

# Het gebruik van incretines en het risico op alvleesklierkanker: een populatiegebaseerde cohortstudie

Lotte M. Knapen <sup>a</sup>, Nielka P. van Erp <sup>b</sup>,  
Hubert G.M. Leufkens <sup>c</sup>, Sander Croes <sup>a</sup>,  
Frank de Vries <sup>acde\*</sup> en Johanna H.M. Driessen <sup>acd</sup>

<sup>a</sup> Afdeling Klinische Farmacie en Toxicologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht.

<sup>b</sup> Afdeling Klinische Farmacie, Radboud Universitair Medisch Centrum, Nijmegen.

<sup>c</sup> Afdeling Farmaco-epidemiologie en Klinische Farmacologie, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Universiteit Utrecht.

<sup>d</sup> CAPHRI, School for Public Health and Primary Care, Universiteit Maastricht.

<sup>e</sup> MRC Lifecourse Epidemiology Unit, Southampton General Hospital, University of Southampton, United Kingdom.

\* Correspondentie: f.devries@uu.nl.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van L.M. Knapen.

Dit artikel is een verkorte vertaling van: Knapen LM, van Dalem J, Keulemans YC, van Erp NP, Bazelier MT, De Bruin ML, Leufkens HGM, Croes S, Neef C, de Vries F, Driessen JHM. Use of incretin agents and risk of pancreatic cancer: a population-based cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2016 mrt;18(3):258-65.

Citeer als: Knapen LM, van Erp NP, Leufkens HGM, Croes S, de Vries F, Driessen JHM. Het gebruik van incretines en het risico op alvleesklierkanker: een populatiegebaseerde cohortstudie. *Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek.* 2016;1:a1627.

## Kernpunten

- Er is geen associatie tussen het gebruik van incretines en het risico op alvleesklierkanker.
- Er is geen relatie tussen alvleesklierkanker en de tijd sinds de laatste prescriptie of de gebruiksduur.
- Langere follow-upduur en langere blootstelling aan incretines zijn nodig om de relatie tussen incretines en alvleesklierkanker verder te onderzoeken.

## Inleiding

In Nederland lijdt ongeveer 5% van de bevolking aan diabetes mellitus, hetgeen deze ziekte een grote bedreiging maakt voor de volksgezondheid. Incretines (glucagon-like-peptide-1-receptoragonisten [GLP-1RA's] en dipeptidylpeptidase-4-remmers [DPP-4I's]) zijn nieuwe geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes mellitus type 2. Incretines hebben een bewezen antihy-

## ABSTRACT

*Use of incretin agents and risk of pancreatic cancer: a population-based cohort study*

### OBJECTIVE

To determine the association between the use of incretin agents and the risk of pancreatic cancer. Incretins (dipeptidyl peptidase 4 [DPP-4] inhibitors and glucagon-like peptide 1 [GLP-1] receptor analogues) are effective new agents for the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM). Incretins have been associated with pancreatic cancer, but evidence is limited and conflicting.

### DESIGN AND METHODS

A retrospective population-based cohort study was conducted using data from the UK Clinical Practice Research Datalink (CPRD, 2007-2012). 182,428 adult patients with at least one non-insulin antidiabetic drug (NIAD) prescription were matched to non-diabetic controls. Multivariable Cox proportional hazard ratios (HRa) and 95% confidence intervals (CI95) were used to estimate the risk of pancreatic cancer in incretin users (N = 28,370) as compared to controls and to other NIAD users. Adjustments were made for lifestyle, disease and drug history. In a sensitivity analysis, a new user design was used.

### RESULTS

The main duration of follow up was 4.1 years for incretin users. Current NIAD use was associated with a 4-fold increased risk of pancreatic cancer and this risk almost doubled among current incretin users as compared to controls. Incretin use was not associated with pancreatic cancer when compared to diabetic controls (HRa 1.36; CI95 0.94-1.96). However, the new user design did show an association between incretin use and pancreatic cancer.

### CONCLUSION

Incretin use was not associated with pancreatic cancer after adjustment for the severity of the underlying T2DM. The presence of confounding by disease severity and the lack of duration of use relationship do not support a causal explanation for the association between incretin agents and pancreatic cancer.

perglykemisch effect met daarnaast een gewichtsreducerend effect en minimale kans op hypoglykemie [1]. Maar een potentieel belangrijke bijwerking van de incretines is alvleesklierkanker [1].

Dierstudies hebben een associatie laten zien tussen

incretinegebruik en alvleesklierkanker. De FDA pharmacovigilance database heeft meldingen over pancreatitis ontvangen [2]. Tevens toonde een postmortem klinische studie dat bij overleden incretinegebruikers de alvleesklier-massa gemiddeld 40% groter was dan bij overleden gebruikers van andere orale antidiabetica [3]. Daarentegen werd er geen verhoogd risico op alvleesklierkanker gevonden bij incretinegebruikers in verschillende gerandomiseerde klinische studies (RCT's) en een meta-analyse van verschillende RCT's (N = 29.598, follow-upperiode 0,23-2,1 jaar) [4-6]. Ook werd er geen associatie gevonden in een grote observationele cohortstudie (N = 29.366 in cohort DPP-4I's en thiazolidinedionen, N = 18.179 in cohort DPP-4I's en sulfonyleuremderivaten, follow-upperiode 5-18 maanden) [7].

Veel RCT's beperkten zich tot oudere, cardiovasculair belaste incretinegebruikers, terwijl incretines door veel andere groepen patiënten worden gebruikt. Daarnaast werd in veel studies het risico op pancreascarcinoom niet bepaald voor de GLP-1RA's of de veel voorschreven DPP-4I's vildagliptine of linagliptine. Ook werden de resultaten niet gestratificeerd naar gebruiksduur. Zo'n stratificatie zou inzicht kunnen geven in de onderliggende etiologie [5, 6].

Het doel van deze studie was het bepalen van het risico op alvleesklierkanker bij incretinegebruikers. Incretinegebruikers werden vergeleken met gebruikers van andere orale bloedglucoseverlagende middelen.

## Methoden

Een retrospectieve populatiegebaseerde cohortstudie werd uitgevoerd met behulp van de Clinical Practice Research Datalink (CPRD), waarin informatie is opgenomen van 625 huisartsenpraktijken, overeenkomend met circa 7% van de Britse bevolking. De database bevat onder andere demografische informatie, informatie over ziekenhuisopnames, over bezoeken aan medisch specialisten en over belangrijke klinische diagnoses, en heeft een bewezen hoge validiteit [8, 9]. De studiepopulatie bestond uit alle personen ouder dan 18 jaar met minimaal één recept voor een oraal bloedglucoseverlagend middel binnen de studieperiode (13 juni 2007-31 augustus 2012). Patiënten met pancreascarcinoom, polycysteuze ovaria dan wel het polycysteusovariumsyndroom in de voorgeschiedenis werden geëxcludeerd. 'Start of follow-up' was de datum van het eerste voorschrift voor een oraal bloedglucoseverlagend middel. Alle patiënten werden in de tijd gevolgd tot het optreden van pancreascarcinoom of tot het moment dat ze niet langer werden gevolgd in de database.

Een *Cox proportional hazards model* met *time varying exposure* (PHREG-procedure, SAS 9.2) werd gebruikt om het risico op pancreascarcinoom te schatten bij incretinegebruikers in vergelijking met gebruikers van andere bloedglucoseverlagende middelen. Met behulp van univariate analyse werd onderzocht welke potentiële *confounders* en risicofactoren de bèta-coëfficiënt van de *hazard ratio* meer dan 5% veranderden. Daarnaast werden *confounders* toe-

gevoegd op basis van consensus in de literatuur (duidelijke associatie met zowel blootstelling als uitkomst). De analyses werden vervolgens statistisch gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, comorbiditeiten en het gebruik van comedicatie. Een indicator "gegevens ontbreken" is meegenomen in de analyse om om te gaan met ontbrekende gegevens.

## Resultaten

Er werden 28.370 incretinegebruikers en 182.428 gebruikers van andere orale bloedglucoseverlagende middelen geïncludeerd. De gemiddelde follow-upduur was 4,1 jaar voor incretinegebruikers en 3,3 jaar voor gebruikers van andere orale bloedglucoseverlagende middelen; de gemiddelde duur van incretinegebruik was 1,2 jaar (tabel 1).

Tabel 2 laat zien dat huidige incretinegebruikers geen verhoogd risico hadden op alvleesklierkanker in vergelijking met gebruikers van andere bloedglucoseverlagende middelen (gecorrigeerde *hazard ratio* [HR<sub>cor</sub>] 1,36; 95%-betrouwbaarheidsinterval [BI95] 0,94-1,96).

Er zijn twee subanalyses uitgevoerd om de invloed van tijd te bestuderen. In de eerste analyse is de gebruiksduur onderzocht aan de hand van het aantal voorgeschreven recepten. In Groot-Brittannië wordt een recept doorgaans voor 28 dagen voorgeschreven. Er is daarom onderscheid gemaakt tussen kort (1-3 recepten), gemiddeld (4-7 recepten) en lang gebruik (≥ 8 recepten). Er werd een statistisch significant verhoogd risico op alvleesklierkanker gevonden bij gemiddelde gebruiksduur (HR<sub>cor</sub> 1,86; BI95 1,01-3,42), dat verdween bij langdurig gebruik. In de tweede analyse is gekeken naar het effect van stoppen met een incretine in de tijd. Er is gekeken naar huidige gebruikers (laatste gebruik hoogstens 90 dagen geleden), recent gestopte gebruikers (laatste gebruik 91-180 dagen geleden) en voormalige gebruikers (laatste gebruik minstens 180 dagen geleden). Er waren geen statistisch significante verschillen tussen de huidige en de voormalige gebruikers. Er werd echter een statistisch significant 3,7-voudig verhoogd risico op alvleesklierkanker gevonden bij de recent gestopte gebruikers (HR<sub>cor</sub> 3,70; BI95 1,64-8,36).

## Beschouwing

Huidige incretinegebruikers hadden geen verhoogd risico op alvleesklierkanker. Het risico op alvleesklierkanker was ongeveer verdubbeld bij een gemiddelde gebruiksduur, waarna het verhoogde risico verdween bij langdurig gebruik. De aanwezigheid van bias en de afwezigheid van een associatie met gebruiksduur ondersteunen het ontbreken van een causaal effect tussen incretinegebruik en pancreascarcinoom.

De hoofdbevindingen in deze studie komen niet overeen met de resultaten van de studie van Elashoff en collega's, die vonden dat alvleesklierkanker significant vaker werd gerapporteerd bij gebruikers van exenatide of sitagliptine in vergelijking met gebruikers van andere antidiabetica [10]. De hoofdbevindingen van onze studie komen wel overeen

**Tabel 1** Patiëntkarakteristieken van incretinegebruikers en diabeten bij 'start of follow-up'

| Karakteristieken                                      | Incretinegebruikers (N = 28.370) |        | Niet-incretinegebruikers (N = 182.428) |        |
|---|----------------------------------|--------|--|--------|
|   | n                                | %      | n                                      | %      |
| Vrouw   | 12.410                           | 43,7   | 86.000                                 | 47,1   |
| Gemiddelde duur van follow-up (jaren) [SD]            | 4,05                             | [1,5]  | 3,3                                    | [1,8]  |
| Gemiddelde leeftijd bij inclusie (jaar) [SD]          | 58,1                             | [11,8] | 62,4                                   | [14,9] |
| • 18-49   | 6.746                            | 23,8   | 35.585                                 | 19,5   |
| • 50-59   | 8.319                            | 29,3   | 34.764                                 | 19,1   |
| • 60-69   | 8.359                            | 29,5   | 47.650                                 | 26,1   |
| • > 70  | 4.946                            | 17,4   | 64.429                                 | 35,3   |
| Gemiddelde BMI bij inclusie (kg/m <sup>2</sup> ) [SD] | 33,6                             | [7,1]  | 31,1                                   | [6,5]  |
| • < 25,0 kg/m <sup>2</sup>                            | 2.180                            | 7,7    | 26.648                                 | 14,6   |
| • 25,0-29,9 kg/m <sup>2</sup>                         | 7.243                            | 25,5   | 59.489                                 | 32,6   |
| • 30,0-34,9 kg/m <sup>2</sup>                         | 8.462                            | 29,8   | 50.309                                 | 27,6   |
| • ≥ 35,0 kg/m <sup>2</sup>                            | 10.293                           | 36,3   | 41.014                                 | 22,5   |
| • gegevens ontbreken                                  | 192                              | 0,7    | 4.968                                  | 2,7    |
| Rookstatus  |                                  |        |  |        |
| • nooit   | 13.897                           | 49,0   | 90.786                                 | 49,8   |
| • huidig  | 5.935                            | 20,9   | 35.823                                 | 19,6   |
| • voormalig   | 8.505                            | 30,0   | 54.780                                 | 30,0   |
| • gegevens ontbreken                                  | 33                               | 0,1    | 1.039                                  | 0,6    |
| Alcoholstatus   |                                  |        |  |        |
| • ja  | 19.297                           | 28,6   | 118.957                                | 29,0   |
| • nee   | 8.107                            | 68,0   | 52.935                                 | 65,2   |
| • gegevens ontbreken                                  | 966                              | 3,4    | 10.536                                 | 5,8    |
| Alcoholisme   | 533                              | 1,9    | 3.961                                  | 2,2    |
| Voorgeschiedenis van comorbiditeiten                  |                                  |        |  |        |
| • galstenen   | 1.465                            | 5,2    | 9.031                                  | 5,0    |
| • ERCP  | 162                              | 0,6    | 1.302                                  | 0,7    |
| • retinopathie  | 3.768                            | 13,3   | 22.184                                 | 12,2   |
| • neuropathie   | 2.128                            | 7,5    | 14.047                                 | 7,7    |
| Geneesmiddelgebruik in de laatste zes maanden         |                                  |        |  |        |
| • metformine  | 15.099                           | 53,2   | 67.087                                 | 36,8   |
| • sulfonyleureumderivaten                             | 8.156                            | 28,7   | 31.812                                 | 17,4   |
| • thiazolidinedionen                                  | 5.481                            | 19,3   | 13.899                                 | 7,6    |
| • insuline  | 2.219                            | 7,8    | 19.283                                 | 10,6   |

BMI: *body mass index*; ERCP: endoscopische retrograde cholangio- en pancreaticografie; SD: standaarddeviatie.

met de resultaten van één meta-analyse, twee grote multicentrische studies en één cohortstudie. De meta-analyse van 25 RCT's vond geen effect van sitagliptine (in vergelijking met overige orale antidiabetica) op het voorkomen van alvleesklierkanker [4]. In de gerandomiseerde cardiovasculaire SAVOR- en EXAMINE-onderzoeken werd geen effect gevonden van incretines (in vergelijking met saxagliptine dan wel alogliptine) op het ontwikkelen van pancreascarcinoom [5, 6]. De cohortstudie vond geen associatie tussen het optreden van alvleesklierkanker en het gebruik van DPP-4I's versus gebruik van thiazolidinedionen of sulfonyleureumderivaten [7].

De follow-upduur was relatief kort (< 5 jaar) voor

het detecteren van causale effecten van incretines op het ontstaan van alvleesklierkanker. Het tijdpad van een initiële pancreatische intra-epitheliale neoplastische (PanIN) laesie tot het ontstaan van een infiltrerend alvleeskliercarcinoom is ongeveer 12 jaar.

Hoewel de beperkte follow-upduur en het enkel kortdurend continu gebruik van incretines ons belemmeren een causale relatie aan te tonen tussen incretines en alvleesklierkanker, geeft deze studie wel inzicht in de vertekening van de resultaten door in het bijzonder *protopathic bias*. *Protopathic bias* is vertekening door een onwillekeurig blootstellingspatroon van een geneesmiddel die optreedt aan het begin van een ziekte die nog niet officieel is gediagnosticeerd. In deze

**Tabel 2** Risico op alvleesklierkanker bij incretinegebruikers versus gebruikers van andere orale bloedglucoseverlagende middelen

| DM2-patiënten   | Aantal gevallen van alvleesklierkanker (n = 422) | Incidentie per 1000 persoonsjaren | HR gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht (BI95) | Volledig gecorrigeerde* HR (BI95) |
|---|--|-----------------------------------|--|-----------------------------------|
| Voormalige niet-incretinegebruikers (> 180 dagen geleden) | 9  | 0,08                              | 0,14 (0,07-0,26)                                 | 0,15 (0,08-0,30)                  |
| Huidige niet-incretinegebruikers (≤ 90 dagen geleden)     | 367  | 0,65                              | referentie                                       | referentie                        |
| Incretinegebruikers                                       |  |                                   |  |                                   |
| • voormalige incretinegebruikers (> 180 dagen geleden)    | 6  | 0,86                              | 1,70 (0,75-3,83)                                 | 1,22 (0,54-2,77)                  |
| • recente incretinegebruikers (91-180 dagen geleden)      | 6  | 2,94                              | 6,01 (2,67-13,52)                                | 3,70 (1,64-8,36)                  |
| • huidige incretinegebruikers (≤ 90 dagen geleden)        | 34   | 0,82                              | 1,74 (1,21-2,50)                                 | 1,36 (0,94-1,96)                  |
| - kortdurend incretinegebruik (1-3 recepten)              | 11   | 1,24                              | 2,62 (1,43-4,80)                                 | 1,67 (0,91-3,07)                  |
| - gemiddeld incretinegebruik (4-7 recepten)               | 11   | 1,15                              | 2,46 (1,34-4,50)                                 | 1,86 (1,01-3,42)                  |
| - langdurig incretinegebruik (≥ 8 recepten)               | 12   | 0,52                              | 1,09 (0,61-1,96)                                 | 0,95 (0,53-1,72)                  |

BI95: 95%-betrouwbaarheidsinterval; DM2: diabetes mellitus type 2; HR: *hazard ratio*.

\* Gecorrigeerd voor alcoholisme, alcoholgebruik, *body mass index*, roken, neuropathie, retinopathie, hemoglobine A<sub>1c</sub>.

studie is dit te zien bij recente starters van incretines, waar het hoogste risico op alvleesklierkanker werd gevonden, waarna het risico afnam met toenemende gebruiksduur. Het is bekend dat alvleesklierkanker een sterk diabetogene factor is. Leefstijlinterventies en het gebruik van antihyperglykemische geneesmiddelen zijn bij deze patiënten vaak inadequaet, hetgeen kan resulteren in een snelle prescriptie van incretines. Naast de vertekening van de resultaten door *protopathic bias* is het waarschijnlijk dat er ook residuele bias aanwezig is.

De sterke punten van deze studie zijn de grote steekproefomvang en de mogelijkheid tot statistische correctie voor veel verschillende *confounders*. Zo waren we in staat om te corrigeren voor leeftijd, HbA<sub>1c</sub>, verschillende comorbiditeiten zoals retinopathie, neuropathie, alcoholisme, en geneesmiddelgebruik. Ook hadden we beschikking over informatie met betrekking tot geslacht, rookgedrag, *body mass index* en alcoholgebruik voor vrijwel alle patiënten. Omdat alle CPRD-gegevens prospectief werden verzameld, is de kans op *recall bias* minimaal.

In deze studie hebben we geen associatie gevonden tussen incretinegebruik en het ontstaan van alvleesklierkanker. Het gevonden toegenomen risico op alvleesklierkanker in recent gestopte gebruikers van incretines kan het resultaat zijn van *protopathic bias* of andere vormen van vertekening. De afwezigheid van een relatie met de gebruiksduur geeft geen steun aan een causale relatie tussen het risico op alvleesklierkanker bij incretinegebruikers. Een langere follow-upduur en een langere blootstelling aan incretines is nodig om de relatie tussen het incretinegebruik en het risico op alvleesklierkanker verder te onderzoeken. ■

## Literatuur

- Butler PC, Elashoff M, Elashoff R, Gale EA. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: Are the GLP-1 therapies safe? *Diabetes Care*. 2013 jul;36(7):2118-25.
- Raschi E, Piccinni C, Poluzzi E, Marchesini G, De Ponti F. The association of pancreatitis with antidiabetic drug use: gaining insight through the FDA pharmacovigilance database. *Acta Diabetol*. 2013 aug;50(4):569-77.
- Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurto T, Dawson DW, Atkinson M, Butler PC. Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors. *Diabetes*. 2013 jul;62(7):2595-604.
- Engel SS, Round E, Golm GT, Kaufman KD, Goldstein BJ. Safety and tolerability of sitagliptin in type 2 diabetes: pooled analysis of 25 clinical studies. *Diabetes Ther*. 2013 jun;4(1):119-45.
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013 okt 3;369(14):1317-26.
- White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013 okt 3;369(14):1327-35.
- Gokhale M, Buse JB, Gray CL, Pate V, Marquis MA, Stürmer T. Dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors and pancreatic cancer: a cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2014 dec;16(12):1247-56.
- Lalmohamed A, MacGregor AJ, de Vries F, Leufkens HG, van Staa TP. Patterns of risk of cancer in patients with metal-on-metal hip replacements versus other bearing surface types: a record linkage study between a prospective joint registry and general practice electronic health records in England. *PLoS One*. 2013 jul 4;8(7):e65891.
- Herrett E, Thomas SL, Schoonen WM, Smeeth L, Hall AJ. Validation and validity of diagnoses in the General Practice Research Database: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2010 jan;69(1):4-14.
- Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology*. 2011 jul;141(1):150-6.