



Type 2-diabetes: dapagliflozine versus andere molecules

Referenties

Orme M, Fenici P, Lomon ID, et al. A systematic review and mixed-treatment comparison of dapagliflozin with existing anti-diabetes treatments for those with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by sulfonylurea monotherapy. *Diabetol Metab Syndr* 2014;6:73.

Goring S, Hawkins N, Wygant G, et al. Dapagliflozin compared with other oral anti-diabetes treatments when added to metformin monotherapy: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:433-42

Duiding

Michel Vanhaeverbeek, Médecine Interne (Hôpital Vésale) et Groupe d'Épistémologie appliquée et Clinique Rationnelle des Hôpitaux publics de Charleroi (GERHPAC), CHU de Charleroi

Minerva publiceerde in 2015 een eerste bespreking over de werkzaamheid en de veiligheid van de gliflozinen (1,2). We besloten dat de risico/batenverhouding van deze molecules niet gunstig is. Een zoektocht in PubMed op dapagliflozine leverde in september 2015 desalniettemin 303 artikels op, wat erop wijst dat hierover heel wat gepubliceerd wordt. In 2014 verschenen 2 nieuwe meta-analyses over dit onderwerp.

Orme et al. vergeleken het effect van dapagliflozine met de andere molecules die in Europa geïndiceerd zijn voor de behandeling van type 2-diabetes bij patiënten met een contra-indicatie voor metformine en bij wie diabetes onvoldoende onder controle was met alleen een hypoglykemiërend sulfamide (3). Alle studies bevatten een placebo-arm en de behandeling met een hypoglykemiërend middel werd verdergezet. Op basis van 1 901 referenties selecteerden de auteurs 5 RCT's en met deze gegevens voerden ze 3 soorten meta-analyses uit: een meta-analyse met directe vergelijking, een meta-analyse met indirecte vergelijking (4) en een netwerk meta-analyse (5). Eén studie onderzocht dapagliflozine, 3 studies een DPP-4-inhibitor (gliptines) en 1 studie een GLP-1-analoog (exenatide). Als uitkomstmaten kozen de auteurs voor de gemiddelde verandering in HbA1c, gewicht en systolische bloeddruk, en het aantal patiënten met minstens 1 episode van hypoglykemie. De studieduur varieerde van 18 tot 30 weken. De auteurs besluiten dat alleen dapagliflozine in combinatie met een hypoglykemiërend middel een gunstig effect heeft op 2 intermediaire uitkomstmaten (HbA1c en gewicht), zonder een toename van de glykemie in vergelijking met een hypoglykemiërend middel in monotherapie of in vergelijking met associaties van andere molecules.

Goring et al. vergeleken het effect van dapagliflozine met de molecules die zowel in Europa als in de V.S. geïndiceerd zijn voor de behandeling van type 2-diabetes die onvoldoende onder controle is met alleen metformine (6). Op basis van 2 882 abstracts selecteerden deze auteurs 8 RCT's. Met 6 RCT's voerden ze een netwerk meta-analyse uit en met de overige 2 RCT's alleen sensitiviteitsanalyses. De 6 RCT's vergeleken een hypoglykemiërend middel met dapagliflozine (N=1), een thiazolidinedione (pioglitazon) (N=1) en 3 DPP-4-inhibitoren (N=4). Ook hier kozen de auteurs voor HbA1c, gewicht en aantal patiënten met hypoglykemie als uitkomstmaten. Alleen studies met een behandelingsduur van 52 weken (+/- 6 weken) werden geïnccludeerd. Op basis van de betrouwbaarheidsintervallen besluiten de auteurs dat dapagliflozine, toegevoegd aan metformine, hetzelfde effect heeft op de HbA1c en op het risico van hypoglykemie als de DPP-4-inhibitoren, glitazonen en hypoglykemiërende middelen, met een bijkomend gunstig effect van gewichtsvermindering.

De boodschap van beide artikels lijkt in dezelfde lijn te liggen: dapagliflozine in combinatie met metformine of een hypoglykemiërend middel heeft op korte termijn een gelijkaardig effect op de HbA1c als de andere onderzochte molecules, heeft een gunstig effect op gewichtsvermindering en leidt niet tot een toename van het aantal patiënten met hypoglykemie. We willen deze boodschap toch in zijn perspectief plaatsen.

In 2013 wezen we in een editoriaal op de vele problemen bij de behandeling van type 2-diabetes (7). De beperkte bewijskracht van interventiestudies voor harde uitkomstmaten is een fundamenteel aspect. In interventiestudies zijn

immers enkel secundaire uitkomstmaten geëvalueerd. Alleen metformine lijkt een mogelijk effect te hebben op mortaliteit en het niveau van bewijskracht op het vlak van microangiopathie is beperkt (8). In de hier besproken studies passen de auteurs ingewikkelde statistische technieken toe op gegevens waarvan, volgens de actueel beschikbare gegevens, de klinische relevantie nihil is, t.t.z. op basis van intermediaire uitkomstmaten een molecule vergelijken met andere moleculen waarvan geen enkele een bewezen effect heeft op een harde uitkomstmaat. Ook de affiliatie van de auteurs stelt problemen: bijna alle auteurs in beide studies zijn tewerkgesteld bij de farmaceutische industrie of bij bureaus die werken voor de farmaceutische industrie. En ten slotte gaat men niet in op de risico/batenverhouding.

We willen ook wijzen op een verontrustend punt: in mei 2015 publiceerde de FDA een belangrijk farmacovigilantieadvies over het abnormaal verhoogde risico van diabetische ketoacidose bij patiënten die een gliflozine namen (9). Deze patiënten hadden merkwaardig genoeg slechts een matig verhoogde glykemie. Ook het PRAC (Risicobeoordelingscomité van het EMA) herevalueert de gliflozinen omwille van meldingen van ketoacidose bij patiënten die behandeld werden met een gliflozine (10). Niettegenstaande een studie in 2015 toch geruststellende besluiten formuleerde over het risico van diabetische ketoacidose (11), is het advies van de FDA gerelateerd aan een onverwacht effect van de gliflozinen, zijnde een toename van de glucagonsecretie en glucagon is een hormoon dat een rol speelt bij diabetische ketoacidose (12).

Besluit

In tegenstelling tot de gunstige besluiten van de auteurs van de beide hier besproken meta-analyses over dapagliflozine, stellen we vast dat deze publicaties voor zorgverleners geen nieuwe, relevante informatie aanbrengen voor de aanpak van type 2-diabetes. Bovendien is er geen balans opgemaakt tussen de risico's en de baten. We blijven ons dus afvragen of het relevant is om moleculen zoals de gliflozinen voor te schrijven.

Referenties:

1. Vanhaeverbeek M. Werkzaamheid en veiligheid van gliflozinen bij patiënten met type 2-diabetes. *Minerva* 2015;14(5):53-4.
2. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:457-66.
3. Orme M, Fenici P, Lomon ID, et al. A systematic review and mixed-treatment comparison of dapagliflozin with existing anti-diabetes treatments for those with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by sulfonylurea monotherapy. *Diabetol Metab Syndr* 2014;6:73.
4. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997;50:683-91.
5. Mills EJ, Thorlund K, Ioannidis JP. Demystifying trial networks and network meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f2914.
6. Goring S, Hawkins N, Wygant G, et al. Dapagliflozin compared with other oral anti-diabetes treatments when added to metformin monotherapy: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:433-42.
7. Richard T, Vanhaeverbeek M. Orale behandeling van type 2-diabetes op de helling. [Editoriaal] *Minerva* 2013;12(3):27.
8. Prescrire Rédaction. Traitement hypoglycémiant du diabète de type 2 (suite) - première partie. *Rev Prescrire* 2014;34:911-3.
9. FDA drug safety communication : FDA warns that SGLT2 inhibitors for diabetes may result in a serious condition of too much acid in the blood. FDA 05/05/2015. (Website geraadpleegd op 23/09/2015.)
10. EMA/390062/2015 via www.ema.europa.eu
11. Erond N, Desai M, Ways K, Meininger G. Diabetic ketoacidosis and related events in the canagliflozin type 2 diabetes clinical program. *Diabetes Care* 2015;38:1680-6.
12. Hattersley AT, Thorens B. Type 2 diabetes, SGLT2 inhibitors, and glucose secretion. *N Engl J Med* 2015;373:974-6.