

Klinische vraag Wat is het effect van meglitinide analogen onderling, in vergelijking met placebo of in vergelijking met metformine bij patiënten met type 2-diabetes?

Duiding

P. Van Crombrugge

Bespreking van

Black C, Donnelly P, McIntyre L, et al. Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 2.

Achtergrond

Meglitinide analogen (repaglinide en nateglinide) zijn hypoglykemiërende orale middelen die door binding op de sulphonylureum-receptor van de beta-cellen van de pancreas na glucosestimulatie een vlugge kortdurende insulinesecretie veroorzaken. Farmacologisch kenmerken zij zich verder door een zeer snelle absorptie (C_{max} minder dan 1 uur) en een zeer kort half leven (1 tot 1,7 uur)^{1,2}. Op basis van deze theoretische gronden zou men dus kunnen hopen dat meglitiniden leiden tot een betere postprandiale glykemiecontrole met minder risico van hypoglykemieën waardoor de levenskwaliteit van vooral personen met onregelmatige voedingsinname zou verbeteren.

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, Science Citation Index, ISI Proceedings (tot 2006)
- www.controlled-trials.com (databank van lopende studies)
- literatuurlijsten van gevonden studies en meta-analyses
- farmaceutische firma's Novo Nordisk en Novartis
- websites van ADA (American Diabetes Association) en EASD (European Association for the Study of Diabetes).

Geselecteerde studies

- gerandomiseerde, gecontroleerde, klinische studies
- vergelijking van minstens tien weken behandeling met meglitinide analogen met placebo, andere meglitiniden of metformine
- meglitinide zowel als monotherapie als in combinatie met metformine of insuline
- inclusie: 15 studies
- exclusie: 41 studies
- voornaamste exclusieredenen: studieduur < tien weken of ongeschikte studieopzet.

Bestudeerde populatie

- 3 781 patiënten tussen 18 en 75 jaar
- type-2 diabetes sinds > drie maanden in vijf studies, > zes maanden in twee studies en meer dan één jaar in één studie (in zeven studies niet gekend)
- reeds behandeld met enkel dieet (N=zeven) of met orale antidiabetica met of zonder dieet (N=negen) (in twee studies met metformine > zes maanden en in één studie met metformine + NPH insuline)
- patiënten met nierziekte of cardiovasculaire ziekte werden in de meeste studies uitgesloten
- 26 tot 699 deelnemers per studie.

Uitkomstmeting

- primaire eindpunten: mortaliteit (diabetesgerelateerde mortaliteit en totale mortaliteit) en diabetesgerelateerde complicaties
- secundaire eindpunten: glykemiecontrole (daling van HbA_{1c} met 0,5% of meer); verandering in gewicht of BMI; hypoglykemie (onderverdeeld in licht, matig, ernstig volgens de **DCCT-criteria**); nuchtere en postprandiale glykemie (enkel wanneer HbA_{1c} niet gerapporteerd werd); lipidemie; ongewenste effecten; levenskwaliteit en patiënttevredenheid
- analyse volgens fixed effects model.

Resultaten

Primaire eindpunten

- Geen enkele studie rapporteerde het effect van meglitiniden op mortaliteit en morbiditeit

Secundaire eindpunten

- meglitinide versus placebo (N=elf): reductie in HbA_{1c} van 0,1 tot 2,1% met repaglinide (N=zes waarvan vijf studies met significant resultaat) en van 0,2 tot 0,6% met nateglinide (N=vijf)
- repaglinide versus nateglinide (N=twee, n=342): significant grotere reductie van HbA_{1c} met repaglinide (-0,5% tot -0,6%)
- repaglinide versus metformine (N=drie, n=248); nateglinide versus metformine (N=één, n=355): geen significant verschil in HbA_{1c} -reductie
- ongewenste effecten: behandeling met meglitinide versus placebo of versus metformine ging meestal gepaard met méér gewichtsstijging (tot drie kg verschil in drie maanden), minder frequent diarree en meer frequent hypoglykemie
- levenskwaliteit (geen verschil) en patiënttevredenheid (betere score voor repaglinide in vergelijking met placebo) in de enige studie die deze eindpunten onderzocht.

Conclusie van de auteurs

Meglitiniden hebben een sterkte die vergelijkbaar is met deze van metformine. Men kan ze gebruiken als alternatief oraal antidiabeticum waar metformine slecht wordt verdragen (diarree) of gecontraïndiceerd is. Er zijn geen gegevens over het effect en de veiligheid van meglitiniden op lange termijn.

Financiering: enkel het Department of Public Health van de universiteit van Aberdeen gaf ondersteuning. Er was geen externe financiering.

Belangenvermenging: geen

1. Dornhorst A. Insulinotropic meglitinide analogues. *Lancet* 2001; 358:1709-16.
2. Blicklé JF. Meglitinide analogues: a review of clinical data focused on recent trials. *Diabetes Metab* 2006;32:113-20.
3. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1963-72.
4. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American

- Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. Lancet* 1999;354:617-21.
5. Bolen S, Feldman L, Vassy J, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2007;147:386-99.
 6. Wens J, Sunaert P, Nobels F, et al. *WVH-VDV Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: diabetes mellitus type 2. Berchem/Gent: WVH/VDV, 2005.*

Methodologische beschouwingen

Twee van de auteurs zorgden, onafhankelijk van elkaar, voor de data-extractie en de evaluatie van de methodologische kwaliteit van elke studie. Opinieverschillen tussen hen werden opgelost door onderlinge discussie. Zij bereikten echter volledige eensgezindheid (**Cohen's kappa=1**).

Vaak kon men de kwaliteit van de studies niet goed evalueren (methode van randomisatie, blinding, etc). De geïnccludeerde onderzoeken werden gefinancierd door de betrokken farmaceutische firma's. De betrokken deelnemers aan de studies zijn in overgrote mate Caucasiërs. Bepaalde relevante subgroepen (bv. met cardiovasculair, lever- of nierlijden) werden geëxcludeerd. De auteurs onderzochten heterogeniteit aan de hand van verschillende gevalideerde testen (Z-score, χ^2 en I^2). Er is een duidelijke klinische heterogeniteit qua geïnccludeerde populatie, gebruikte doses, combinaties met andere orale antidiabetica en qua studieopzet. Dit was uiteraard te verwachten: de farmacologische behandeling van type 2-diabetes is op dit ogenblik vaak complex³. Veel orale middelen worden onderling gecombineerd of worden gebruikt in combinatie met insuline. De auteurs menen terecht dat het beperkte aantal studies niet toelaat iets te zeggen over de oorzaken van de heterogeniteit.

Interpretatie van de resultaten

Deze Cochrane meta-analyse beperkt zich tot een vergelijking van meglitiniden onderling, meglitiniden met placebo of met metformine, en dit telkens in monotherapie of in combinatie met insulines. Gezien het werkingsmechanisme van de meglitiniden, zou het veel interessanter zijn te vergelijken met andere orale antidiabetica, in het bijzonder met de sulfonylurea. Andere vergelijkingen (bv. met sulfonylurea of met glitazonen) zouden in latere Cochrane meta-analyses besproken worden. Te volgen!

Zoals te verwachten was uit de kleine behandelingsduur van de geïnccludeerde studies zijn er geen gegevens betreffende mortaliteit of morbiditeit en moet men zich tevreden stellen met een surrogaat parameter, namelijk glykemiecontrole, HbA_{1c} . Over de uiteindelijk veel belangrijkere langetermijneffecten (bv. micro- en macrovasculaire complicaties, mortaliteit) kan niets vermeld worden.

Andere studies

In deze Cochrane meta-analyse wordt er in de inleiding uitvoerig ingegaan op het (mogelijke) voordeel van een postprandiale glykemiecontrole op het cardiovasculaire risico. Verschillende epidemiologische studies (waarvan de DECODE⁴ de meest bekende is) tonen een verband aan tussen beide. Toch moet men kritisch blijven over deze interessante hypothese: we hebben heden ten dage weinig of geen interventionele studies die deze hypothese bewijzen of tegenspreken.

Misschien toch reeds vermelden dat een recente systematische review⁵ over het globale effect van orale diabetesmiddelen, slechts vijf studies weerhoudt waarbij sulfonylurea en meglitiniden met elkaar vergeleken werden en waarbij men geen significant verschil vond in effect of in veiligheid.

Voor de praktijk

Meglitiniden resulteren in méér hypoglykemieën en méér gewichtstijging dan metformine, en zijn beduidend duurder. Met meglitiniden is de ervaring bovendien beperkt, dit in tegenstelling tot de zeer grote (en goede) ervaring met metformine.

Metformine blijft dus eerste keuze bij de medicamenteuze behandeling van type 2-diabetes mellitus, zoals beschreven in de "Aanbeveling voor type 2-diabetes"⁶.

● Besluit Minerva

Deze systematische review vindt geen studies over het effect van meglitiniden op harde eindpunten zoals morbiditeit en mortaliteit. Ten opzichte van metformine geven ze méér hypoglykemieën en méér gewichtstijging. Ze zijn bovendien veel duurder. Deze gegevens worden bevestigd in een recente meta-analyse. Metformine blijft eerste keuze bij type 2-diabetes. De plaats van meglitiniden dient nog te worden onderbouwd.



Producten

repaglinide: Novonorm®

naeglinide: niet in België gecommmercialiseerd

Referenties bij 'Gastro-oesofagale refluxziekte: continue of 'on demand' behandeling met PPI's?', blz. 12

1. Bytzer P, Blum AL. Personal view: rationale and proposed algorithms for symptom-based proton pump inhibitor therapy for gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:389-98.
2. Tack J, Fass R. Review article: approaches to endoscopic-negative reflux disease: part of the CERD spectrum or a unique acid-related disorder? *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:28-34.
3. An evidence-based appraisal of reflux-disease management: the Genval Workshop Report. *Cut* 1999;44:S1-S16.
4. Tytgat GN. Review article: management of mild and severe gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:52-6.
5. Janssens J. Gastro-oesofagale refluxziekte: een brede consensus omtrent diagnostiek en therapie. *Tijdschr Geneesk* 2000;56:894-900.
6. Juryrapport. Doelmatig gebruik van zuurremmers bij gastro-oesofagale reflux en dyspepsie. RIZIV, Consensusvergadering, 15 mei 2003.