

Voorspellend model voor een optimale glucoseverlagende therapie bij type 2-diabetes?

Referentie

Dennis JM, Young KG, Jones AG, et al. A five-drug class model using routinely available clinical features to optimise prescribing in type 2 diabetes: a prediction model development and validation study. *Lancet*. 2025;405:701-14.
DOI: 10.1016/S0140-6736(24)02669-7

Duiding

Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is het effect van een voorspellend model op basis van routinematig verzamelde klinische kenmerken voor een optimale keuze van glucoseverlagende medicatie uit vijf geneesmiddelklassen (gliptinen (DPP-4-inhibitoren), GLP-1-analogen (incritinemimetica), gliflozinen (SGLT2-inhibitoren), sulfonyleureumderivaten, glitazonen (thiazolidinediones)) versus standaardzorg op glycemiecontrole en op een daling van het risico van cardiovasculaire, renale en microvasculaire complicaties bij personen met type 2-diabetes die reeds behandeld worden met minstens één antidiabeticum zoals metformine?

Achtergrond

Type 2-diabetes vereist vaak intensivering van de glucoseverlagende therapie na een initiële behandeling met metformine. De huidige richtlijnen bieden echter weinig houvast bij de keuze van de meest effectieve geneesmiddelklasse op individueel niveau van de patiënt (1,2). In Minerva bespraken we twee systematische reviews die meerdere geneesmiddelklassen vergeleken (3-6). Daaruit bleek dat bepaalde patiëntkenmerken, zoals cardiale en renale risicofactoren en BMI de keuze voor een bepaalde geneesmiddelklasse kunnen ondersteunen, echter zonder een concreet handvat voor deze keuze te geven. Het is dus klinisch relevant om een model te ontwikkelen dat het nut van vijf geneesmiddelklassen op basis van routinematig verzamelde klinische gegevens vergelijkt om een betere glycemiecontrole te bereiken en het aantal complicaties van type 2-diabetes te beperken (7).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- voor de ontwikkeling en de validatie van het model gebruikte men patiëntgegevens van de CPRD (Clinical Practice Research Datalink) Aurum database die op een longitudinale en geanonimiseerde manier gegevens verzamelt van elektronische patiëntendossiers uit huisartsenpraktijken in het Verenigd Koninkrijk (met een dekkingsgraad van 19,3% van de totale bevolking) en gelinkt is via CPRD aan hospitaaldossiers, armoedegegevens en overlijdenscertificaten; voor de validatie van het model gebruikte men ook de patiëntgegevens van drie klinische studies: een cross-overstudie met sitagliptine (DPP-4-inhibitor), canagliflozine (SGLT2-inhibitor) en pioglitazon (8), een RCT met linagliptine (DPP-4-inhibitor) versus glimepiride (sulfonyleureum) (9) en een RCT met empagliflozine (SGLT2-inhibitor) versus glimepiride (10)
- inclusiecriteria: in CPRD identificeerde men patiënten tussen 18 en 79 jaar oud met type 2-diabetes bij wie tussen 1 januari 2004 en 13 oktober 2018 en tussen 14 oktober 2018 en 14 oktober 2020 gestart werd met DPP-4-inhibitoren, GLP-1-analogen (behalve semaglutide), SGLT2-inhibitoren, sulfonyleureumderivaten of glitazonen en die vóór de initiatie van deze medicatie een HbA1c tussen 53 en 110 mmol/mol (tussen 7% en 12,2%) hadden; patiënten bij

wie deze medicatie als eerstelijnsbehandeling werd opgestart of die tegelijk behandeld werden met insuline of in een eindstadium nierfalen verkeerden, werden geëxcludeerd

- voor de ontwikkeling van het model hield men uiteindelijk rekening met 100 107 medicijninitiaties in CPRD waarbij - afhankelijk van de opgestarte behandeling - de gemiddelde leeftijd van de patiënten varieerde van 59,8 tot 61,2 jaar, de geslachtsverdeling van 55,5 tot 63,2% mannen, de gemiddelde diabetesduur van 5,8 tot 9,0 jaar, de gemiddelde BMI van 31,2 tot 37,8 kg/m² en HbA1c van 72,2 tot 77,9 mmol/mol (8,8 tot 9,3%); voor de validatie gebruikte men de gegevens van 112 059 extra medicijninitiaties in CPRD en van 528 patiënten uit de TriMaster-studie (8), 1549 uit de NCT00622284-studie (9) en 1450 uit de NCT01167881-studie (10).

Onderzoeksopzet

Observationele studie

- voor de ontwikkeling van het model bepaalde men op basis van eerder vastgestelde behandel-effecten, veronderstelde verbanden met werkingsmechanismen van geneesmiddelen en beschikbaarheid van dossiergegevens voorspellende klinische kenmerken (leeftijd, diabetesduur, geslacht, baseline HbA1c, BMI, eGFR, HDL-cholesterol, totale cholesterol, alanine-aminotransferase (ALT)) die de relatieve glucoseverlagende effectiviteit van de verschillende geneesmiddelklassen voorspellen, alsook prognostische factoren (aantal huidig en eerder voorgeschreven glucoseverlagende geneesmiddelklassen, etniciteit, armoedegraad en huidig of eerder tabaksgebruik) die de glucoseverlagende effectiviteit voorspellen onafhankelijk van de gebruikte geneesmiddelklasse; vervolgens voegde men de gegevens van 100 107 medicijninitiaties in CPRD toe aan een flexibel lineair regressiemodel met **gepenaliseerde ridge regressie**; het uiteindelijke model moest voor een individuele patiënt de HbA1c na 12 maanden voorspellen na initiatie van een van de vijf opgenomen geneesmiddelklassen; de geneesmiddelklasse met de laagste HbA1c na 12 maanden beschouwde men dan als optimale therapie voor een individuele patiënt
- voor de interne validatie van het model vergeleek men het HbA1c na 12 maanden tussen personen in het ontwikkelingscohort die een geneesmiddel kregen dat volgens het model als optimale therapie voorspeld was (model-concordant) met het HbA1c na 12 maanden van 1:1-gematchte personen (voor baseline HbA1c, geslacht, voorspellende klinische kenmerken en prognostische factoren) die een geneesmiddel kregen dat niet door het model als optimale therapie voorspeld was (model-discordant); er gebeurde ook een externe validatie in twee validatiecohorten van CPRD (medicijninitiatie tussen 1 januari 2004 en 13 oktober 2018 in andere regio's dan deze van het cohort voor ontwikkeling en medicijninitiatie tussen 14 oktober 2018 en 14 oktober 2020 in alle regio's van CPRD), alsook in de patiëntpopulaties van de 3 geïnccludeerde RCT's
- vervolgens werd in het volledige CPRD-cohort nagegaan welk percentage van de medicijninitiaties overeenkwamen met de voorspelde optimale therapie en welke daling in HbA1c men op populatieniveau had kunnen bereiken wanneer alle medicijninitiaties de voorspelde optimale therapie volgden.

Uitkomstmeting:

- primaire uitkomstmaat: HbA1c 12 maanden na medicijninitiatie en zonder andere wijzigingen in glucoseverlagende behandeling
- secundaire uitkomstmaten: tijd tot glycemisch falen binnen een periode van 5 jaar na geneesmiddelininitiatie (HbA1c ≥ 69 mmol/mol of $\geq 8,5\%$), globale mortaliteit, MACE-HF (Major Adverse Cardiac Events or Heart Failure: hospitalisatie wegens myocardinfarct, beroerte, hartfalen of sterfte wegens cardiovasculaire sterfte of hartfalen), progressief nierfalen ($>40\%$ eGFR-daling of eindstadium nierziekte), microvasculaire complicaties (klinisch significante albuminurie of retinopathie); uitgedrukt in gecorrigeerde hazard ratio (aHR).

Resultaten

- voor de primaire uitkomstmaat:
 - na 1:1-matching in het CPRD-cohort voor ontwikkeling van het model berekende men een voorspelde daling van HbA1c van 5,3 mmol/mol in de model-concordante groep in vergelijking met de model-discordante groep; deze voorspelling kwam quasi overeen met de geobserveerde daling van 5,1 mmol/mol (95% BI van 4,7 tot 5,5 mmol/l)
 - na 1:1-matching van patiënten uit andere regio's van CPRD (geografische validatie) (n=24 746 medicijninitiaties) zag men in de model-concordante groep een daling van HbA1c van 5,3 mmol/mol (95% BI van 4,9 tot 5,7) (of -2,6% met 95% BI van -2,6 tot -2,7%) ten opzichte van de model-discordante groep; deze voorspelling kwam quasi overeen met de voorspelde daling van HbA1c (-5,5 mmol/mol)
 - na 1:1-matching in het CPRD-cohort na de ontwikkeling van het model (temporele validatie) (n=9 682 medicijninitiaties) zag men in de model-concordante groep een daling van HbA1c van 5,0 mmol/mol (95% BI van 4,3 tot 5,6) (of -2,6% met 95% BI -2,5 tot -2,7) ten opzichte van de model-discordante groep; deze voorspelling kwam quasi overeen met de voorspelde daling van HbA1c (-5,2 mmol/mol)
 - er was een goede overeenkomst tussen de voorspelde en de waargenomen verschillen in daling van HbA1c tussen twee geneesmiddelen in de drie studiepopulaties en in de validatiecohorten van CPRD
 - 32 305 van de 212 166 medicijninitiaties (15,2%) in het CPRD-cohort kwamen overeen met de door het model voorspelde optimale therapie (= de geneesmiddelklasse met de laagste voorspelde waarde van HbA1c na 12 maanden); HbA1c zou voor het volledige cohort samen 4,3 mmol/mol lager kunnen zijn wanneer alleen de voorspelde optimale therapie was opgestart
 - in het CPRD-cohort werden GLP-1-analogen het meest voorspeld als optimale behandeling (33,4%), gevolgd door SGLT2-inhibitoren (28,9%), sulfonyleumderivaten (27,6%), glitazonen (10%) en DPP4-inhibitoren (<0,01%)
- voor de secundaire uitkomstmaten:
 - 5-jaars risico van glycemisch falen was statistisch significant lager in de model-concordante versus de discordante groep: aHR 0,62 met 95% BI van 0,59 tot 0,64); hetzelfde gold voor MACE-HF (aHR 0,85 met 95% BI van 0,76 tot 0,95)), renale achteruitgang (aHR 0,71 met 95% BI van 0,64 tot 0,79) en microvasculaire complicaties (aHR 0,86 met 95% BI van 0,78 tot 0,96), maar niet voor globale mortaliteit (aHR 0,95 met 95% BI van 0,83 tot 1,09).

Besluit van de auteurs

We hebben een model met vijf geneesmiddelklassen ontwikkeld dat routinematig verzamelde klinische gegevens gebruikt om de optimale glucoseverlagende therapie te identificeren bij personen met type 2-diabetes. Personen met de door het model voorspelde optimale therapie hadden een lagere HbA1c na 12 maanden, hadden minder vaak aanvullende glucoseverlagende therapie nodig en hadden een lager risico van diabetescomplicaties dan personen die op een niet-optimale therapie stonden. Mits een geoptimaliseerde setting kan dit model op basis van routinematig verzamelde parameters eenvoudig geïntroduceerd worden in de klinische zorg wereldwijd in de meeste landen.

Financiering van de studie

UK Medical Research Council.

Belangenconflicten van de auteurs:

De auteurs rapporteerden banden met de farmaceutische industrie, waaronder consultancy, spreekvergoedingen en onderzoeksfinanciering van bedrijven zoals Novo Nordisk, Eli Lilly, Sanofi, AstraZeneca en Boehringer Ingelheim.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De studie heeft een robuuste methodologie met enkele sterke punten. Het gebruik van een grote representatieve dataset (CPRD Aurum, 19,3% van de populatie van het Verenigd Koninkrijk) en validatie in drie klinische studies verhoogt de betrouwbaarheid van het ontwikkelde model. De keuze voor een flexibele lineaire regressie met **gepenaliseerde ridge regressie** minimaliseert overfitting. Overfitting treedt gemakkelijk op bij het ontwikkelen van modellen op basis van heel veel data en heeft voor gevolg dat het model wel goed past bij de data, maar niet meer extrapoleerbaar is naar de reële context. Met de 1:1-matching voor baseline HbA1c, geslacht, voorspellende klinische kenmerken en prognostische factoren kon men controleren voor confounding bij de vergelijking van de model-concordante en discordante groep.

Toch zijn er enkele bedenkingen te maken bij de methodologie: 1) Observationale data zoals de CPRD-data zijn gevoelig voor bias door ontbrekende gegevens en door een gebrek aan info over therapietrouw, wat de HbA1c-uitkomsten kan vertekenen; 2) Er kon geen specifieke validatie voor de GLP-1-analogen semaglutide en tirzepatide worden uitgevoerd door gebrek aan voldoende gegevens in CPRD en klinische studies. In de toekomst zou dit model echter opnieuw gevalideerd kunnen worden met nieuwe eerstelijnsgegevens en klinische studies over deze moleculen; 3) Voor de geïncludeerde studies moest men HbA1c na één jaar behandeling herkalibreren omdat het bereikte effect groter was dan in het CPRD-cohort, waarschijnlijk als gevolg van de hogere therapietrouw in de studies. Dit compliceert de directe toepasbaarheid in real-world settings, zeker ook omdat de therapietrouw niet bekend is in het CPRD-cohort; 4) De negen voorspellende klinische kenmerken werden op voorhand geselecteerd op basis van eerder vastgestelde behandel-effecten, veronderstelde verbanden met werkingsmechanismen van geneesmiddelen en beschikbaarheid van dossiergegevens (=hun courante beschikbaarheid in de eerste lijn). Cardiovasculaire risicofactoren die geen invloed hebben op het glucoseverlagende effect van de geneesmiddelen of rechtstreeks op de glycemie, werden in het model niet opgenomen. We weten nochtans dat er cardiale en renale voordelen verbonden zijn aan specifieke geneesmiddelklassen die los staan van het glucoseverlagende effect.

Beoordeling van de resultaten

Uit de resultaten blijkt dat het model accuraat de optimale therapie voorspelt, met een gemiddeld HbA1c-voordeel van ongeveer 5 mmol/mol (2,6%) in model-concordante versus model-discordante groepen. Dit resultaat is klinisch relevant, aangezien een verlaging van HbA1c met 5 mmol/mol geassocieerd is met een verminderd risico van microvasculaire complicaties (11). De secundaire uitkomsten in de huidige studie bevestigen trouwens het voordeel op vlak van preventie van complicaties. Bovendien valt er nog een grote winst te boeken vermits blijkt dat in deze Engelse eerstelijns populatie slechts in 15,2% van de gevallen een optimale therapie werd gestart. We vermoeden dat dit in België waarschijnlijk niet veel beter zal zijn.

Opvallend is dat bij vrouwen de GLP-1-analogen in 71,9% van de gevallen de optimale therapie waren, terwijl dit bij mannen slechts in 9,3% van de gevallen was. Mogelijk is dit te wijten aan hogere bloedconcentraties van GLP-1-analogen bij vrouwen (12). Bij mannen waren de sulfonyleurea (42,2%) en SGLT2-inhibitoren (40,2%) de meest optimale behandelkeuzes. De DPP-4 inhibitoren waren in minder dan 0,01% van de gevallen de optimale therapie. Vooral een hogere BMI bleek hierin een belemmerende factor te zijn wegens de hogere insuline-resistentie, zoals beschreven in de TriMaster cross-over studie (8). De voorspellende kenmerken (leeftijd, diabetesduur, geslacht, baseline HbA1c, BMI, eGFR, HDL-cholesterol, totale cholesterol, alanine-aminotransferase) worden routinematig verzameld, wat de toepasbaarheid versterkt. Desalniettemin zullen lokale en individuele aanpassingen noodzakelijk blijven, waarbij men rekening dient te houden met cardiale en renale voordelen los van het glucoseverlagende effect, contra-indicaties, neveneffecten, kostprijs en beschikbaarheid van de geneesmiddelen. Er werd een praktische calculator ontwikkeld die gratis beschikbaar is op <https://www.diabetesgenes.org/t2-treatment/>. Een voortdurende update van deze calculator zal echter noodzakelijk zijn. Zo ontbreken er momenteel nog voldoende gegevens voor semaglutide en tirzepatide. Tot slot beperkt de uitsluiting van pediatrische patiënten en ≥ 80 -jarigen uit het model de generaliseerbaarheid van het model.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

NICE (2022) beveelt SGLT2-remmers of GLP-1R-agonisten als aanvulling bij metformine aan bij patiënten met een hoog cardio-renaal risico, maar biedt geen specifieke begeleiding voor glycemische optimalisatie op individueel niveau (2). De NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (2024) benadrukt het belang van persoonlijke behandeldoelen, maar beveelt geen voorspellende modellen aan (13).

Besluit van Minerva

Deze ontwikkelings- en validatiestudie toont aan dat een model op basis van routinematig verzamelde klinische gegevens het glucoseverlagende effect van vijf geneesmiddelklassen correct kan voorspellen. Het model is nuttig bij de keuze van een optimale glucoseverlagende behandeling voor glycemieregeling en het gebruik ervan zou het risico van complicaties bij individuele patiënten beperken. De studie is van goede methodologische kwaliteit, maar beperkingen met name observationele bias zoals voor therapietrouw, gebrek aan validatie voor nieuwere GLP-1-analogen en exclusie van 80-plussers vereisen voorzichtigheid bij de implementatie. Verfijning van het model is dus nodig zodra nieuwe gegevens beschikbaar zijn. Het hier ontwikkelde model kan richtlijnen aanvullen door de individuele glycemische respons te voorspellen.

Referenties zie website