

Doeltreffendheid en veiligheid van orale antidiabetica bij type 2-diabetes

Klinische vraag

Hoe verschillen de orale antidiabetica op het vlak van winst en ongewenste effecten bij volwassenen met type 2-diabetes?

Duiding

G. Goderis

Bespreking van

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.

Achtergrond

Door de komst van nieuwe en duurdere orale antidiabetica (OAD) wordt de behandelingskeuze voor type 2-diabetes fors uitgebreid. Een onderlinge vergelijking van de verschillende OAD met betrekking tot hun effect op harde eindpunten en potentieel ongewenste effecten is noodzakelijk om aanbevelingen te kunnen doen over een optimale behandeling van patiënten met type 2-diabetes.

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, literatuurlijsten van reviews en originele studies, website FDA, advies experts, niet-gepubliceerde data van verschillende farmaceutische bedrijven, toegankelijke registers van klinische studies.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: studies bij volwassen type 2-diabetici, die het effect meten van door het FDA goedgekeurde OAD of combinaties van OAD
- voor intermediaire uitkomstmaten: inclusie van alleen RCT's; voor harde uitkomstmaten en ongewenste effecten: eveneens inclusie van observationele studies
- exclusiecriteria: studies met eerste generatie hypoglykemiërende sulfamiden (niet meer verkrijgbaar in België) (N=61); combinatietherapie van meer dan twee orale antidiabetica (N=26); studieduur < 3 maanden (N=128); n < 40 patiënten; niet-Engelstalige studies (N=28)
- inclusie van 216 gecontroleerde studies en 2 systematische reviews op 15 219 gevonden publicaties.

Bestudeerde populatie

- volwassenen met niet-insuline dependente type 2-diabetes
- geen andere karakteristieken vermeld.

Uitkomstmeting

- micro- en macrovasculaire eindpunten en globale mortaliteit (zowel RCT's als observationele studies)

- intermediaire uitkomsten zoals HbA_{1c}, serumlipiden, bloeddruk en gewicht (beperkt tot RCT's)
- ongewenste effecten (zowel RCT's als observationele studies)
- evaluatie van heterogeniteit met I² en Chi²-test en analyse volgens het random effects model.

Resultaten

- micro- en macrovasculaire eindpunten en globale mortaliteit: niet mogelijk om een verschil aan te tonen tussen de verschillende OAD gezien het te kleine aantal RCT's, het te kleine aantal events en de methodologische problemen bij de cohortstudies
- glykemiecontrole: zie tabel
- gewicht: gewichtstoename van 1 tot 5 kg met alle OAD behalve met metformine
- ongewenste effecten: het risico van hypoglykemie is groter met hypoglykemiërende sulfamiden en repaglinide dan met metformine of thiazolidinediones; metformine geeft meer maag- en darmklachten dan de andere OAD; er zijn geen verschillen in de incidentie van lactaatacidose; thiazolidinediones worden geassocieerd met een verhoogde kans op perifere oedeem (absolute risicoverhoging van 2% tot 21% vs metformine en hypoglykemiërende sulfamiden) en hartfalen (absolute risicoverhoging van 1% tot 3% vs metformine en hypoglykemiërende sulfamiden).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de oudere OAD (metformine en de tweede generatie hypoglykemiërende sulfamiden) een gelijkwaardig of beter effect hebben op glykemiecontrole en op andere intermediaire uitkomsten dan de nieuwere en duurdere OAD (thiazolidinediones, glitiniden en α -glucosidase inhibitoren). Grote langetermijnstudies zijn nodig om OAD onderling te kunnen vergelijken op vlak van harde klinische eindpunten.

Financiering: Agency for Healthcare Research and Quality (USA)

Belangenvermenging: geen aangegeven

Tabel: Gewogen gemiddelde verschil (% met 95% BI) voor de daling in HbA_{1c} tussen verschillende OAD.

	Aantal studies (aantal deelnemers)	Gewogen gemiddelde verschil (%)	95% BI
Glyburide vs andere SU	5 (1 702)	-0,03	van -0,13 tot 0,07
TZD vs SU	11 (2 828)	-0,05	van -0,13 tot 0,02
TZD vs metformine	7 (2 194)	-0,04	van -0,23 tot 0,15
Repaglinide vs SU	6 (1 443)	-0,06	van -0,30 tot 0,18
SU vs metformine	18 (2 494)	-0,09	van -0,30 tot 0,10
SU vs acarbose	8 (596)	-0,38	van -0,77 tot 0,02
Metformine + TZD vs metformine	4 (1 423)	-0,62*	van -1,0 tot -0,23*
SU + TZD vs SU	4 (1 061)	-1,0*	van -1,30 tot -0,69*
Metformine + SU vs metformine	11 (2 139)	-1,0*	van -1,34 tot -0,76*
Metformine + SU vs SU	11 (2 335)	-1,0*	van -1,3 tot -0,67*

SU: hypoglykemiërende sulfamiden

TZD: thiazolidinediones

* significant

Methodologische beschouwingen

De methodologie is vrijwel 'volgens het boekje' verlopen: de zoektocht in de literatuur gebeurde systematisch met opsporing van mogelijke publicatiebias. Literatuurzoektocht, kwalitatieve evaluatie van de studies en data-extractie gebeurden door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar. Voor de evaluatie van de kwaliteit gebruikten ze scores, aangepast aan het soort studie (Jadad-score, **criteria van Deeks**) en ze kenden een niveau van bewijskracht toe volgens het GRADE-systeem. De grote UKPDS-studie¹ werd in de meta-analyse niet opgenomen omwille van te sterke verschillen in studieopzet, studieduur en onderzochte eindpunten. De resultaten van deze studie worden in de discussie van de auteurs echter wel apart besproken. De auteurs analyseerden de gegevens op correcte wijze. Voor het opsporen van heterogeniteit maakten ze gebruik van de Chi²- en de I²-test. In het geval van heterogeniteit pasten ze het random effects model toe en voerden ze een **metaregressieanalyse** uit. In een dergelijk strikt opzet kon op vlak van werkzaamheid en veiligheid alleen een meta-analyse uitgevoerd worden voor intermediaire uitkomsten en optreden van hypoglykemie. Voor de andere eindpunten waren de studies te heterogeen of waren er te weinig studies om de resultaten te kunnen poolen. We moeten toch enkele kanttekeningen maken: niet-Engelstalige publicaties werden uitgesloten, de interobservervariatie bij de data-extractie is nergens vermeld en de kwaliteit van de observatienele studies is niet geëvalueerd.

Resultaten in perspectief

Deze systematische review is de eerste die alle 'head-to-head' studies tracht samen te brengen en dit voor een breed scala aan harde klinische eindpunten, intermediaire eindpunten en ongewenste effecten. De studie toont aan dat metformine en hypoglykemiërende sulfamiden al naargelang de criteria (glykemiecontrole, bloeddruk, lipidemie en lichaamsgewicht) even goed of superieur zijn aan de nieuwere moleculen (thiazolidinediones, gliniden, α -glucosidase inhibitoren). Metformine zou daarbij de beste risicobatenverhouding hebben.

Deze conclusie moeten we echter relativeren omwille van de methodologische tekortkomingen in de geïncludeerde studies. Deze meta-analyse laat geen conclusies toe over harde klinische eindpunten. Na het verschijnen van deze meta-analyse werden recent twee nieuwe studies gepubliceerd. In de ADOPT-studie³ was de incidentie van cardio-

vasculaire events significant lager met glyburide (SU) dan met rosiglitazon; voor metformine werd er geen statistische analyse uitgevoerd. Mogelijke conclusies moeten we echter relativeren gezien de grote studieuitval (38 tot 44% al naargelang de groepen). Een aandachtige analyse² van een intermediaire publicatie, die niet voorzien was in de studieopzet van de RECORD-studie⁴, toont geen non-inferioriteit aan van rosiglitazon ten opzichte van metformine en hypoglykemiërende sulfamiden op het gebied van cardiovasculaire veiligheid.

De studies met nieuwere geneesmiddelen, geïncludeerd in de meta-analyse, duurden minder dan één jaar wat een conclusie over het langetermijneffect bemoeilijkt en de klinische relevantie relativeert. Behalve hypoglykemie worden de ongewenste effecten in de meeste studies niet systematisch vermeld. Deze meta-analyse gaat niet in op het effect van orale tritherapie. Sommige kleine studies, niet opgenomen in de meta-analyse, vergelijken het toevoegen van een glitazon of van een insulineanaloog (glargine) met een combinatietherapie van metformine en hypoglykemiërende sulfamiden^{5,6}. De resultaten tonen geen significante verschillen in HbA_{1c}-daling, behalve in het geval van hoge initiële waarden (waar een insulineanaloog voordeliger zou zijn).

Ten slotte is de nieuwste klasse antidiabetica (geneesmiddelen die inwerken op de incretines: incretomimetica en DPP-4-antagonisten) niet opgenomen in deze meta-analyse. De plaats van deze geneesmiddelen in de therapeutische aanpak van diabetes staat volgens een recente meta-analyse nog niet vast⁷.

Voor de praktijk

De huidige richtlijnen⁸ raden een 'treat-to-target' aan via step-up behandeling, waarbij gestreefd wordt naar een HbA_{1c} van 7% of lager. De eerste stap is een aangepast dieet, daarna orale monotherapie en vervolgens bitherapie. De hier besproken meta-analyse ondersteunt de optie voor metformine als eerstekeuzegeneesmiddel voor de orale behandeling van type 2-diabetes. Hypoglykemiërende sulfamiden blijken een geschikte tweede keuze te zijn. Thiazolidinediones en gliniden die tot tienmaal duurder zijn, bieden weinig of geen meerwaarde. In andere besprekingen, gepubliceerd in Minerva, wezen we reeds op het gebrek aan meerwaarde van gliniden⁹ en de potentiële gevaren van thiazolidinediones¹⁰. Bij falen van orale bitherapie is het toevoegen van insulinetherapie een mogelijk alternatief.

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat de oudere OAD (metformine en tweede generatie hypoglykemiërende sulfamiden) even of zelfs meer effectief zijn op het vlak van glykemiecontrole en van andere intermediaire uitkomsten dan de nieuwere en duurdere OAD (thiazolidinediones, gliniden en acarbose). Metformine is het enige OAD met een bewezen voordeel op macrovasculair gebied.

Referenties: zie website www.minerva-ebm.be

Productnamen

Acarbose: Glucobay®

Gliniden:

repaglinide: Novonorm®

Incretomimetica:

exenatide: Byetta®

Thiazolidinediones of glitazonen:

pioglitazon: Actos®

rosiglitazon: Avandia®

DPP-4-antagonisten:

sitagliptine: Januvia®

1. 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.
2. Clarke M. The QUORUM statement. *Lancet* 2000;355:756-7.
3. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N.Engl. J. Med* 2006;355:2427-43.
4. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al; RECORD Study Group. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes - an interim analysis. *N Engl J Med* 2007;357:28-38.
5. Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P, et al. Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulfonylurea plus metformin in insulin-naïve patients. *Diabetes Care* 2006;29:554-9.
6. Vinik AI, Zhang Q. Adding insulin glargine versus rosiglitazone: health-related quality-of-life impact in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:795-800.
7. Amori RE, Lau J, Pittas AC. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;298:194-206.
8. Wens J, Sunaert P, Nobels F, et al. Aanbeveling voor Goede Medische Praktijkvoering: Diabetes Mellitus type 2. Berchem/Gent: WVVH/VDV, 2005.
9. Van Crombrugge P. Meglitinide analogen voor type 2-diabetes mellitus. *Minerva* 2008;7(1):14-5.
10. Chevalier P. De cardiovasculaire risico's van rosiglitazon. *Minerva* 2007;6(8):126-7.