

Orale behandeling van type-2 diabetes op de helling?

Stelt de recentste EBM-literatuur de orale behandeling van type 2-diabetes in vraag? Een recente meta-analyse (2012) doet twijfels rijzen over de huidige kennis van metformine¹. Daarbovenop publiceerden 2 belangrijke diabetesverenigingen (het Europese EASD en het Noord-Amerikaanse ADA) in 2012 een consensusverklaring waarbij experts de patiënt laten beslissen over de behandeling. Ze baseren zich hiervoor op het EBM-principe dat de patiënt een centrale rol speelt bij de therapiekeuze².

In dit editoriaal willen we de orale behandeling van type 2-diabetes benaderen vanuit een rationeel perspectief.

We denken allemaal dat we een duidelijk beeld hebben van diabetes (een onbewust gevolg van onze klassieke opleiding): diabetes kenmerkt zich door hyperglykemie als gevolg van een (relatieve of absolute) stoornis in de insulinesecretie; indien dit onbehandeld blijft kan diabetes op lange termijn leiden tot complicaties op het niveau van de kleine en de grote bloedvaten (micro- en macro-angiopathie). Het verband tussen de gemiddelde glykemie en deze complicaties is aangetoond in een buitengewone studie van de The Diabetes Control and Complications Trial Research Group uit 1993³. Deze auteurs gebruikten geglycosyleerd hemoglobine (HbA1c) als marker om de kwaliteit van de behandeling te meten. Het principe van de behandeling van diabetes (lees hyperglykemie) is dus eenvoudig: iedere interventie die de gemiddelde glykemie (lees HbA1c) onder controle houdt zonder onoverkomelijke ongewenste effecten, is goed. En 'gelukkig' beschikken we nu over een reeks nieuwe geneesmiddelenklassen. Tot daar aan toe.

Laten we dit nu eens stap voor stap bekijken. Vooreerst berust de perceptie van het oorzakelijke verband tussen glykemie en complicaties op de frequenties van gebeurtenissen (die verband houden met elkaar) en op een betrouwbare argumentatie (onder meer eventueel experimenteel onderzoek)⁴. Het verband tussen hyperglykemie en morbiditeit bij type 1-diabetes is duidelijk, vooral voor micro-angiopathie. De redenering gaat daarentegen absoluut niet op voor type-2 diabetes, waar we moeten rekening houden met verschillende oorzaken^{5,6}.

De Number Needed to Treat (NNT) is een manier om de reële klinische impact van het causale verband te kwantificeren⁷. Bijvoorbeeld: 15 patiënten met type 1-diabetes moeten gedurende 6,5 jaar intensief behandeld worden om 1 geval van retinopathie te voorkomen. Daarentegen toont de enige RCT van goede methodologische kwaliteit bij type 2-diabetes (UKPDS 33) voor micro-angiopathie een NNT aan van 40 patiënten die gedurende 10 jaar moeten behandeld worden met een hypoglykemiërend sulfamide (glibenclamide)⁸. Verliezen we hier bovendien ook de Number Needed to Harm (NNH) niet uit het oog, een concept dat nauw aansluit bij de NNT, maar zich richt op de ongewenste effecten⁷.

Een tweede probleem bij de interpretatie van gepubliceerde studies is het gebruik

van surrogaatuitkomstmaten: klinisch relevante gebeurtenissen (in essentie een dichotome uitkomst) vervangen door een continue laboratoriumwaarde (HbA1c) die in de oorzakelijke ketting een intermediaire plaats inneemt. Dat is riskant als de oorzakelijke ketting die onderzocht wordt, overeenkomt met de werking van het geneesmiddel⁹. Een intensieve hypoglykemiërende behandeling met als doel een lage(re) streefwaarde van HbA1c te bekomen bij patiënten met type 2-diabetes, leidt tot een toename van de cardiovasculaire sterfte (NNH van 100 over 3,5 jaar; een studie die uiteraard is stopgezet)¹⁰.

'Samengestelde' uitkomstmaten zijn het derde probleem in de gepubliceerde studies¹¹. Wanneer men bij het berekenen van de klinische gebeurtenissen verschillende types micro-angiopathie samenvoegt met macrovasculaire gebeurtenissen van verschillende aard (vasculaire gebeurtenissen en myocardiinfarct bv.) wordt de interpretatie van de resultaten toch wel zeer twijfelachtig.

Naast de bovenvermelde UKPDS 33-studie⁸ willen we erop wijzen dat metformine het eerstekeuze geneesmiddel blijft voor patiënten met type 2-diabetes en overgewicht¹². Metformine geeft voor macro-angiopathie een NNT van 20 over 10 jaar, terwijl een hypoglykemiërend middel (gliclazide) voor micro-angiopathie een NNT geeft van 70 over 5 jaar¹³.

Wat met de publicaties die we in het begin van dit editoriaal citeerden^{1,2}?

Een meta-analyse kan de beste of de slechtste onderzoeksmethode zijn. Een belangrijk aspect bij de beoordeling is dat, ideaal gezien, alle geïncludeerde studies van goede methodologische kwaliteit zijn. In de meta-analyse over metformine includeerden de auteurs uiteindelijk 15 studies. Van deze 15 studies hanteerden er slechts 5 een klinisch relevante primaire uitkomstmaat. De tweede publicatie die we citeerden is een consensusverklaring. Ook al zijn de verantwoordelijken voor deze verklaring gezaghebbende verenigingen, toch mogen we niet vergeten dat het hier gaat om expertadvies (het laagste niveau van bewijskracht in evidence-based medicine). Bovendien krijgen we een probleem door de patiënt te laten beslissen over de behandeling terwijl de bewijskracht matig is of zelfs onbestaande is en de economische gevolgen naargelang het middel enorm kunnen zijn.

De JAMA publiceerde in 2009 een scherpzinnige commentaar die verschillende onderliggende factoren blootlegt, inclusief mogelijke belangenconflicten¹⁴.

De orale behandeling van type 2-diabetes maakt van de patiënt (het slachtoffer) en van de zorgverstrekker (gevangene van zijn of haar empathie met de patiënt) acteurs van een drama dat we niet moeten omzetten in een tragedie in de klassieke betekenis van het woord, waar alle menselijke passies naar boven komen. We denken dat op evidentie gebaseerde geneeskunde hier in grote mate hulp kan bieden.

Michel Vanhaeverbeek en Thibault Richard zijn lid van Gerhpac (Groupe d'épistémologie appliquée et de clinique rationnelle des hôpitaux publics du Pays de Charleroi).

Referenties
zie website www.minerva-ebm.be