



Is metformine ook eerste keuze als opstartmedicatie bij patiënten met type 2-diabetes én chronische nierinsufficiëntie?

Referentie

Marcum ZA, Forsberg CW, Moore KP, et al. Mortality associated with metformin versus sulfonylurea initiation: a cohort study of veterans with diabetes and chronic kidney disease. *J Gen Intern Med* 2018;33:155-65. DOI:10.1007/s11606-017-4219-3

Duiding

Geert Goderis, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

Al meermaals hebben we in Minerva een studie besproken die metformine als eerstekeuzebehandeling voor type 2-diabetes bevestigde (1-4). In 2016 oordeelde het Amerikaanse Food and Drugs Agency (FDA) dat metformine veilig gebruikt kan worden bij patiënten met type 2-diabetes en een lichte aantasting van de nierfunctie, alsook - bij sommige patiënten – met een matige aantasting van de nierfunctie. Er bestaat momenteel echter weinig bewijs over de voor- en nadelen van metformine in deze populatie. Gerandomiseerde gecontroleerde studies zijn niet voorhanden en de reeds vroeger uitgevoerde observationele studies kampen met belangrijke methodologische tekortkomingen zoals een gebrek aan een goed gedefinieerde comparator (5).

De ‘Veterans Health Administration’ (VHA), het grootste geïntegreerde gezondheidszorgsysteem in de Verenigde Staten, voerde daarom een **retrospectieve cohortstudie** uit waarbij het opstarten van metformine vergeleken werd met het opstarten van een hypoglykemiërend sulfamide in monotherapie (6). Men koos voor de vergelijking met hypoglykemiërende sulfamiden omdat tijdens de bestudeerde periode van begin 2004 tot eind 2009 deze middelen als gelijkwaardig aan metformine beschouwd werden voor de opstart van medicatie bij type 2-diabetespatiënten. Men includeerde 175 296 patiënten met type 2-diabetes en chronische nierinsufficiëntie die binnen een periode van 180 dagen minstens twee opeenvolgende voorschriften voor metformine of hypoglykemiërende sulfamiden kregen. Patiënten die vóór deze periode reeds antidiabetica gebruikten of die in het voorbije jaar door de VHA niet waren opgevolgd, werden uitgesloten. De onderzoeksgroep werd onderverdeeld volgens de ingeschatte (estimated) glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) op basis van de **CKD-EPI-formule** (7,8). Patiënten met een eGFR-waarde lager dan 30 ml/min/1,73m² werden geweerd uit de studie. Men koos globale mortaliteit als primaire uitkomstmaat. Eigen aan een retrospectief design werden alle gegevens a posteriori geëxtraheerd uit het Elektronisch Medisch Dossier (EMD). De analyse van de data gebeurde met het **Cox proportional hazards model** met correctie voor demografische gegevens, gezondheidsfactoren (BMI, roken, alcoholmisbruik), eGFR, comorbiditeit, laboratoriumgegevens en gebruik van cardiovasculaire medicatie. Men registreerde 5 121 sterfgevallen. In vergelijking met hypoglykemiërende sulfamiden in monotherapie was metformine in monotherapie geassocieerd met een statistisch significant lagere mortaliteit voor alle eGFR-stadia (behalve voor eGFR stadium 30-44 ml/min/1,73m²) (zie tabel). In het eGFR stadium 30-44 ml/min/1,73m² werd wel de grootste absolute daling in mortaliteit waargenomen (zie tabel).

Tabel. Hazard ratio (HR) en absolute mortaliteitsreductie (aantal sterfgevallen minder per 100 000 persoonsjaren) wanneer metformine in plaats van hypoglykemiërende sulfamiden wordt opgestart bij patiënten met type 2-diabetes en verschillende stadia van nierfunctie (eGFR).

eGFR	HR (95% BI)	Absolute mortaliteitsrisico (95% BI)
≥90	0,59 (0,50-0,70)	-3,0 (-4,4 tot -1,5)
60-89	0,65 (0,60-0,71)	-4,3 (-5,4 tot -3,2)
45-59	0,80 (0,71-0,91)	-3,4 (-5,4 tot -1,3)
30-44	0,72 (0,51-1,01)	-12,1 (-19,0 tot -5,2)

Deze studie suggereert dus een duidelijk voordeel voor het opstarten van metformine ten opzichte van hypoglykemiërende sulfamiden bij mensen met type 2-diabetes en chronische nierinsufficiëntie. Een eerder uitgevoerde systematische review van observationele studies kwam tot gelijkaardige bevindingen (5). Er zijn evenwel

belangrijke beperkingen verbonden aan deze studie. Het is geen RCT en de causaliteit van het verband kan dus niet aangetoond worden. Ook is het mogelijk dat men bij de correctie van de resultaten confounders over het hoofd heeft gezien. Zo kan de keuze voor de opstart van hypoglykemiërende sulfamiden in plaats van metformine gebaseerd zijn op kenmerken waarmee men geen rekening hield. Deze confounders kunnen misschien medeverantwoordelijk zijn voor de verhoogde mortaliteit. **Indicatiebias** is dus niet uitgesloten. Voor de (soms arbitraire) selectie en verwerking van gegevens door de onderzoeksgroep bestaan er geen internationale standaarden. Zo gebeurde in deze studie de indeling van patiënten op basis van één enkele creatininemeting vóór de opstart van medicatie. Door het volatiele karakter van creatinine (7-10) kan dit tot **misclassificatiebias** aanleiding gegeven hebben. Ook wat betreft beslissingen over het ‘chronisch gebruik’ of het ‘stopzetten’ van medicatie door de artsen zijn er onvoldoende gegevens. Ook dat kan tot misclassificatie bias met betrekking tot de genomen medicatie geleid hebben.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Wanneer bij een nieuwe diagnose van type 2-diabetes de HbA1c-streefwaarde niet bereikt is na een periode van drie maanden met aanpassingen in de levensstijl, wordt aanbevolen om metformine voor te schrijven (GRADE 1A). Een ander peroraal antidiabeticum opstarten moet alleen overwogen worden bij totale intolerantie of bij contra-indicatie voor metformine, zoals ernstige nierinsufficiëntie (eGFR-waarde <30 ml/min/1,73m²) (GRADE 2C) (11). Bij een eGFR-waarde boven de 60 ml/min/1,73m² wordt een maximale dosis van 3x850 mg per dag aanbevolen, bij een eGFR-waarde tussen 45 en 60 ml/min/1,73m², 2x850 mg per dag en bij een eGFR-waarde tussen 30 en 45 ml/min/1,73m², 1x850 mg per dag. Bij een tijdelijke daling van de creatinineklaring <30 ml/min/1,73m² moet de dosis metformine verder verminderd of tijdelijk gestopt worden. De huidige studie versterkt de keuze van metformine als opstartmedicatie bij patiënten met type 2-diabetes en chronische nierinsufficiëntie tot en met stadium IIIB (eGFR >30 ml/min/1,73m²).

Besluit

Deze retrospectieve cohortstudie suggereert dat voor de opstart van medicatie bij patiënten met type 2-diabetes, metformine veiliger en voordeliger is dan hypoglykemiërende sulfamiden op het vlak van overleving, ook wanneer de nierfunctie beperkt is tot en met stadium IIIB (eGFR >30 ml/min/1,73m²).

Referenties

1. Chevalier P. Doeltreffendheid en veiligheid van orale antidiabetica voor de behandeling van type 2-diabetes: update. *Minerva bondig* 28/09/2011.
2. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med* 2011;154:602-13. DOI: 10.7326/0003-4819-154-9-201105030-00336
3. Goderis G. Nut van metformine bij type 2-diabetes in vraag gesteld. *Minerva* 2013;12(4):49-50.
4. Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med* 2012;9:e1001204. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001204
5. Crowley MJ, Diamantidis CJ, McDuffie JR, et al. Clinical outcomes of metformin use in populations with chronic kidney disease, congestive heart failure, or chronic liver disease: a systematic review. *Ann Intern Med* 2017;166:191-200. DOI: 10.7326/M16-1901
6. Marcum ZA, Forsberg CW, Moore KP, et al. Mortality associated with metformin versus sulfonylurea initiation: a cohort study of veterans with diabetes and chronic kidney disease. *J Gen Intern Med* 2018;33:155-65. DOI: 10.1007/s11606-017-4219-3
7. Van Pottelbergh G. Wat is de meest precieze formule om de GFR te schatten? *Minerva* 2012;11(9):108-9.
8. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, et al. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization. *Ann Intern Med* 2012;156:785-95. DOI: 10.7326/0003-4819-156-6-201203200-00391
9. Richard T. De berekening van de creatinineklaring aanpassen bij patiënten met diabetes? *Minerva bondig* 15/02/2015.
10. Tsuda A, Ishimura E, Ohno Y, et al. Poor glycemic control is a major factor in the overestimation of glomerular filtration rate in diabetic patients. *Diabetes Care* 2014;37:596-603. DOI: 10.2337/dc13-1899
11. Koeck P, Bastiaens H, Benhalima K, et al. Diabetes mellitus type 2. *Domus Medica/Ebpracticenet* 5/05/2015. Laatste update: 21/12/2017.