

Klinische vraag

Wat is de invloed van antidiabetica op morbiditeit en mortaliteit bij diabetici met hartfalen?

Duiding

B. Jandrain
P. Chevalier

Bespreking van

Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF, et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. *BMJ* 2007;335:497-506.

Achtergrond

De recente controverse over cardiale veiligheid van glitazonen heeft opnieuw de aandacht getrokken op de hoge prevalentie van hartfalen bij diabetespatiënten (24 tot 44% van de volwassen diabetici¹). Tot nu toe was er nog geen overzicht gepubliceerd van de beschikbare literatuur, waarbij de verschillende orale antidiabetica (insuline, orale antidiabetica) vergeleken werden op vlak van hun negatieve of eventueel beschermende effect op hartfalen.

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

MEDLINE, Health-STAR, EMBASE, CINAHL, IPA, Allied and Complementary Medicine, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Web of Science; literatuurlijsten, experts en auteurs van publicaties.

Geselecteerde studies

- RCT's of vergelijkende cohortstudies die de invloed onderzoeken van antidiabetica op mortaliteit en hospitalisatie bij patiënten met diabetes en hartfalen
- 8 studies geselecteerd.

Bestudeerde populatie

Diabetespatiënten met hartfalen zonder vermelding van hun karakteristieken.

Uitkomstmeting

- uitkomstmaten van de studies: mortaliteit, hospitalisatie omwille van elke mogelijke oorzaak, hospitalisatie omwille van hartfalen
- analyse volgens random effects model in geval van heterogeniteit (**I² test van Higgins**).

Resultaten

zie tabel

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat metformine het enige antidiabeticum is zonder nadelig effect voor diabetespatiënten met hartfalen. Metformine doet de globale mortaliteit dalen in twee van de drie studies.

Financiering: Canadian Institutes for Health Research en andere wetenschappelijke fondsen. Twee auteurs zijn titularis van een gesubsidiëerde leerstoel door de firma's Merck, Frost en Aventis. De sponsors zijn in geen enkel stadium van het onderzoek tussengekomen.

Belangenvermenging: geen vermeld.

Tabel : Resultaten van de verschillende mogelijke meta-analyses* en van de studies (statistisch significante resultaten staan in vet gedrukt).

Behandeling	Studies (aantal patiënten onder deze behandeling)	Globale mortaliteit gecorrigeerde HR of OR (95% BI) p-waarde, I ² test	Hospitalisatie (alle oorzaken)	(her-) Hospitalisatie voor hartfalen
Insuline		Omwille van heterogeniteit geen meta-analyse mogelijk		
	1 RCT (168)	HR 1,66 (1,20 tot 2,31)		
	1 RCT (706)	OR 1,25 (1,03 tot 1,51)		
	1 RCT (43)	OR 3,42 (1,40 tot 8,37) na 1 jaar NS na 2 jaar		
	1 cohort (8187)	HR 0,96 (0,88 tot 1,05)		
Metformine	3 (3327)	Omwille van heterogeniteit geen meta-analyse mogelijk	OR 0,85 (0,76 tot 0,95) * p=0,004	
	1 cohort versus ander antidiabeticum (406)	HR 0,92 (0,72 tot 1,18)		
	1 cohort (1861)			HR 0,94 (0,89 tot 1,01)
	1 cohort (1833)	HR 0,66 (0,44 tot 0,97) na 1 jaar 0,70 (0,54 tot 0,91) na 2,5 jaar		
Clitazonen	4 (3409)	OR 0,83 (0,71 tot 0,97) * p=0,02; I ² 52%		OR 1,13 (1,04 tot 1,22) * p=0,004; I ² 0%
	1 cohort (255)	HR 1,04 (0,83 tot 1,31)		
	1 cohort (2226)	HR 0,87 (0,80 tot 0,94)	HR 1,04 (0,99 tot 1,10)	HR 1,06 (1,00 tot 1,12)
	1 cohort (818)	HR 0,98 (0,81 tot 1,17)		
	1 RCT (110)	HR 1,50 (0,49 tot 4,59)		RR 1,30 (0,35 tot 4,82)
Hypoglykemiërende sulfamiden	2 (8918)	HR 0,99 (0,91 tot 1,08) *		

Methodologische beschouwingen

De auteurs van deze meta-analyse hebben een correct protocol opgezet: uitgebreide zoektocht in de literatuur en bij experts (maar met een mogelijke publicatie- of selectie-bias zoals de auteurs zelf opmerken), evaluatie van de kwaliteit van de studies met de gevalideerde **criteria van Downs** en correcte data-extractie. Het resultaat is echter afhankelijk van de studies die voor de onderzochte uitkomstmaten beschikbaar zijn: één RCT, twee post-hoc subgroepenanalyses van een RCT, vier retrospectieve cohortstudies, één prospectieve cohortstudie, wat een risico van confounders met zich meebrengt. Deze studies zijn dikwijls (per onderzocht geneesmiddel) té heterogeen om een meta-analyse te kunnen uitvoeren. Dat beperkt het globale nut van deze publicatie. De resultaten zijn voor niet-ingewijden zeer complex weergegeven, maar dat weerspiegelt tegelijkertijd de kwaliteit van het analysewerk. De interobserverovereenkomst voor inclusie van de studies is zeer goed (**kappa-waarde=0,84**). Wanneer de gegevens het toelaten, wordt een multivariate correctie toegepast (gecorrigeerde HR). Alle geïncludeerde studies zijn recent (van de voorbije twee jaar) en hebben, waar de auteurs het vermelden, een relatief korte studieduur (één of twee jaar) voor de onderzochte uitkomstmaten.

Bespreking van de resultaten

Gegevens over patiëntenkarakteristieken in de verschillende studies ontbreken; slechts enkele studies voeren een multivariate analyse uit die enige correctie garandeert. Het is moeilijk een besluit te trekken uit de cohortstudies: het is mogelijk dat bij personen met een méér geëvolueerde diabetes of een geassocieerde vasculaire ziekte of beide, bij voorkeur een behandeling met insuline (i.p.v. met andere antidiabetica) werd ingesteld. Wat betreft *insuline* is er slechts één studie met een uitgebreide multivariate analyse voor belangrijke klinische variabelen. In deze studie is de mortaliteit niet hoger met insuline dan met andere antidiabetica. *Metformine* was vroeger formeel tegenaangewezen in geval van hartfalen. Deze contra-indicatie is nu opgegeven mits inachtneming van een zorgvuldige opvolging. Met *metformine* daalt het aantal hospitalisaties voor eender welke oorzaak (statistisch significant in één meta-analyse), maar dat blijft moeilijk te interpreteren vooral met betrekking tot hartfalen. *Thiazolidinediones* zijn in heel wat studies onderzocht (zie volgende

paragraaf). Voor *hypoglykemiërende sulfamiden* zijn de resultaten van de twee beschikbare studies tegenstrijdig. De meta-analyse hiervan toont geen verschil in risico tussen hypoglykemiërende sulfamiden en andere behandelingen. Een controversie blijft bestaan over het streef-HbA_{1c} bij diabetespatiënten met hartfalen: bij hen zou strikte controle (HbA_{1c} ≤ 7%) kunnen leiden tot minder goede overleving vergeleken met minder strikte controle². Het is dus niet mogelijk om te bepalen of de vastgestelde gebeurtenissen eerder het gevolg zijn van een lopende behandeling met antidiabetica dan wel van de bereikte diabetescontrole. Het gebrek aan gegevens over de co-behandeling (o.a. voor hartfalen) draagt ook bij tot de onzekere conclusies.

De resultaten in perspectief

Zoals de auteurs onderlijnen, zijn er weinig studies die antidiabetica onderling vergelijken bij personen met diabetes en hartfalen, een associatie die nochtans frequent voorkomt. De auteurs verwijzen naar een andere studie bij volwassen diabetici in de VS, waarbij een prevalentie wordt vermeld van 24 tot 44%. We weten echter niet welke criteria men gebruikte voor het stellen van de diagnose. Ter herinnering: de definitie voor stadium I van de New York Heart Association (NYHA I) is: aanwezigheid van minimale klachten zonder activiteitenbeperking. Hoeveel van onze diabetespatiënten bevinden zich in dit stadium van niet ontdekt hartfalen? Moeten wij deze patiënten opsporen om vervolgens hun antidiabetische behandeling aan te passen? De huidige studie helpt ons niet om deze vraag te beantwoorden. Het was evenmin de bedoeling om het risico van hartfalen onder een antidiabetische behandeling te onderzoeken. Andere meta-analyses met glitazonen gaan wel in op dit aspect: één meta-analyse voor pioglitazon³ en meerdere meta-analyses voor rosiglitazon⁴. Lipscombe et al. vergeleken recent in een omvangrijke case-control studie (n=159 026 Canadese diabetespatiënten met een leeftijd van minstens 66 jaar⁵) thiazolidinediones in monotherapie met andere combinaties van orale antidiabetica. Zij stellen na 3,8 jaar vast dat thiazolidines het risico verhogen van hartfalen (risk ratio 1,60; 95% BI 1,21 tot 2,10; p < 0,001), acuut myocardinfarct (risk ratio 1,40; 95% BI 1,05 tot 1,86; p=0,02) en overlijden (risk ratio 1,29; 95% BI 1,02 tot 1,62; p=0,03). In de hier besproken studie lijkt het verhoogde risico zich te beperken tot rosiglitazon.

● Besluit Minerva

Deze systematische review, die slechts zeer gedeeltelijke meta-analyses van hoofdzakelijk observationele studies mogelijk maakt, toont aan dat voor diabetespatiënten met hartfalen *metformine* het enige antidiabeticum is zonder nadelig effect. Op basis van de huidige literatuurgegevens kunnen we onvoldoende bepalen wat bij deze patiënten de beste aanpak is om glykemiecontrole te bekomen. We weten wel dat rosiglitazon het risico van hospitalisatie omwille van hartfalen verhoogt, maar geen invloed heeft op de globale mortaliteit.

1. Fonarow CC. Approach to the management of diabetic patients with heart failure: role of thiazolidinediones. *Am Heart J* 2004;148:551-8.
 2. Eshagian S, Horwich TB, Fonarow CC. An unexpected inverse relationship between HbA_{1c} levels and mortality in patients with diabetes and advanced systolic heart failure. *Am Heart J* 2006;151:91.
 3. Chevalier P. Pioglitazon: cardiovasculaire risico vergeleken met rosiglitazon en andere orale antidiabetica. *Minerva* 2008;7(1):2-3.

4. Chevalier P. De cardiovasculaire risico's van rosiglitazon. *Minerva* 2007;6(8):126-7.
 5. Lipscombe LL, Comes T, Lévesque LE, et al. Thiazolidinediones and cardiovascular outcomes in older patients with diabetes. *JAMA* 2007;298:2634-43.