

Voordelen en risico's van medicamenteuze behandelingen voor type 2-diabetes: resultaten van een netwerkmeta-analyse

Referentie

Shi Q, Nong K, Vandvik PO, et al. Benefits and harms of drug treatment for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2023;381:e074068. DOI: 10.1136/bmj-2022-074068

Duiding

Michel Vanhaeverbeek, Laboratoire de Médecine Factuelle, Faculté de Médecine, ULB.
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Welke medicamenteuze behandeling - toegevoegd aan de standaardbehandeling - heeft de beste baten-risicoverhouding om cardiovasculaire of renale voordelen of een betere levenskwaliteit te bereiken bij patiënten met type 2-diabetes?

Achtergrond

Minerva gaf sinds 2015 meermaals duiding over de vermeende voordelen van 3 (nieuwe) geneesmiddelenklassen voor de preventie van cardiovasculaire of renale complicaties van type 2-diabetes: GLP-1-receptoragonisten (incretinemimetica), SGLT-2-inhibitoren (gliflozinen) en aldosteronantagonisten (waaronder finerenon) (1-8). Naar aanleiding van een duiding in 2019 van een epidemiologische studie waaruit bleek dat HbA1c slechts één van andere risicofactoren is voor cardiovasculaire aandoeningen, vroegen we ons af wat nu de optimale behandeling is van type 2-diabetes, waarbij de focus nog steeds ligt op de glykemie (9,10). De auteurs van een recente meta-analyse (11) kozen er dan ook bewust voor om de cardiovasculaire problematiek centraal te stellen in het debat, net als in een eerdere meta-analyse, gepubliceerd in 2021 (12). Ze voegden ook de meest recente informatie toe over finerenon en tirzepatide, een incretinemimeticum met dubbele werking (GLP-1- en GIP (glucoseafhankelijk insulintropisch polypeptide)-receptoragonist).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review van gecontroleerde studies, met netwerkmeta-analyse.

Geraadpleegde bronnen

- Medline, Embase, Cochrane Central
- referentielijsten van geïdentificeerde meta-analyses over dit onderzoeksdomein.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria
 - studies die de toevoeging van een molecule uit één enkele geneesmiddelenklasse vergeleken met een controle-arm (de op dat moment gangbare standaardbehandeling - van de voorbij 4 decennia)
 - minimale duur van 24 weken
 - alleen in het Engels
 - identificatie van 13 geneesmiddelenklassen
- exclusiecriteria
 - subgroepanalyses
- in totaal selecteerde men 816 studies wat neerkwam op 9 770 directe of indirecte vergelijkingen; de mediane follow-upduur bedroeg 6 maanden (IQR 5,5-12).

Bestudeerde populatie

- 471 038 patiënten met type 2-diabetes, een gemiddelde leeftijd van 57,7 jaar, een gemiddelde BMI van 29,5 kg/m², een gemiddelde HbA1c van 8,1%; 60% van de patiënten had een bevestigde cardiovasculaire aandoening; de gemiddelde duur van diabetes bedroeg 7,4 jaar.

Uitkomstmeting

- globale mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte, hospitalisatie wegens hartfalen, terminaal nierlijden (samengesteld uit dialyse, transplantatie, nierfunctie < 15/ml/min/1,73 m², afname in klaring van 40%, verdubbeling van serumcreatinine, overlijden door nierfalen), uitgedrukt in OR (met 95% BI)
- verbetering van levenskwaliteit, uitgedrukt in gestandaardiseerd gemiddeld verschil (met 95% BI)
- gemiddeld gewichtsverlies, uitgedrukt in kg (met 95% BI).

Resultaten

- significante voordelen van bepaalde moleculen versus standaardbehandeling:

Interventie	Globale mortaliteit	Cardiovasculaire mortaliteit	Niet fataal myocardinfarct	Niet fatale beroerte	Hospitalisatie door hartfalen	Terminaal nierlijden	Levenskwaliteit
SGLT2-inhibitoren (glitazonen)	0,88 (0,83 tot 0,94)	0,86 (0,80 tot 0,94)	0,90 (0,82 tot 0,98)	NS	0,66 (0,60 tot 0,73)	0,61 (0,55 tot 0,67)	0,30 (0,10 tot 0,47)
GLP1-analogen	0,88 (0,82 tot 0,93)	0,87 (0,81 tot 0,94)	0,91 (0,85 tot 0,98)	0,85 (0,77 tot 0,94)	0,91 (0,83 tot 0,99)	0,83 (0,75 tot 0,92)	0,17 (0,07 tot 0,27)
Finerenon	0,89 (0,79 tot 1,00)	NS	NS	NS	0,78 (0,66-0,92)	0,83 (0,75-0,92)	Niet gemeten
Tirzepatide	NS	NS	NS	Niet gemeten	NS	NS	0,39 (0,13 tot 0,65)

NS: niet significant.

- de glitazonen waren geassocieerd met een significant hoger aantal ziekenhuisopnames voor hartdecompensatie
- het gemiddelde gewichtsverlies was het grootst met tirzepatide (-8,57 kg met 95% BI van -9,40 tot -7,75)
- de karakteristieke ongewenste effecten van elke geneesmiddelenklasse zijn nauwkeurig gemeten:
 - de OR voor ernstige gastro-intestinale effecten met tirzepatide was 4,59 (95% BI 1,89 tot 11,14), hetzij meer dan het dubbele dan voor incretinemimetica van de eerste generatie (1,97; 95% BI 1,39 tot 2,80)
 - klinisch belangrijke hypoglykemie kwam significant vaker voor met sulfonylurea en insuline, ongeacht de manier waarop deze laatste werd toegediend
- de auteurs rapporteren ook de absolute risico's (aantal gebeurtenissen per 1 000 patiënten gedurende 5 jaar), inclusief de ongewenste effecten, voor alle onderzochte geneesmiddelenklassen en voor 5 niveaus van cardiovasculair risico; de patiënt met type 2-diabetes en maximaal 3 cardiovasculaire risicofactoren behoort tot het laagste risiconiveau en de patiënt met chronische nierinsufficiëntie en een vasculaire

complicatie behoort tot het hoogste risiconiveau; een interactieve tabel is beschikbaar op: https://qingys.shinyapps.io/data_visualization

- het berekende risico varieert sterk naargelang het baselinerisico:
 - bijvoorbeeld: 1) voor een volwassen persoon met maximaal 3 cardiovasculaire risicofactoren vermijdt men door toevoeging van gliflozinen aan de standaardbehandeling waarschijnlijk (hoog niveau van bewijs) 2 overlijdens (met 95% BI van 4 tot 1) omdat het baselinerisico van mortaliteit door alle oorzaken 20 gebeurtenissen per 1 000 behandelde patiënten per 5 jaar bedraagt; de absolute toename van het risico van amputatie bedraagt 3 (met 95% BI van 0 tot 6) (matig niveau van bewijs) omdat het baselinerisico van amputatie 10 per 1 000 patiënten per 5 jaar bedraagt; 2) voor patiënten met het hoogste risiconiveau bedraagt het baselinerisico 265 gebeurtenissen per 1 000 personen per 5 jaar, en kan men potentieel 24 overlijdens (95% BI van 35 tot 12) vermijden met een ongewijzigd risico van amputatie.

Besluit van de auteurs

Deze netwerkmeta-analyse bevestigt niet alleen de belangrijke voordelen van gliflozinen en incretinemimetica in het reduceren van cardiovasculaire en renale uitkomsten en mortaliteit maar voegt ook informatie toe over finerenon en tirzepatide. De bevindingen benadrukken de noodzaak van een aanhoudende beoordeling van nieuwe wetenschappelijke gegevens om klinische praktijkrichtlijnen voor personen met type 2-diabetes te updaten.

Financiering van de studie

Chinese overheidssteun (Sichuan Science and Technology Program en Sichuan University).

Belangenconflicten van de auteurs

Meerdere auteurs werden gefinancierd door stichtingen of bedrijven.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

We moeten vooreerst de methodologische kwaliteit van deze meta-analyse onderlijnen. Alle aspecten worden in detail besproken: afwegingen bij de selectie van studies, risico's van bias, gegevensextractie, naargelang de noodzaak gebruik van zowel **frequentistische** als Bayesiaanse statistische technieken, uitvoeren van sensitiviteitsanalyses, toewijzing van niveaus van bewijs volgens GRADE, uitvoeren van metaregressies. Aan elke directe of indirecte vergelijking (tussen twee 'knooppunten' in het netwerk) kende men een niveau van bewijs toe (volgens de GRADE-methodiek en rekening houdend met de potentiële zwaktes van een netwerkmeta-analyse).

Beoordeling van de resultaten

Ondanks alle methodologische voorzorgsmaatregelen blijven de kwantitatieve resultaten van een meta-analyse fragiel, vooral in netwerken voor indirecte vergelijkingen. Ze hangen namelijk af van de kwaliteit van de geïncludeerde studies en de homogeniteit van de onderzochte hypothesen. Dat wordt hier duidelijk gereflecteerd in de variabiliteit van de toegekende niveaus van bewijs, die alleen overtuigend zijn voor gliflozinen en incretinemimetica.

De auteurs kozen er voor om zich exclusief te richten op cardiovasculaire effecten en kwaliteit van leven en lieten de 'optimale glykemische controle' op de achtergrond. In dit opzicht valt op te merken dat 2 recente studies lijken aan te tonen dat 4 geneesmiddelenklassen (insuline, incretinemimetica, sulfonamiden en gliptines (DPP4-remmers)) gelijkwaardig zijn op vlak van gemiddelde glykemische controle en risico van microangiopathie na een follow-up van 5 jaar (13,14). De cardiovasculaire effecten van gliptines zijn niet significant, in tegenstelling tot deze van incretinemimetica. Omdat deze twee klassen een verschillende invloed hebben op het gewicht, is het waarschijnlijk dat gewichtsverandering een belangrijke factor is in de oorzaak-gevolgketen van de waargenomen effecten. Dat lijkt te worden bevestigd in een studie over semaglutide bij niet-diabetespatiënten met

obesitas en een cardiovasculair risico: hier merkte men een absolute cardiovasculaire winst van dezelfde grootteorde als die bij patiënten met type 2-diabetes (15).

Opvallend is de sterke consistentie van alle resultaten met hetgeen we reeds wisten. Er is echter geen informatie voorhanden over eventuele associaties.

De auteurs hadden als bijkomend doel relevante informatie voor de clinicus te verschaffen over zowel finerenon als tirzepatide:

- finerenon is alleen onderzocht bij patiënten met een bestaande chronische nieraandoening; daarnaast valt vooral het hoge aantal gevallen van ernstige hyperkaliëmie op
- de informatie over tirzepatide is beperkt tot het effect op gewicht en levenskwaliteit omdat resultaten op lange termijn momenteel nog ontbreken.

Tot slot is de risico-batenverhouding voor elke vergelijking in het netwerk (direct of indirect) gemakkelijk te raadplegen met behulp van de hogergenoemde interactieve tool.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

NICE heeft zijn aanbevelingen voor de behandeling van type 2-diabetes in 2022 herzien: er wordt aanbevolen om het cardiovasculair risico te berekenen en gliflozine voor te schrijven bij een hoog cardiovasculair risico; het voorschrijven van een incretinemimeticum wordt overwogen wanneer het gewicht een belangrijke component is van het klinisch beeld (16). Finerenon wordt naast een ACE-remmer of sartan overwogen bij nierinsufficiëntie (maart 2023); tirzepatide wordt voor routinematig gebruik als nuttig beschouwd, met name bij patiënten met een BMI >35 (oktober 2023).

De American Diabetes Association heeft haar aanbevelingen begin 2024 herzien:

- op cardiovasculair vlak verdient een multifactoriële aanpak de voorkeur; gliflozinen en incretinemimetica worden op gelijke voet geplaatst
- op renaal vlak moet men gliflozinen, incretinemimetica en finerenon in overweging nemen (17).

Volgens het BCFI is finerenon geïndiceerd voor de behandeling van nierinsufficiëntie met albuminurie; tirzepatide is (nog) niet beschikbaar in België (18).

Alle aanbevelingen wijzen erop dat de preventie of de behandeling van cardiovasculaire en renale complicaties een belangrijk onderdeel is van de behandeling van type 2-diabetes.

Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct uitgevoerde netwerkmeta-analyse bevestigt de globale werkzaamheid van gliflozinen en incretinemimetica, met een gunstige risico-batenverhouding, vooral bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico. Finerenon is effectief bij patiënten met nierinsufficiëntie en tirzepatide doet het gewicht op een zeer effectieve manier dalen. Ervan uitgaande dat de hypoglykemiërende behandeling optimaal is, blijft een multifactoriële preventieve aanpak de hoeksteen. Aan patiënten met een hoog cardiovasculair risico moeten gliflozinen worden voorgeschreven. Hun risico-batenverhouding is immers gunstiger dan die van de incretinemimetica. Wanneer gewicht centraal staat in de klinische problematiek moet men het gebruik van incretinemimetica overwegen. Bij nieraandoeningen kan finerenon overwogen worden. Het is nog te vroeg om de plaats van tirzepatide te bepalen.

Referenties: zie website