

# Effect van een behandeling met vitamine B op de progressie van diabetische nefropathie

**Duiding:** R. Hellemans en G.A. Verpooten, Dienst Nefrologie-Hypertensie, Universitair Ziekenhuis Antwerpen; T. Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent

**Referentie:** House AA, Eliasziw M, Cattran DC, et al. Effect of B-vitamin therapy on progression of diabetic nephropathy. JAMA 2010;303:1603-9.

## Klinische vraag

Wat is na drie jaar het effect van een vitamine B-preparaat (foliumzuur, vitamine B<sub>6</sub> en vitamine B<sub>12</sub>) versus placebo op de progressie van nefropathie en op de preventie van vasculaire complicaties bij patiënten met diabetes mellitus type 1 of 2 en diabetische nefropathie?

## Achtergrond

Verskillende observationele studies hebben een significant verband aangetoond tussen hoge plasmahomocysteïnespiegels en het risico van de ontwikkeling van diabetische nefropathie, retinopathie en vasculaire aandoeningen zoals myocardinfarct en beroerte<sup>1</sup>. Uit andere observationele studies weten we dat een vitamine B-preparaat (foliumzuur, vitamine B<sub>6</sub> en vitamine B<sub>12</sub>) de plasmaconcentratie van homocysteïne verlaagt<sup>2</sup>. De hier besproken studie is opgezet vanuit de hypothese dat vitamine B-therapie de progressie van diabetische nefropathie vertraagt en vasculaire complicaties voorkomt.

## Samenvatting van de studie

### Bestudeerde populatie

- 238 patiënten met diabetes mellitus type 1 of 2 en met een klinische diagnose van diabetische nefropathie (albuminurie  $\geq 300$  mg/dag of proteïnurie  $\geq 500$  mg/dag); gemiddelde leeftijd bedroeg 60 jaar (SD 11), 75% mannen, 83% blanken, 82% type 2-diabetes, 64% chronische nierinsufficiëntie graad 3; rekrutering vanuit vijf universitaire medische centra in Canada gedurende zes jaar (2001-2007)
- exclusiecriteria: leeftijd <18 jaar, levensverwachting <3 jaar, gevorderd nierlijden (chronische nierinsufficiëntie stadium 4 of 5; creatinineklaring <30 ml/min), zwangere vrouwen of vrouwen die niet bereid waren om effectieve contraceptieve maatregelen te nemen.

### Onderzoekopzet

- multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie
- interventie: één tablet vitamine B-preparaat (foliumzuur 2,5 mg, vitamine B<sub>6</sub> 25 mg, vitamine B<sub>12</sub> 1 mg) per dag (n=119)
- controle: één tablet placebo per dag (n=119)
- opvolging van de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) door herhaalde metingen van de klaringssnelheid van een radionuclide (na 0, 18 en 36 maanden) en van creatinine (om de zes maanden) en door schatting van GFR met de MDRD-formule (om de zes maanden)
- studieduur: 36 maanden.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verandering van GFR als progressie van nefropathie
- secundaire en tertiaire uitkomstmaten: nood aan dialyse, optreden van vasculaire complicaties (myocardinfarct, beroerte, cardiale of perifere revascularisatie) en globale mortaliteit, cognitieve achteruitgang (gemeten met MMSE) en amputatie
- alle andere ongewenste of schadelijke effecten op de gezondheid
- **modified intention to treat analyse.**

### Resultaten

- studie-uitval: 49% in de vitamine B-groep en 52% in de placebogroep, vooral als gevolg van ongewenste effecten
- primaire uitkomstmaat: gemiddelde MDRD GFR daling van -13,5 (SD 1,2) ml/min/1,73 m<sup>2</sup> in de vitamine B-groep versus -9,1 (SD 1,2) ml/min/1,73 m<sup>2</sup> in de placebogroep na 36 maanden; significant gemiddeld verschil van -4,4 (95% BI van -7,8 tot -1,0; p=0,01)
- geen significant verschil tussen beide groepen in evolutie van proteïnurie en in percentage deelnemers dat dialyse nodig had
- samengestelde uitkomstmaat van vasculaire complicaties en mortaliteit was significant hoger in de vitamine B- versus de placebogroep (HR 2,0; 95% BI 1,0 tot 4,0; p=0,04); geen significant verschil voor de afzonderlijke secundaire uitkomstmaten.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met diabetische nefropathie een hoog gedoseerd vitamine B-preparaat in vergelijking met placebo leidt tot een sterkere daling van GFR en een toename van vasculaire gebeurtenissen.

**Financiering van de studie:** de Canadian Institutes of Health Research en de Kidney Foundation of Canada, die geen rol speelden in de opzet en de uitvoering van de studie, de analyse van de resultaten en het schrijven van het artikel.

**Belangenconflicten van de auteurs:** twee auteurs, waaronder de eerste auteur, hebben een patent op het gebruik van mesna om homocysteïnespiegels bij dialysepatiënten te reduceren; één auteur kreeg vergoedingen voor consultancy bij Pan American Laboratories en Medice Arzneimittel Pütter GmbH & co.

### Methodologische beschouwingen

De onderzoekspopulatie was goed afgelijnd en representatief voor patiënten met diabetische nefropathie. De randomisering en blinding waren adequaat uitgevoerd. De auteurs gebruikten een modified intention to treat analyse waarbij alleen patiënten zijn opgenomen met minstens één inname van de studiemedicatie en minstens één GFR-bepaling. GFR-daling wordt in de nefrologie als een valide uitkomstmaat beschouwd<sup>3</sup>. De auteurs gebruikten de techniek van multi-pele imputation voor het verwerken van ontbrekende GFR-waarden. Aan patiënten die uiteindelijk in het stadium van dialyse terechtkwamen, werd een GFR-waarde van 10 ml/min/1,73 m<sup>3</sup> toegekend.

Er was een opvallend hoge studie-uitval maar dit zou volgens de auteurs de resultaten niet beïnvloed hebben. Deze hoge studie-uitval kan de extrapolatie van de studie echter wel bemoeilijken.

### Resultaten in perspectief

Observationeel onderzoek heeft aangetoond dat de plasmaconcentratie van homocysteïne geassocieerd is met een verslechtering van diabetische nefropathie<sup>4</sup>. Men zou dus kunnen verwachten dat een homocysteïneverlagende behandeling de progressie van diabetische nefropathie zal vertragen. In deze RCT zag men na 36 maanden een significante daling van homocysteïne in de vitamine B-groep in vergelijking met placebo. Na drie jaar kon men echter geen voordeel aantonen van deze daling op de progressie van diabetische nefropathie. Men vond integendeel een statistisch significant sterkere achteruitgang van de nierfunctie in de vitamine B-groep dan in de placebogroep. Deze laatste bevinding vraagt echter om bevestiging, omdat in de literatuur geen enkele dierexperimentele of klinische studie terug te vinden is die wijst op nefrotoxiciteit van één van de drie bestudeerde vitaminen. We kunnen wel besluiten dat deze studie suggereert dat hyperhomocysteïnemie waarschijnlijk niet meer is dan een marker voor de nierfunctie en dat vitamine B-therapie, ondanks de daling van de hyperhomocysteïnemie, geen invloed heeft op klinische uitkomsten<sup>5</sup>.

In een Cochrane Review van acht RCT's (n=24 210 patiënten)<sup>6</sup> met een kleine kans op bias nam het risico van niet-fataal en fataal myocardinfarct, CVA of globale mortaliteit niet af met een homocysteïneverlagende therapie. Dat resultaat werd bevestigd door een recente meta-analyse op basis van individuele patiëntgegevens<sup>7</sup>, door een recente RCT<sup>8</sup> bij 12 064 patiënten met hyperhomocysteïnemie en antecedenten van myocardinfarct en door een andere recente RCT<sup>9</sup> bij 8 164 patiënten met antecedenten van recent CVA of TIA. In de hier besproken studie traden er meer cardiovasculaire gebeurtenissen op in de vitamine B-groep, maar dit verschil was alleen significant voor de samengestelde uitkomstmaat. De studie had te weinig power om een significant verschil voor de afzonderlijke secundaire en tertiaire eindpunten aan te tonen. De auteurs vermelden dat er geen bloeddrukverschil was tussen beide groepen, waardoor een verschil in bloeddrukcontrole deze verhoging van cardiovasculaire gebeurtenissen niet kan verklaren.

### Besluit Minerva

Deze RCT toont aan dat een hoog gedoseerd vitamine B-preparaat in vergelijking met placebo leidt tot een sterkere daling van de GFR en een toename van vasculaire gebeurtenissen bij patiënten met diabetische nefropathie.

### Voor de praktijk

In de Belgische aanbeveling van Domus Medica<sup>10</sup> wordt aanbevolen om bij diabetespatiënten met micro-albuminurie de bloeddruk onder controle te houden met een ACE-inhibitor. Ook een strikte controle van de glykemie zou verdere progressie van nefropathie voorkomen. Deze studie voegt niets nieuws toe aan het huidige aanbevolen beleid van patiënten met diabetische nefropathie. Op basis van de resultaten van deze studie is het gebruik van een hoog gedoseerd vitamine B-preparaat zelfs af te raden bij de behandeling van patiënten met diabetische nefropathie.

### Referenties

1. Becker A, Smulders YM, van Guldener C, Stehouwer CD. Epidemiology of homocysteine as a risk factor in diabetes. *Metab Syndr Relat Disord* 2003;1:105-20.
2. Chambers JC, Ueland PM, Obeid OA, et al. Improved vascular endothelial function after oral B vitamins: an effect mediated through reduced concentrations of free plasma homocysteine. *Circulation* 2000;102:2479-83.
3. Clase CM, Gao P, Tobe SW, et al; ONTARGET (ONGOING Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) and TRANSCEND (Telmisartan Randomized Assessment Study in Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease). Estimated glomerular filtration rate and albuminuria as predictors of outcomes in patients with high cardiovascular risk: a cohort study. *Ann Intern Med* 2011;154:310-8.
4. Herrmann W, Schorr H, Obeid R, et al. Disturbed homocysteine and methionine cycle intermediates S-adenosylhomocysteine and S-adenosylmethionine are related to degree of renal insufficiency in type 2 diabetes. *Clin Chem* 2005;51:891-7.
5. Bhalla V. In diabetic nephropathy, high doses of vitamin B decrease glomerular filtration rate and increase risk of the composite outcome of a vascular event or all-cause mortality compared with placebo. *Evid Based Med* 2011;16:14-5.
6. Marti-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Salanti G. Homocysteine lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; Issue 4.
7. Chevalier P. Cardiovasculaire preventie: geen foliumzuursupplementen. *Minerva Online* 28/04/2011.
8. Armitage JP, Bowman L, Clarke RJ, et al; Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group. Effects of homocysteine-lowering with folic acid plus vitamin B12 vs placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors: a randomized trial. *JAMA* 2010;303:2486-94.
9. VITATOPS Trial Study Group. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9:855-65.
10. Wens J, Sunaert P, Nobels F, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Diabetes Mellitus type 2. Berchem/Gent. WVVH/VDV, 2005.