

## Klinische vraag

Wat is de balans tussen voor- en nadelen van metformine versus andere behandelingen (zoals dieet en andere orale antidiabetica) op het vlak van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij type 2-diabetespatiënten?

**Referentie** Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med* 2012;9:e1001204.

**Duiding** Geert Coderis, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Katholieke Universiteit Leuven

## Achtergrond

Sinds de publicatie van de gunstige resultaten van metformine in de UK Prospective Diabetes Study (UKPDS 34)<sup>1,2</sup> wordt dit oraal antidiabeticum door tal van richtlijnen als eerstekeuzebehandeling voor type 2-diabetes aanbevolen<sup>3-5</sup>. Nochtans zijn de resultaten van UKPDS 34 niet coherent. Voor type 2-diabetespatiënten met overgewicht kon er inderdaad worden aangetoond dat de kans op overlijden ongeveer met een derde was gedaald met metformine versus dieet alleen (RR 0,64; 95% BI van 0,45 tot 0,91). Een bijkomende analyse toonde echter ook aan dat de mortaliteit was toegenomen bij type 2-diabetespatiënten zonder overgewicht wanneer ze metformine + hypoglykemiërend sulfamide in plaats van alleen hypoglykemiërend sulfamide kregen (RR 1,60; 95% BI van 1,02 tot 2,52). Dit laatste resultaat stelt het systematische gebruik van metformine in vraag.

## Samenvatting van de studie

### Methodologie

Systematische review en meta-analyse

*Geraadpleegde bronnen*

- MEDLINE, Embase, Cochrane databank van 1 januari 1950 tot 31 juli 2010
- referentielijsten van meta-analyses
- geen taalrestrictie.

*Geselecteerde studies*

- inclusiecriteria: RCT's bij type 2-diabetespatiënten; effect van metformine versus alleen dieet, placebo of geen behandeling of van metformine als 'add-on' behandeling bij een andere hypoglykemische behandeling of van metformine 'withdrawal'; cardiovasculaire mortaliteit en/of morbiditeit als primair of secundair eindpunt of als ongewenst effect
- van de 25 artikels die in aanmerking kwamen werden er 13 geïnccludeerd.

*Bestudeerde populatie*

- 13 110 patiënten met type 2-diabetes sinds gemiddeld 4,8 (range 0-14,5) jaar; 50% mannen; gemiddelde leeftijd 57,7 (range 53 tot 64) jaar; gemiddelde BMI 30 (28,5-31,8) kg/m<sup>2</sup>; 9 560 patiënten kregen metformine en 3 550 placebo of een conventionele behandeling.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: globale mortaliteit en cardiovasculaire mortaliteit
- secundaire uitkomstmaten: myocardinfarct (fataal en niet-fataal), CVA (fataal en niet-fataal), congestief hartfalen, perifeer vaatlijden, lidmaatamputatie, microvasculaire complicaties
- analyse volgens intention to treat
- **random effects model** bij statistisch significante heterogeniteit.

### Resultaten

- primaire uitkomstmaten:

- ~ niet-significante daling van globale mortaliteit (RR 0,99; 95% BI van 0,75 tot 1,31) (N=11) (I<sup>2</sup> 41%) en niet-significante toename van cardiovasculaire sterfte (RR 1,05, 95% BI van 0,67 tot 1,64) (N=10) (I<sup>2</sup> 59%) met metformine versus controlebehandeling
  - ~ significante toename van globale mortaliteit (RR 1,53; 95% BI van 1,02 tot 2,31) (N=4) (I<sup>2</sup> 0%) en van cardiovasculaire sterfte (RR 2,20; 95% BI van 1,20 tot 4,03) (N=3) (I<sup>2</sup> 0%) in de subgroep met metformine + hypoglykemiërend sulfamide versus hypoglykemiërend sulfamide alleen
- secundaire uitkomstmaten: geen statistisch significante verschillen tussen metformine en controlebehandeling.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat, ondanks het feit dat metformine beschouwd wordt als gouden standaard, de balans tussen voor- en nadelen onzeker blijft. Het effect van metformine op de globale mortaliteit kan schommelen van een daling met 25% tot een toename met 31% en het effect op cardiovasculaire sterfte kan schommelen van een daling met 33% tot een toename met 64%. Verdere studies zijn nodig om dit te verduidelijken.

*Financiering van de studie* geen specifieke financiering

*Belangenconflicten van de auteurs* MC vermeldt honoraria ontvangen te hebben van BMS, Servier en AstraZeneca.

## Methodologische beschouwingen

Op basis van de door de auteurs ingevulde **PRISMA**-checklist (als supplement bij het oorspronkelijke artikel) kunnen we oordelen dat deze systematische review en meta-analyse correct is uitgevoerd. De gebruikte zoektermen en de inclusiecriteria worden duidelijk vermeld. Het selecteren van de artikels, het beoordelen van hun methodologische kwaliteit en de extractie van de studiegegevens gebeurde door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar. Van de 887 gevonden artikels voldeden slechts 25 studies aan de inclusiecriteria. Uit de tabel als supplement bij het oorspronkelijke artikel kunnen we afleiden dat er 12 studies terecht bijkomend zijn uitgesloten omdat ze onvoldoende informatie bevatten over klinische uitkomstmaten. Ze onderzochten bijvoorbeeld alleen het effect van metformine op gewicht en HbA1c. Op basis van deze informatie mogen we dus besluiten dat het weinig waarschijnlijk is dat de auteurs klinisch relevante studies gemist hebben. Wel is het jammer dat ze mogelijke publicatiebias niet hebben nagekeken. De methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies werd nagekeken met de minder betrouwbare<sup>6</sup> Jadad-score. Tien van de 15 studies had een Jadad-score van 4 en waren dubbel geblindeerd. In sensitiviteitsanalyses controleerde men of de resultaten afhankelijk waren van de Jadad-score, maar dat was niet het geval.

Om statistische heterogeniteit op te sporen gebruikten de auteurs de Chi<sup>2</sup>- en de I<sup>2</sup>-test. Bij significante statistische heterogeniteit gebruikten ze het random effects model om de resultaten te poolen. Naast een significante statistische heterogeniteit voor de primaire uitkomstmaten was er tussen de studies ook een belangrijke klinische heterogeniteit. Het samenvoegen van studies met verschillende types van behandeling met metformine (alleen, add-on, withdrawal) en verschillende controlegroepen is behoorlijk problematisch en houdt geen rekening met het feit dat diabetespatiënten in functie van de fase van de ziekte een andere behandeling krijgen.

## Interpretatie van de resultaten

Deze meta-analyse toont aan dat het beschermende effect van metformine op vlak van algemene mortaliteit en cardiovasculaire mortaliteit bij patiënten met type-2 diabetes niet bewezen is. Toch moeten de resultaten met grote voorzichtigheid geïnterpreteerd worden. Er is een gering aantal studies geïncludeerd en slechts 5 van de 15 studies hadden klinische uitkomstmaten als primair eindpunt. Bovendien was het totale aantal geregistreerde cardiovasculaire uitkomsten zeer gering (de totale mortaliteit bedroeg gemiddeld 2,6% in de metformine- versus 6% in de controlegroep). De belangrijke heterogeniteit tussen de studies verklaart ook de brede betrouwbaarheidsintervallen van de resultaten. De resultaten zijn tegengesteld aan die van andere meta-analyses<sup>7,8</sup> en dat heeft wellicht te maken met het feit dat deze meta-analyse, in tegenstelling tot andere meta-analyses, de subgroep van de UKPDS met metformine als add-on behandeling (UKPDS 34(b)) wel includeerde. Maar zoals hoger gesteld is het samenbrengen van verschillende types behandeling en verschillende types controlegroepen eerder een zwakte van deze meta-analyse dan een sterkte. Zoals de auteurs zelf aangeven is er absoluut geen bewijs dat andere hypoglykemische medicatie veiliger is dan metformine. Hypoglykemiserende sulfamiden werden zowel in gecontroleerde studies als in een recente cohortstudie geassocieerd aan een verhoogd risico van cardiovasculaire en totale sterfte<sup>9,10</sup>. Rosiglitazon werd zelfs van de markt gehaald omwille van een te hoog mortaliteitsrisico. Ook insuline werd al geassocieerd aan een verhoogde sterfte<sup>11</sup>.

Tot slot stelde men in een subgroepenanalyse van de hier besproken meta-analyse vast dat de combinatie metformine + hypoglykemiserend sulfamide de mortaliteit deed toenemen versus hypoglykemiserend sulfamide alleen. Eerdere studies konden echter geen hogere mortaliteit aantonen met de combinatie metformine + hypoglykemiserend sulfamide<sup>12-13</sup>.

## Besluit van Minerva

Deze meta-analyse van goede methodologische kwaliteit maar met sterk heterogene studies kan niet aantonen dat metformine in vergelijking met andere behandelingen de globale en cardiovasculaire mortaliteit bij patiënten met type 2-diabetes verlaagt.

## Voor de praktijk

De huidige aanbeveling van Domus Medica, het NHG en NICE over type 2-diabetes bevelen aan om na het falen van een niet-medicamenteuze behandeling met dieet en beweging, te starten met metformine als eerste keuze medicamenteuze behandeling, tenzij er contra-indicaties bestaan voor het opstarten ervan<sup>3-5</sup>. Metformine remt gewichtstoename af, veroorzaakt geen significante hypoglykemie, is goedkoop en vermindert cardiovasculaire complicaties bij obese patiënten<sup>1,2</sup>. Alleen NICE stelt voor om een hypoglykemiserend sulfamide te overwegen in de plaats van metformine wanneer de patiënt geen overgewicht heeft of wanneer de glykemie zeer hoog is. Deze meta-analyse toont aan dat de huidige studies niet kunnen bewijzen dat metformine preventief werkt tegen (cardiovasculaire) mortaliteit en cardiovasculaire morbiditeit. Maar het is niet duidelijk of andere antidiabetica een betere voor-en nadelen balans hebben.

## Referenties

- Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352:854-65.
- Wens J. Intensieve behandeling van obese diabetes type 2-patiënten. *Minerva* 1999;28(3):127-8.
- Wens J, Sunaert P, Nobels F, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Diabetes Mellitus type 2. Berchem/Gent. WVVH/VDV, 2005.
- Rutten GE, De Crauw WJ, Nijpels C, et al. NHC-Standaard Diabetes mellitus type 2 (Tweede herziening). *Huisarts Wet* 2006;49:137-52.
- Diabetes type 2. Management. Managing glucose control in type 2 diabetes. *Prodigy* July 2010.
- Chevalier P. Methodologische kwaliteit en bias in RCT's. *Minerva* 2010;9(5):60.
- Selvin E, Bolen S, Yeh HC, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008;168:2070-80.
- Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, et al. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 3.
- Riddle MC. Effects of intensive glucose lowering in the management of patients with type 2 diabetes mellitus in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Circulation* 2010;122:844-6.
- Roumie CL, Hung AM, Greevy RA, et al. Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012;157:601-10.
- Gamble JM, Simpson SH, Eurich DT, et al. Insulin use and increased risk of mortality in type 2 diabetes: a cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:47-53.
- ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
- Wens J, Chevalier P. Intensiteit van glykemiecontrole en cardio- (micro-en macro-)vasculair risico. *Minerva* 2008;7(7):108-9.