

Antihypertensiva voor de preventie van diabetische nefropathie?

Achtergrond

In de V.S. is diabetische nefropathie de belangrijkste oorzaak van terminaal nierlijden. Een systematische review van de Cochrane Collaboration gepubliceerd in 2004 toonde een gunstig effect aan van ACE-I en sartanen op het terugdringen van diabetische nefropathie, en van ACE-I op de totale mortaliteit¹. Als preventie van albuminurie lijkt controle van de bloeddruk als risicofactor dus een adequate optie bij iedere patiënt met diabetes. De hier besproken meta-analyse vergelijkt het effect van ACE-I, sartanen, calciumantagonisten, bèta-blokkers en diuretica afzonderlijk of in associatie met placebo, of onderling.

Samenvatting

Duiding

Michel Vanhaeverbeek, Service de Médecine Interne et Groupe d'épistémologie appliquée et de clinique rationnelle des Hôpitaux publics du Pays de Charleroi (Gerhpac), CHU de Charleroi, Hôpital Vésale, Université Libre de Bruxelles

Referentie

Lv J, Perkovic V, Foote CV, et al. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev 2012, Issue 12.

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

Methodologie

Systematische review met meta-analyses

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Renal Group's Specialised Register (tot 24 januari 2011), een register dat studies opspoot via MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL); handmatige zoektocht in tijdschriften en congresproceedings; alerts van tijdschriften over nefrologie; International Clinical Trials Register
- update van een eerder literatuuronderzoek in 2005².

Geselecteerde studies

- gerandomiseerde of **quasi-gerandomiseerde** studies die bij diabetici zonder nierpathologie de werkzaamheid vergelijken van een antihypertensivum aan eender welke dosis met placebo, geen behandeling of een ander antihypertensivum, gedurende minstens 6 maanden
- exclusie van studies bij niet-diabetici
- inclusie van studies met subgroepen van diabetici waarvan de resultaten beschikbaar waren
- inclusie van 26 RCT's op 5073 gevonden publicaties.

Bestudeerde populatie

- 61 264 diabetici (type 1 of 2) ouder dan 18 jaar, zonder diagnose van nierlijden, met normale nierfunctie (albuminurie <30 mg per dag, bevestigd door 3 normale metingen), ongeacht de initiële bloeddrukstatus.

Uitkomstmeting

- aantal patiënten met micro- of macro-albuminurie: progressie van normo- naar micro- of macro-albuminurie, albuminurie, macro-albuminurie en proteïnurie (mg/24 u) op het einde van de behandeling of verandering tussen aanvang en einde van de behandeling
- mortaliteit: globale en cardiovasculaire mortaliteit
- verdubbeling van het serumcreatinine
- terminale nierinsufficiëntie
- bloeddrukwaarden op het einde van de behandeling en evolutie in vergelijking met de initiële bloeddrukwaarden
- ongewenste effecten: hoest, hoofdpijn, hyperkaliëmie (zoals vermeld in de studies)
- lipidenprofiel
- glykemiecontrole

Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid van verschillende antihypertensiva (ACE-I of sartanen) voor de primaire preventie van diabetische nefropathie bij diabetepatiënten (type 1 of 2) zonder micro-albuminurie (albuminurie <30 mg per dag), ongeacht de bloeddrukwaarde?

- albumine-creatinineratio in urine
- resultaten uitgedrukt in relatief risico (RR) (met 95% BI), of in gemiddeld verschil voor continue metingen.

Resultaten

- significant gunstige resultaten voor:
 - ~ optreden van micro- of macro-albuminurie: gunstig effect van ACE-I versus placebo of geen behandeling (N=8; n=11 906): RR van 0,71 met 95% BI van 0,56 tot 0,89; p=0,004, I² 31%
 - ~ globale mortaliteit: gunstig effect van ACE-I versus placebo (N=6; n=11 350): RR van 0,84 met 95% BI van 0,73 tot 0,97
 - ~ bloeddrukwaarden: gunstig effect van ACE-I versus placebo, van sartanen versus placebo en van calciumantagonisten versus ACE-I
- geen significant verschil voor de preventie van micro- of macro-albuminurie voor:
 - ~ sartanen versus placebo of geen behandeling
 - ~ ACE-I versus bèta-blokkers
 - ~ ACE-I + calciumantagonisten versus alleen ACE-I
- geen verschil voor verdubbeling van het serumcreatinine en optreden van terminale nierinsufficiëntie
- ongewenste effecten: significant meer hoest met ACE-I versus placebo of geen behandeling (N=6; n=11 791): RR van 1,84 met 95% BI van 1,24 tot 2,72; NNH van 167.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat ACE-I een preventief effect hebben op de ontwikkeling van diabetische nefropathie en op de globale mortaliteit bij diabetici met een normale nierfunctie, en daarom kunnen ingezet worden bij deze populatie. Er zijn meer gegevens nodig om de plaats van sartanen en andere antihypertensiva te bepalen bij de preventie van diabetische nefropathie.

Financiering van de studie niet vermeld.

Belangenconflicten van de auteurs de eerste auteur kreeg vergoedingen van de farmaceutische firma's Pfizer en Amgen; de tweede auteur kreeg vergoedingen van wetenschappelijke stichtingen in Australië (Heart Foundation of Australia, Australian National Health and Medical Research Council- NHMRC) en van de firma's Roche, Servier and Astra Zeneca, kreeg ook financiering voor een klinische studie van Baxter, en is lid van stuurgroepen van onderzoeken gefinancierd door Johnson and Johnson, Boehringer Ingelheim, Vitae en Abbott; de derde auteur verklaart vergoedingen te hebben ontvangen van de firma Amgen.

Methodologische beschouwingen

De zoekstrategie voor dit systematisch literatuuroverzicht is duidelijk beschreven: selectie volgens vooraf vastgelegde criteria door 2 onderzoekers onafhankelijk van elkaar en met consensusbeoordeling bij discordantie; gestandaardiseerde extractie en verwerking van de gegevens; samenvatting van de zoekresultaten in een gedetailleerd stroomdiagram. Twee auteurs beoordeelden onafhankelijk van elkaar de methodologische kwaliteit van de studies op de klassieke vormen van bias: sequentie en geheimhouding van de toewijzing, blinding en onvolledige of selectieve vermelding van de resultaten. De patiëntkenmerken, de in- en exclusiecriteria, de gekozen uitkomstmaten en de andere kenmerken van de geïncludeerde studies zijn voor iedere studie afzonderlijk samengevat in een tabel. De analyses gebeurden met het random effects model. De auteurs onderzochten de heterogeniteit met de Chi^2 , I^2 en Tau^2 (voor variantie tussen de studies) en deden dit voor elke analyse; indien nodig spoorden ze de bron van de heterogeniteit op door middel van een subgroepenanalyse. Omwille van het kleine aantal studies in de verschillende meta-analyses, is er terecht geen funnel-plot weergegeven.

Resultaten in perspectief

Als lezer zou je op basis van dit literatuuroverzicht kunnen besluiten dat bij iedere patiënt met diabetes een ACE-inhibitor is aanbevolen. Een dergelijk besluit vraagt evenwel om een diepgaande nuancering die we hier samenvatten in enkele punten.

- **Wat is de plaats van de risicofactor 'bloeddruk' in de oorzakelijke keten tussen diabetes en nefropathie?** Glomerulopathie (syndroom van Kimmelstiel-Wilson, beschreven in 1936) treft patiënten met type 1-diabetes. Bij deze patiënten is hyperglykemie centraal voor het optreden van micro-albuminurie en hypertensie speelt pas nadien een rol³. In de hier besproken meta-analyse is de gemiddelde glykemiecontrole ofwel niet vermeld ofwel alarmerend ($\text{HbA1c} > 8\%$ op het einde van de studie). Andere patiëntkenmerken zijn niet in detail beschreven: het belang van hypertensie, tabagisme, enz...

- **Is het adequaat om type 1-diabetes en type 2-diabetes samen te analyseren?** Bij type 1-diabetes treedt nierlijden op binnen de 5 tot 15 jaar; er zijn verschillende risicofactoren voor de ontwikkeling van micro-albuminurie: slechte gemiddelde glykemiecontrole, abnormale bloeddrukwaarden, tabagisme en dyslipidemie; de progressie naar macro-albuminurie verloopt traag en treft een minderheid van de patiënten⁴. Type 1-diabetespatiënten mét nierlijden hebben een hoger risico van mortaliteit dan de algemene bevolking⁵. Dit alles geldt grosso-modo ook voor type 2-diabetes, met inbegrip van het hogere sterfterisico bij patiënten met micro-albuminurie⁶, maar het lijkt logisch dat bij type 2-diabetes meerdere oorzaken een rol kunnen spelen en in de hier besproken meta-analyse zijn grotendeels patiënten met type 2-diabetes geïncludeerd. Of deze andere risicofactoren adequaat behandeld werden, is niet vermeld. We weten dus niet precies welke het relatieve aandeel is van de ACE-I in de gunstige resultaten van deze meta-analyse.

- **Is micro-albuminurie een adequate intermediaire uitkomstmaat voor het testen van de hypothese?** Verschillende argumenten doen aannemen dat micro-albuminurie bij een groot deel van de patiënten een marker is voor macro-vasculaire en niet voor micro-vasculaire endotheeldysfunctie⁷. Micro-albuminurie kiezen als uitkomstmaat voor nierlijden is dus riskant. Deze publicatie vermeldt geen initiële patiëntkenmerken en brengt geen formeel bewijs aan dat ACE-I werkzaam zijn voor de primaire preventie van microvasculaire niercomplicaties bij diabetes; de afwezigheid van een significant effect op feitelijke criteria (verdubbeling van het serumcreatinine) was weliswaar verklaard worden door de korte onderzoeksduur (max. 72 maanden), maar de globale daling in mortaliteit daartegenover kan zeker niet te wijten zijn aan een vermindering in aantal belangrijke niergebeurtenissen.

- **Welke betekenis moeten we dan geven aan het effect dat in deze meta-analyse is vastgesteld op mortaliteit?** Atheromatose is een complex fenomeen, waarbij in de oorzakelijke keten angiotensine-II is betrokken⁸. Een mogelijke interpretatie zou kunnen zijn dat ACE-I niet (alleen) door hun werking op de bloeddrukwaarden (en de nefropathie), maar door hun effect op de macrovasculaire endotheelfunctie een significant effect hebben op de daling van de mortaliteit, zoals ook is vastgesteld bij patiënten zonder diabetes⁹.

- **Welke zijn de klinische gevolgen?** In de hier besproken meta-analyse bedraagt de NNT om over ongeveer 4 jaar 1 fatale gebeurtenis te vermijden 100 (gegevens op langere termijn ontbreken); deze NNT komt overeen met de NNT van 50 die is vastgesteld in secundaire preventie¹⁰. Waarschijnlijk hebben we hier te maken met een 'verdunningseffect' van de werking van de ACE-I dat verband houdt met de patiëntkenmerken: de ADVANCE-studie¹¹ met het grootste aantal patiënten (7 877 van de 11 906) in de meta-analyse over ACE-I en preventie, includeert patiënten met type 2-diabetes en een hoog cardiovasculair risico. Hetzelfde geldt voor de (MICRO) HOPE-studie¹² in de meta-analyse over mortaliteit. Het werkingsmechanisme van de ACE-I gaat blijkbaar verder dan alleen een antihypertensieve werking; bij een initieel hoger cardiovasculair risico zou de werkzaamheid van ACE-I groter kunnen zijn (volgens de hier besproken meta-analyse niet verdedigbaar). Voor de sartanen is een dergelijk bewijs niet beschikbaar.

Referenties zie website

Besluit van Minerva

Deze meta-analyse heeft methodologische beperkingen die de interpretatie bemoeilijken. De resultaten tonen het nut aan van ACE-I voor de preventie van micro- en macro-albuminurie en voor een daling in globale mortaliteit bij patiënten met type 1- of type 2-diabetes zonder initieel nierlijden, al dan niet met hypertensie en met een initieel zeer variabel risico. De meta-analyse laat niet toe om de effectgrootte te bepalen in functie van het initiële risico. Voor de andere antihypertensiva waaronder de sartanen zijn deze effecten niet aangetoond.

Voor de praktijk

De Belgische richtlijn over type 2-diabetes¹³ stelt dat het nuttig is om bij diabetes de bloeddruk onder controle te houden, zonder een voorkeur te geven aan een bepaald antihypertensivum. De richtlijn spreekt zich niet uit over de preventie van diabetische nefropatie, maar wijst op het nut van ACE-I voor een strikte bloeddrukcontrole in het geval van micro-albuminurie, omdat ACE-I de enige antihypertensiva zijn waarvan is aangetoond dat ze de mortaliteit reduceren.

De hier besproken meta-analyse zou het nut van ACE-I uitbreiden tot de preventie van micro-albuminurie en een daling van de globale mortaliteit bij diabetici met of zonder hypertensie. Omwille van de methodologische beperkingen van deze meta-analyse worden de huidige actuele aanbevelingen evenwel niet in vraag gesteld.