



Is er een verschil in globale mortaliteit vastgesteld tussen de klinische studies die als behandeling bij patiënten met type 2-diabetes een gliflozine, een incretinemimeticum of een gliptine onderzoeken?

Referenties

Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, et al. Association between use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, glucagon-like peptide 1 agonists, and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors with all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018;319:1580-91.
DOI: 10.1001/jama.2018.3024

Duiding

Michel Vanhaeverbeek, Groupe d'épistémologie appliquée et de clinique rationnelle des Hôpitaux publics du Pays de Charleroi, CHU de Charleroi; Laboratoire de Médecine Factuelle, ULB

Minerva besteedt veel aandacht aan de kritische opvolging van de evidentie over de cardiovasculaire veiligheid van antidiabetica bij de behandeling van type 2-diabetes. Laten we meer in het bijzonder 3 artikels citeren over gliptines (inhibitoren van dipeptidyl peptidase 4, alias DPP-4) (1,2), een gliflozine (inhibitor van sodium-glucose cotransporter 2, alias SGLT2 inhibitoren) (3,4) en een incretinemimeticum (agonisten van de glucagon-like peptide-1 receptor, alias GLP-1-mimetica (5,6). Het gaat om een zeer complex domein. We kunnen niet spreken over een algemene cardiovasculaire veiligheid voor deze 3 klassen: herinner de toename van het aantal amputaties met canagliflozine (7) en de toename van hartfalen met saxagliptine (8). Een globaal gunstig cardiovasculair effect wordt toegewezen aan gliflozines (via een verbetering van hartfalen) (3,4) en aan incretinemimetica (5,6), alhoewel deze laatste studie moeilijk te interpreteren is. Bovendien, ook al zijn er goede redenen om te denken dat een vroegtijdige interventie op de glykemie later een gunstig effect op cardiovasculaire gebeurtenissen zal hebben (9), is het causale verband tussen glykemie en cardiovasculaire ziekten opmerkelijk zwak voor patiënten met een hoog cardiovasculair risico én diabetes (10).

In deze context zou de huidige systematische review nieuwe informatie kunnen aanbrengen (11). De gebruikte techniek is deze van de netwerkmeta-analyse (die toelaat om indirecte vergelijkingen te maken tussen moleculen die niet rechtstreeks met elkaar vergeleken zijn) (12), mathematisch **Bayesiaans**, waarbij de resultaten - hier 'hazard ratios' of HR - voorgesteld worden met **geloofwaardigheidsintervallen (CrI)**. Deze systematische review includeert 236 studies met een totaal van 176 310 patiënten en rapporteert 6 meta-analyses met de bestudeerde uitkomstmaat.

Wat de globale mortaliteit betreft, vergelijkt men gliptines met gliflozines en incretinemimetica (HR 1,28 (met 95% CrI van 1,11 tot 1,47) en HR 1,17 (met 95% CrI van 1,04 tot 1,30)), dus ten nadele van de gliptines; gliptines verschillen niet van placebo (HR 1,02 (met 95% CrI van 0,94 tot 1,11)). Onderling vergeleken is de HR voor globale mortaliteit met gliflozines versus incretinemimetica 0,91 (met 95% CrI van 0,79 tot 1,04).

De methodologische kwaliteit van de systematische review kan niet in twijfel getrokken worden. Toch ontbreekt er op kwalitatief vlak echt nieuwe informatie. Op de 236 geïncludeerde studies zijn er 9 opgezet om een primaire cardiovasculaire uitkomstmaat te bestuderen. De resultaten die hiermee gevonden worden, bepalen de globale mortaliteit van de systematische review, want de hoger beschreven systematische review includeert 40 tot 60% van de patiënten uit deze studie (naargelang de bestudeerde molecule).

Ten tweede moeten we de validiteit van de kwantitatieve resultaten die hier beschreven zijn, in twijfel trekken de geïncludeerde populaties zijn verschillend (in gewicht, HbA1c, duur van diabetes, enzovoort) en de gevonden resultaten verschillen naargelang de onderdelen van de samengestelde uitkomstmaten. Bij gebrek aan nieuwe informatie moet de voorschrijver van een behandeling voor patiënten met type 2-diabetes bedachtzaam blijven. Zich concentreren op de glykemie (via HbA1c) is een goed idee om micro-angiopathie te voorkomen. Het is verdedigbaar om te denken dat deze aanpak bij het begin van de ziekte op lange termijn voordelig zal zijn op vlak van macro-angiopathie, maar een gunstig effect op macro-angiopathie toebedelen aan enkele klassen van antidiabetica (door hen een dubbel effect toe te kennen) is onvoldoende genuanceerd. Aangezien hypoglykemie zeer waarschijnlijk gevaarlijk is bij patiënten met macrovasculaire comorbiditeit, moet men zeer voorzichtig zijn om ze te gebruiken (13).

Besluit

Deze systematische review met netwerkmeta-analyse van goede methodologische kwaliteit die 3 orale antidiabetica met elkaar vergelijkt, toont aan dat het gebruik van de SGLT-2-inhibitoren (gliflozines) en van GLP-1-analogen (incretinemimetica) geassocieerd is met een lagere globale mortaliteit in vergelijking met het gebruik van DPP-4-inhibitoren (gliptines) of placebo of geen behandeling.

Voor de praktijk

De huidige aanbevelingen van NICE (14) en van Domus Medica (15) herinneren er ons aan dat men alleen een nieuw antidiabeticum mag introduceren op basis van een individuele overweging, rekening houdend met comorbiditeit, de levensverwachting en het risico op hypoglykemie, waarbij ook de streef-HbA1c individueel moet worden afgewogen, en waarbij men niet mag vergeten om de andere risicofactoren te controleren zoals tabagisme, hypertensie en dyslipidemie. De voorwaarden voor terugbetaling en de potentieel ongewenste effecten moeten tevens in overweging genomen worden (GRADE 1C). De resultaten van deze systematische review met meta-analyse onderbouwen deze aanbevelingen. Wanneer glykemische controle moeilijk te bereiken is, is het beter om een strategie te kiezen zonder gliptines, omdat de ongewenste effecten zwaar doorwegen zonder klinisch voordeel op mortaliteit of cardiovasculaire complicaties en met matig hypoglykemiërend effect (16).

Referenties

1. Wens J. DPP4-inhibitoren cardioprotectief? *Minerva* 2013;12(2):21-2.
2. Patil HR, Al Badarin FJ, AL Shami HA, et al. Meta-analysis of effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2012;111:826-33. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.04.061
3. Wens J. Empagliflozine: ook effect op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met type 2-diabetes? *Minerva* 2016;15(4):98-101.
4. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720
5. Vanhaeverbeek M. Liraglutide voor de behandeling van type 2-diabetes: cardiovasculaire risico's? *Minerva bondig* 15/02/2017.
6. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827
7. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *NEJM* 2017;377:644-57. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925
8. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26. DOI: 10.1056/NEJMoa1307684

9. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89. DOI: 10.1056/NEJMoa0806470
10. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes mellitus - mechanisms, management , and clinical considerations. *Circulation* 2016;133: 2459-502. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022194
11. Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, et al. Association between use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, glucagon-like peptide 1 agonists, and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors with all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018;319:1580-91. DOI: 10.1001/jama.2018.3024
12. Chevalier P. Netwerk meta-analyses: directe en indirecte vergelijkingen. *Minerva* 2009;8(9):136.
13. Lee AK, Warren B, Lee CJ, et al. The association of severe hypoglycemia with incident cardiovascular events and mortality in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2018;41:104-11. DOI: 10.2337/dc17-1669
14. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults : management. NICE guideline [NG28]. Published date: December 2015. Last updated: May 2017.
15. Koeck P, Bastiaens H, Benhalima K, et al. Diabetes mellitus type 2. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering. *Domus Medica* 2015.
16. Prescrire Rédaction. Traitement hypoglycémiant du diabète de type 2 (suite). Deuxième partie. Choisir un hypoglycémiant après la metformine : dans l'incertitude et selon les effets indésirables. *Rev Prescrire* 2014;34:911-23.