekenhuisopname voor hartfalen door saxagliptine niet significant is, is dit risico niet uit te sluiten omdat de studie niet is opgezet om dit risico bij hartfalen te onderzoeken. Besluit van 4 juni wordt gehandhaafd.

PICO

P(atient)	Patiënt met hartfalen
I(ntervention)	Gebruik van dipeptidylpeptidase(DPP)-4 remmers (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine)
C(omparison / Control)	geen gebruik van DPP-4 remmers
O(utcome)	Verergering van hartfalen

PUBMED

Zoekterm:

(dipeptidyl peptidase-4 inhibitors) AND (heart failure)

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P, et al. Heart Failure, Saxagliptin, and Diabetes Mellitus: Observations from the SAVOR-TIMI 53 Randomized Trial. <i>Circulation</i> 2015; 132: 1579-1588.	score 4	Resultaten • Multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie. Als secundair eindpunt is gekeken naar o.a. ziekenhuisopname door hartfalen over een periode van 2 jaar. • Over een periode van 2 jaar is er binnen de saxagliptinegroep meer ziekenhuisopnames door hartfalen gezien: 289 (3,5%) versus 228 (2,8%) de placebogroep. (HR 1,27; 95% BI 1,07-1,51). • Onder de patiënten met voorgeschiedenis van HF (n=2105) is de ziekenhuisopname in de saxagliptinegroep 11,7% versus placebo 10,2% (HR 1,21 BI 0,93 -1,58, p=0,67) • De absolute toename van het aantal ziekenhuisopnames voor hartfalen bij patiënten met en zonder voorgeschiedenis in de saxagliptinegroep is resp 1,5% versus 0,6%. • Het risico op een heropname door hartfalen na een initiële opname is in beide groepen gelijk (HR, 1.06; 95% BI, 0.75–1.50; P=0.73) Opmerkingen auteurs • Saxagliptine geeft geen verhoogd risico op de primaire en secundaire samengestelde eindpunten bij risicopatiënten (o.a. voorgeschiedenis van hartfalen) maar er is wel een verhoogd risico gezien in de saxagliptinegroep op ziekenhuisopname voor hartfalen. • De LVEF is niet gemeten, dus je weet niet of er daadwerkelijk verslechtering is van HF. Opmerkingen SHB • Deze studie volgt uit de SAVOR-TIMI 53 studie en richt zich voornamelijk op een mogelijke verband voor het verhoogd aantal ziekenhuisopnames voor hartfalen door saxagliptine. • SAVOR-TIMI 53 was gesponsord door AstraZeneca en Bristol-Myers Squibb. Biomarkers reagents zijn ondersteund door Roche Diagnostics. AstraZeneca is de vergunninghouder van Onglyza® (saxagliptine). • In het algemeen is met saxagliptine meer ziekenhuisopnames gezien tov placebo. Onder patiënten met voorgeschiedenis van hartfalen, is een iets hoger absoluut risico op ziekenhuisopname door HF waargenomen tov patiënten zonder voorgeschiedenis van HF. • Het lijkt er niet op dat saxagliptine het risico op HF verhoogd bij patiënten met HF. De waargenomen toename is niet significant.

McInnes G, Evans M, Del Prato S, Stumvoll M, Schweizer A, Lukashevich V, et al. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: a meta-analysis of 17 000 patients. <i>Diabetes Obes Metab</i> 2015; 17: 1085-1092.	Score 4	Resultaten • Meta-analyse van 40 gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde (ander geneesmiddel of placebo) fase 3 en 4 studies, waarbij vildagliptine langer dan 12 weken gebruikt werd. • Controlegroep bestaat uit placebo of andere glucose verlagende middelen). • Ongeveer 18% (= 1693) van de patiënten (zowel in de vildagliptinegroep als controlegroep) zijn bekend met cardiovasculaire aandoeningen (hartfalen, arteriële trombose, ischemische hartaandoening, cerebrovasculaire conditie). • In de vildagliptinegroep als de controlegroep zijn bij 36 (0,4%) patiënten verergering van hartfalen vastgesteld waarvoor ziekenhuisopname nodig is en bij 5 (0,1%) patiënten trad hartfalen nieuw op. Er is geen significant verschil in de incidentie op voorvallen van hartfalen (RR 1,08; 95% BHI 0,68-1,70). Opmerkingen SHB: • Patiënten met cardiovasculaire aandoeningen (o.a. hartfalen) zijn onder één noemer geschaard. Het is daardoor niet duidelijk hoeveel patiënten voorgeschiedenis van HF hebben en of er binnen deze groep verergering van HF meer optrad. • De auteurs hebben belangenverstrengeling met diverse farmaceutische bedrijven.
McMurray JJV, Ponikowski P, Bolli GB, Lukashevich V, Kozlovski P, Kothny W. Effects of Vildagliptin on Ventricular function in patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure. A randomized placebo-controlled trial. <i>JACC Heart Fail</i> 2018; 6: 8-17.	Score 4 N = 128	Resultaten • RCT bij patiënten met hartfalen en een verminderde ejectie fractie, waarbij vildagliptine met placebo vergeleken werd als toevoeging op de standaardbehandeling. • Primaire uitkomst is de verandering van de LVEF. Secundaire uitkomsten zijn de NYHA klasse, oedeem, kortademigheid en het B-type natriuretic peptide (BNP). • De LVEF steeg niet significant meer bij gebruik van vildagliptine dan bij placebo (verschil 0,62%; 95% BHI -2,21-3,44). • Verandering in BNP verschilde niet in de vildagliptine- en placebo groep (RR 0,84%; 95% BI 0,62-1,14). Daarnaast verergerde hartfalen niet door DPP4-remmers (ziekenhuisopname door HF en verhoging NYHA klasse).

Ou SM, Chen HT, Kuo SC, Chen TJ, Shih CJ, Chen YT2. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risks in patients with pre-existing heart failure. <i>Heart</i> 2017; 103: 414-420.	Score 3 N = 30204	Resultaten - Nationale (Taiwan) populatie gebaseerde studie. Patiënten met diabetes mellitus type 2 én HF zijn geïncludeerd. Controles werden gematched (gebruikers van DPP-4 remmers met niet gebruikers). - DPP-4 gebruikers hadden een lager risico op mortaliteit door alle oorzaken, combinatie van MI en beroerte, MI en een beroerte. Er was geen significant verschil tussen DPP-4 gebruikers en niet gebruikers in het risico op ziekenhuisopname door hartfalen (HR 0,96; 95% BHI 0,88-1,04). Opmerkingen auteurs - Onduidelijk of extrapolatie naar niet-Aziaten mogelijk is. - Genoeg power om kleine verschillen te detecteren.
---	------------------------------	--

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Zoekterm:

Pubmed:

(dipeptidyl peptidase-4 inhibitors) AND (heart failure)

Embase:

#2 #1 AND 'human'/de #1 'dpp 4' AND ('inhibitors'/exp OR inhibitors) AND ('heart'/exp OR heart) AND ('failure'/exp OR failure)

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Elgendy IY, Mahmoud AN, Barakat AF, Elgendy AY, Saad M, Abuzaid A, et al. Cardiovascular Safety of Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors: A Meta-Analysis of Placebo-Controlled Randomized Trials. <i>Am J Cardiovasc Drugs</i> 2017; 17: 143-155.	Resultaten - Meta-analyse van placebo-gecontroleerde, gerandomiseerde studies bij patiënten met Diabetes Type II. 90 trials met 66730 patiënten zijn geïncludeerd. - DPP4-remmers gaven een niet significant toegenomen risico op HF t.o.v. placebo (OR 1,11; 95% BHI 0,99-1,25). Opmerkingen auteurs - Mogelijk verhoogd risico dit in andere RCT's/Meta-analyses iss gezien zou komen door de studie met saxagliptine (SAVOR-TIMI 53). - Er is geen sprake van publicatie bias. Opmerkingen SHB - Het is niet duidelijk of en hoeveel patiënten met bestaande hartfalen zijn meegenomen waardoor het niet te zeggen is in hoeverre deze groep een verhoogd risico hebben op verergering van HF.

Xu S, Zhang X, Tang L, Zhang F, Tong N. Cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in diabetic patients with and without established cardiovascular disease: a metaanalysis and systematic review. <i>Postgrad Med</i> 2017; 129: 205-215.	Resultaten • Meta-analyse van prospectieve RCT's, die DPP-4 remmers vergelijken met placebo of andere antidiabetica. De trials moesten beschreven hebben of zij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen (CVD) hebben geïnccludeerd. • In totaal zijn er 38 studies geïnccludeerd. • Primaire uitkomsten waren: dood door alle oorzaken, cardiovasculaire dood, MI, beroerte, HF. • Onderzoeken met patiënten met CVD (3 trials): Er was een licht verhoogd risico op HF t.o.v. placebo (RR 1,14; 95% BHI 1,01-1,27). Onderzoeken met patiënten zonder CVD (35 trials): Er was geen verschil in het risico op HF t.o.v. placebo (RR 0,79; 95% BHI 0,23-2,70). Opmerkingen auteurs • Weinig studies in patiënten met CVD en korte follow-up, waardoor er mogelijk onvoldoende power is om een verschil te detecteren. Opmerkingen SHB • Het is niet duidelijk of en hoeveel patiënten met bestaande hartfalen zijn meegenomen waardoor het niet te zeggen is in hoeverre deze groep een verhoogd risico hebben op verergering van HF.
Rehman MB, Tudrej BV, Soustre J, Buisson M, Archambault P, Pouchain D, et al. Efficacy and safety of DPP-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes: Meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. <i>Diabetes Metab</i> 2017; 43: 48-58. Embase	Resultaten • Meta-analyse van RCT's van DPP4-remmers t.o.v. placebo eventueel in combinatie met andere antidiabetica (bijv. DPP4-remmer + metformine vs. Placebo + metformine). Primaire eindpunten waren mortaliteit door alle oorzaken en cardiovasculaire mortaliteit. Secundaire eindpunten waren omvat HF. • Er was geen verhoogd risico op all-cause mortaliteit (RR 1,02; 95% BHI 0,95-1,12) en cardiovasculaire mortaliteit (RR 1,02; 95% BHI 0,92-1,12) door DPP4-remmers. • Ziekenhuisopname voor hartfalen was hoger in de DPP4-remmer groep (RR = 1,13; 95% BHI 1,01-1,26). Opmerkingen auteurs • Benefit-risk nog steeds in het voordeel van DPP4-remmers vanwege lagere cardiovasculaire mortaliteit en hypoglykemie. • Risico op bias is klein. Opmerkingen SHB • Het is niet duidelijk of en hoeveel patiënten met voorgeschiedenis van hartfalen zijn meegenomen.

Li L, Li S, Deng K, Liu J, Vandvik PO, Zhao P, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. <i>BMJ</i> 2016; 352: 1-17.	Resultaten • Systematische review en meta-analyse van RCT's, gecontroleerde studies, cohort studies en case-control studies van DPP-4 remmers ten opzichte van placebo, levensstijlaanpassingen of andere antidiabetica bij diabetes type 2 patiënten. • In 38 RCT's (28292 patiënten) werd in 0,27% van de gevallen HF gezien. Gepoolde data liet geen verschil zien tussen patiënten met DPP4-remmers en placebo of andere antidiabetica in het risico op HF (OR 0,97; 95% BHI 0,61-1,56). Er was ook geen verschil in het risico op HF tussen patiënten met DPP4-remmers en placebo (OR 1,17; 95% BHI 0,58-2,33). • In 5 RCT's werd gekeken naar ziekenhuisopname door HF bij patiënten zonder HF, maar met CVD of risicofactoren voor CVD, zoals een slechte nierfunctie. Gepoolde data gaf een significant verhoogd risico op ziekenhuisopname door hartfalen in vergelijking met placebo (OR 1,13; 95% BHI 1,00-1,26). • De observationele studies konden niet gepoold worden vanwege heterogeniteit tussen de studies. De observationele studies hadden verschillende resultaten. Opmerkingen auteurs • Er is kans op imprecisie met name bij de meta-analyse van 38 trials. Daarnaast is er verschil in de kwaliteit van de RCT's. De observationele studies zijn van lage kwaliteit. • Klein risico op reporting bias. • Er is geen bewijs dat DPP4-remmers het risico op HF doen stijgen. De lage kwaliteit van studies maakt het wel onzeker. Opmerkingen SHB Het is niet duidelijk of en hoeveel patiënten met bestaande hartfalen zijn meegenomen waardoor het niet te zeggen is in hoeverre deze groep een verhoogd risico hebben op verergering van HF.
Giorda CB, Picariello R, Tartaglino B, Marafetti L, Di Noi F, Alessiato A, et al. Hospitalisation for heart failure and mortality associated with dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitor use in an unselected population of subjects with type 2 diabetes: a nested case-control study. <i>BMJ Open</i> 2015; 5: 1-6.	Resultaten • Populatie-gebaseerde geneste case-control studie. Bij patiënten met Diabetes Mellitus Type II. • DPP4-remmers zijn niet geassocieerd met het risico op hartfalen (1,01; 95% BHI 0,92-1,11), risico op ziekenhuisopname door hartfalen (OR 1,00; 95% BHI 0,92-1,11) of dood door alle oorzaken (OR 0,94; 95% BHI 0,91-0,98). • Een subanalyse: DPP4-remmers zijn niet geassocieerd met het risico op heropname in het ziekenhuis voor hartfalen (OR 1,02; 95% BHI 0,84-1,22).

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
ESC Guidelines 2016	Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors (DPP4is; gliptins), which increase incretin secretion, thereby stimulating insulin release, and longacting glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists, which act as incretin mimetics, improve glycaemic indices but do not reduce and may increase the risk of cardiovascular events and worsening HF.
AHAACC Guideline 2017	Geen relevante informatie.
NHG Hartfalen 2010	Geen relevante informatie.
Multidisciplinaire richtlijn Hartfalen NVVC 2010	Geen relevante informatie.

Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology - 2018	In patients with T2DM without HF, some drugs have been shown to increase the risk of HF hospitalizations (i.e. rosiglitazone, pioglitazone and saxagliptin) and, consequently, these medications are contraindicated in patients T2DM with prior HF or at risk of HF.
--	---

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Januvia (sitagliptine) 29-1-2018 *	5.1 Resultaten van studie TECOS benoemd.
Galvus (vildagliptine) 26-05-2017 **	5.1 Resultaten van studie McInnes benoemd
Trajenta (linagliptine) 19-07-2017	5.1 geen melding over hartfalen, meldt alleen iets over Cardiovasculair (CV) risico en dat linagliptine geen verhoogd risico geeft
Onglyza (saxagliptine) 31-07-2017	4.4 Hartfalen Ervaring bij NYHA klasse III-IV is nog beperkt (zie SAVOR studie). Voorzichtigheid is geboden als Onglyza wordt gebruikt bij patiënten met bekende risicofactoren voor ziekenhuisopname wegens hartfalen, zoals een voorgeschiedenis van hartfalen. Patiënten moeten bekend gemaakt worden met de karakteristieke symptomen van hartfalen en moet geadviseerd worden om zulke symptomen direct te melden.

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing voor saxagliptine	Ja	Ja	29 oktober 2018

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing voor DPP-4-remmers excl. saxagliptine	Nee	Nee	29 oktober 2018