



Vergelijking van de effecten van SGLT2-remmers (gliflozines) en aldosteronantagonisten, allebei gecombineerd met renine-angiotensineantagonisten, op chronische nierinsufficiëntie bij patiënten met type 2-diabetes

Referentie

Yang S, Zhao L, Mi Y, He W. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and aldosterone antagonists, in addition to renin-angiotensin system antagonists, on major adverse kidney outcomes in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2022;24:2159-68. DOI: 10.1111/dom.14801

Duiding

Michel Vanhaeverbeek. Laboratoire de Médecine Factuelle, Faculté de Médecine, ULB
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Moet men bij patiënten met type 2-diabetes én nierinsufficiëntie die reeds onder behandeling zijn met een ACE-remmer of een sartaan, een gliflozine of een aldosteronantagonist toevoegen om de progressie van de nierinsufficiëntie beter onder controle te houden?

Achtergrond

Chronische nierinsufficiëntie is een belangrijke complicatie van type 2-diabetes en een belangrijk probleem voor de volksgezondheid. Minerva heeft hier meermaals aandacht aan besteed. Drie groepen geneesmiddelen werden bestudeerd. In 2007 toonde men met RAAS-remmers een extra beschermend effect aan (in vergelijking met andere hypotensieve geneesmiddelen) bij patiënten met albuminurie (1,2). Tussen 2016 en 2021 zag men geleidelijk meer gegevens opduiken over het gunstige effect van gliflozines op de progressie van nierinsufficiëntie bij diabetes, los van de aanwezigheid van cardiovasculaire aandoeningen of hartdecompensatie (3-8). (Steroïdale) aldosteronantagonisten (ARB's) die werkzaam zijn bij hartdecompensatie (9,10), komen samen met de nieuwere niet-steroïdale ARB's, geleidelijk naar voor in het behandellandschap van nierinsufficiëntie bij diabetes (11). Voor klinici zouden studies die verschillende (sub)klassen vergelijken uiteraard welkom zijn.

Samenvatting

Methodologie

Bij gebrek aan studies met rechtstreekse vergelijkingen voerden de auteurs een netwerkmeta-analyse uit (12).

Geraadpleegde bronnen

- PubMed, Embase, Central, tot 20/01/2022
- handmatig zoeken naar relevante studies of meta-analyses via de geïncludeerde artikels en in Clinicaltrials.gov
- alleen Engelstalige publicaties.

Geselecteerde studies

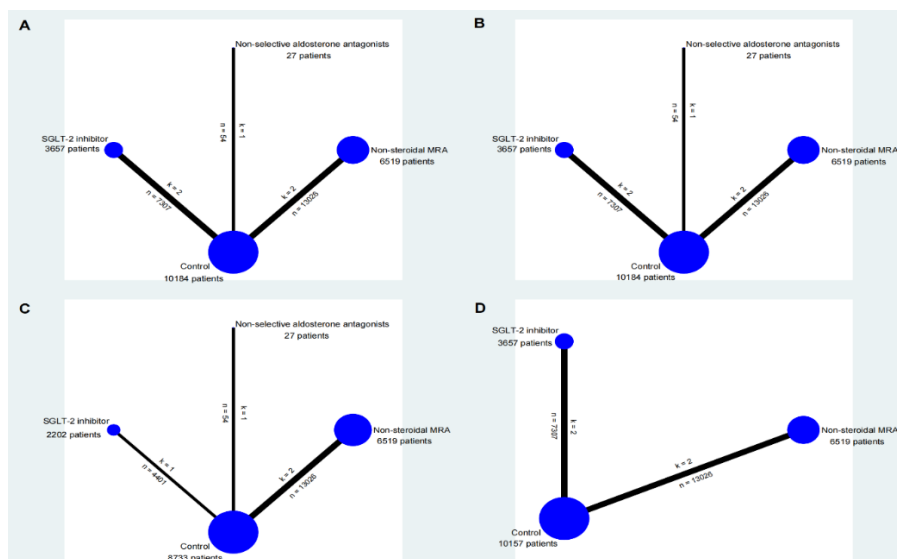
- inclusiecriteria: elke RCT met een door de auteurs vooraf bepaalde uitkomstmaat; de interventiearm bestond uit gliflozine (canagliflozine, dapagliflozine) of een steroïdale (spironolacton, eplerenon) of niet-steroïdale (finerenon, exaserenon (deze laatste is niet beschikbaar in België) aldosteronantagonist (ARB); de controlearm bestond uit een placebo of geen behandeling; minimale follow-up van 12 weken
- in totaal werden 16 RCT's geselecteerd: 6 bestudeerden niet-steroïdale ARB's (ARB-NSt), 4 niet-selectieve steroïdale ARB's (ARB-NSel), 2 een selectieve steroïdale ARB (eplerenon-ARB-Sel) en 4 een gliflozine (Glifz); de gemiddelde follow-up bedroeg 12 tot 137 weken
- er werden 17 netwerken geanalyseerd.

Bestudeerde populatie

- volwassen patiënten (>18 jaar) met type 2-diabetes en nierfalen (stadium 1 tot 4)
- glomerulaire filtratiesnelheid >15 ml/min/1,73 m²
- patiënten die een ACE-remmer of sartaan nemen
- studies met gedialyseerde, getransplanteerde patiënten of patiënten met een onduidelijk stadium van nierfalen werden uitgesloten
- in totaal werden gegevens van 22 981 patiënten geanalyseerd; de gemiddelde leeftijd bedroeg 64,1 jaar (SD 9,6 jaar); de gemiddelde duur van de diabetes was 15,1 jaar en het gemiddelde HbA1c 7,8% (SD 1,4%); de GFR bedroeg 57,1 ml/min/1,73 m² (SD 21,1), de gemiddelde systolische bloeddruk (BD) 138,3 mmHg (SD 15,2) en de gemiddelde diastolische BD 77,4 mmHg (SD 13,9); 45,6% van de patiënten had een cardiovasculaire aandoening in de voorgeschiedenis.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat:
 - renaal samengesteld eindpunt (eindstadium nierfalen, waaronder dialyse/transplantatie of klaring <15 ml/min/1,73 m², of verdubbeling van het creatinine in het bloed of overlijden door nierfalen)
 - drie subanalyses voor de 3 componenten van het samengesteld eindpunt
 - voor de duidelijkheid presenteren we hier de architectuur van de geanalyseerde netwerken voor het primaire samengesteld eindpunt en de componenten ervan



Legende: A: primaire uitkomstmaat; B, C, D: de 3 onderdelen van het samengesteld eindpunt; k: aantal studies; n: aantal patiënten

- secundaire uitkomstmaten: overlijden door cardiovasculaire oorzaken, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte, ziekenhuisopname voor hartdecompensatie, mortaliteit door alle oorzaken
- de resultaten zijn OR's met hun 95% betrouwbaarheidsinterval (Bayesiaanse statistiek); ze zijn direct of indirect.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat:

	samengesteld	terminaal nierfalen	verdubbeling creatinine	overlijden door nierfalen
Glifz / Controle	0,62 (0,52 tot 0,73)	0,69 (0,57 tot 0,83)	0,60 (0,48 tot 0,77)	NS
ARB-NSt / Controle	0,76 (0,66 tot 0,88)	NS	NS	NS
ARB-NSel/ Controle	NS	NS	NS	-

Niet-steroidale ARB's (ARB-NSt), niet-selectieve steroidale ARB's (ARB-NSel) en gliflozine (Glifz); niet significant (NS)

- geen enkele indirecte vergelijking is significant voor de primaire uitkomstmaat of de componenten daarvan

- secundaire uitkomstmaten:

	cardiovasculaire mortaliteit	hospitalisatie voor hartdecompensatie	mortaliteit alle oorzaken
Glifz/ Controle	0,80 (0,65 tot 0,98)	0,57 (0,45 tot 0,72)	0,79 (0,66 tot 0,93)
ARB-NSt / Controle	NS	0,78 (0,66 tot 0,92)	NS
ARB-NSel/ Controle	-	-	NS

Niet-steroidale ARB's (ARB-NSt), niet-selectieve steroidale ARB's (ARB-NSel) en gliflozines (Glifz); niet significant (NS)

- slechts één indirecte vergelijking was significant voor het eindpunt 'ziekenhuisopname voor hartdecompensatie' (4 studies, 10 176 patiënten): gliflozines versus ARB-NSt: OR van 0,73 (met 95% BI van 0,55 tot 0,97)
- analyse van de ongewenste effecten: de auteurs analyseren de effecten op de systolische bloeddruk (*: geen OR's, maar gewogen gemiddelde verschillen), de diastolische bloeddruk, acuut nierfalen, natriëmie (hyponatriëmie), kaliëmie (hyperkaliëmie) en orthostatische hypotensie (daling van het circulerend volume) ; de resultaten worden weergegeven met hun 95% BI:

	systolische bloeddruk	hyponatriëmie	hyperkaliëmie	orthostatische hypotensie
Glifz / Controle	-3,5 (-1,01 tot -6,01)*	NS	NS	1,28 (1,06 tot 1,56)

ARB-NSt Controle	/	-10,96 (-0,46 tot - 20,49)*	16,56 (2,78 tot 455,19)	2,27(2,02 tot 2,56)	NS
ARB-NSel/ Controle		NS	-	3,22 (1,43 tot 7,66)	-
ARB-Sel Contrôle	/	-	-	NS	-

*Niet-steroidale ARB's (ARB-NSt), niet-selectieve steroidale ARB's (ARB-NSel), selectieve steroidale ARB's (eplerenon-ARB-Sel) en gliflozine (Glifz); niet significant (NS); *: gewogen gemiddeld verschil*

- de significante indirecte vergelijkingen zijn:
 - voor systolische BD: ARB-NSt/ARB-NSel: SMD van -10,37 (met 95% BI van -0,54 tot -20,19)
 - voor hyponatriëmie: ARB-NSt/Glifz: OR 23,81 (met 95% BI 2,04 tot 888,94)
 - voor hyperkaliëmie: ARB-NSt/Glifz: OR 2,73 (met 95% BI 2,12 tot 3,51)
ARA-NSel/Glifz: OR 3,87 (met 95% BI 1,66 tot 9,48)
- rangordeanalyse van de verschillende therapeutische klassen: gliflozines staan op de eerste plaats voor elk van de primaire of secundaire uitkomstmaten (SUCRA-methode) (8).

Besluit van de auteurs

Deze netwerkmeta-analyse vindt een verband tussen het gebruik van gliflozines of niet-steroidale ARB's (als bijkomende behandeling bij een ACE-remmer of sartaan) en een reductie van het renaal samengesteld eindpunt en van ziekenhuisopnames voor hartdecompensatie bij patiënten met type 2-diabetes én nierinsufficiëntie, in vergelijking met placebo of geen behandeling. Gliflozines worden, in vergelijking met niet-steroidale ARB's, geassocieerd met een lager risico van ziekenhuisopname voor hartdecompensatie. Gliflozinegebruik is geassocieerd met een lagere globale mortaliteit.

Financiering van de studie

Geen financiering vermeld.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De methodologie van deze netwerkmeta-analyse wordt nauwgezet beschreven en is statistisch complex. De strategieën voor het zoeken en selecteren van de studies worden in detail weergegeven en volgen de aangepaste PRISMA-aanbevelingen voor netwerkmeta-analyses. De verschillende fasen van het proces werden onafhankelijk van elkaar uitgevoerd door twee onderzoekers. Een derde onderzoeker kwam tussenbeide in geval van onenigheid. We moeten erop wijzen dat de zoekactie beperkt was tot studies in het Engels. De risico's van bias zijn nauwkeurig nagegaan. Er gebeurde een duidelijke beoordeling van de betrouwbaarheid van alle resultaten. De onderzoekers besteedden veel zorg aan het vermijden van duplicatie van gegevens en namen bij twijfel contact op met de auteurs van de oorspronkelijke studies. De 17 bestudeerde modellen zijn fixed-effectsmodellen, met weinig heterogeniteit. Geen van de geanalyseerde netwerken was gesloten. Dat reduceert het niveau van bewijs van de indirecte vergelijkingen, aangezien de inconsistentie niet getest kan worden. Ten slotte is de SUCRA-methode (numerieke rangschikking van de verschillende behandelingen) slechts indicatief, vooral omdat daarmee de variabiliteit niet kan worden beoordeeld (13).

Interpretatie van de resultaten

Het voordeel van netwerkmeta-analyses is vooral de evaluatie van indirect bewijs. Voor de primaire uitkomstmaat gebeurde de indirecte vergelijking tussen twee armen waarbij 4 van de 16 studies betrokken waren (dit wil zeggen 25% van de studies) en 89% van de patiënten (2 studies met betrekking tot finerenon (een niet-steroidale ARB die onlangs in België op de markt is gebracht, één studie met canagliflozine en één studie met dapagliflozine, samen gegroepeerd onder "gliflozines"). De indirecte vergelijking is niet significant verschillend. Voor de secundaire uitkomstmaat 'ziekenhuisopname voor hartdecompensatie' was de indirecte vergelijking (op basis van dezelfde 4 studies) significant in het nadeel van finerenon. Eén sterk argument vermindert ons vertrouwen in het resultaat, met name dat de patiënten in de twee armen zeer verschillend waren: microalbuminurie voor patiënten in de finerenonarm, macroalbuminurie in de gliflozinearm, hetgeen de transferabiliteit, die fundamenteel is voor een indirecte vergelijking, sterk vermindert (14). De rangschikking van de moleculen volgens de geschatte ongewenste effecten in RCT's is altijd risicovol (15,16). De in deze meta-analyse gepubliceerde cijfers worden bijgevolg als louter indicatief beschouwd. Clinici kennen de ongewenste effecten van gliflozines goed: meer amputaties, ketoacidose, genitale infecties (met inbegrip van gangreen van Fournier), orthostatische hypotensie (17). Ongewenste effecten van finerenon en analogen zijn minstens hypotensie, hyperkaliëmie en hyponatriëmie.

Tot slot leidden de selectiecriteria van de RCT's hier tot een lappendeken van netwerken, met meerdere uitkomstmaten, wat de waarde van het bewijsmateriaal nog meer vermindert: de statistische complexiteit zal slechte bronnen nooit beter maken (garbage in, garbage out). Globaal genomen is deze netwerkmeta-analyse geen toonvoorbeeld van evidence-based medicine, maar ze heeft wel de verdienste om de aandacht te vestigen op het concept van aldosteronreceptor-gemedieerde inflammatie en necrose, met name ter hoogte van de nieren, alsook op de nieuwe klasse van niet-steroidale aldosteronreceptorantagonisten (18).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De meest recente update van de richtlijn chronische nierinsufficiëntie werd onlangs gepubliceerd (19); naast gliflozines wordt finerenon toegevoegd als mogelijke behandeling om verergering van de nierinsufficiëntie te voorkomen bij patiënten met type 2-diabetes die reeds worden behandeld met ACE-remmers of sartanen.

Besluit van Minerva

De auteurs van deze netwerkmeta-analyse geven de voorkeur aan gliflozines boven finerenon in de behandeling van nierinsufficiëntie bij patiënten met type 2-diabetes die reeds behandeld worden met ACE-remmers of sartanen. De beperkingen van deze studie laten deze stellingname echter niet toe: het bewijs van werkzaamheid van finerenon heeft betrekking op patiënten met microalbuminurie, terwijl dat van canagliflozine en dapagliflozine betrekking heeft op patiënten met macroalbuminurie. Bij het voorschrijven van deze geneesmiddelen moet men rekening houden met mogelijk ernstige bijwerkingen: hyponatriëmie, hyperkaliëmie, hypotensie in geval van finerenon; meer amputaties, ketoacidose, genitale infecties (met inbegrip van gangreen van Fournier), orthostatische hypotensie in geval van gliflozines.

Referenties

1. Verpooten GA. Zijn ACE-inhibitoren en angiotensine-II-receptorantagonisten nierbeschermend? *Minerva* 2006;5(10):157-9.
2. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005;366:2026-33. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67814-2
3. Vanhaeverbeek M. Spelen SGLT2-inhibitoren (gliflozinen) een rol in de primaire of secundaire preventie van cardiovasculaire of renale gebeurtenissen bij patiënten met type 2-diabetes? *Minerva Duiding* 15/06/2021.
4. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393:31-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X
5. Vanhaeverbeek M. Vertraagt canagliflozine de progressie van bestaand nierlijden bij patiënten met type 2-diabetes? *Minerva Duiding* 15/09/2020.
6. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-306. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744
7. Wens J. Voorkomt empagliflozine nierziekte bij type 2-diabetespatiënten? *Minerva Duiding* 15/12/2016.
8. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323-34. DOI: 10.1056/NEJMoa1515920
9. Lemiengre M. Aldosteron blokkade belangrijk bij linkerhartfalen. *Minerva Duiding* 28/08/2011.
10. Ezekowitz JA, McAlister FA. Aldosterone blockade and left ventricular dysfunction: a systematic review of randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2009;30:469-77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn543
11. Kolkhof P, Bäracker L. 30 Years of the mineralocorticoid receptor: mineralocorticoid receptor antagonists: 60 years of research and development. *J Endocrinol* 2017;234:T125-T140. DOI: 10.1530/JOE-16-0600
12. Yang S, Zhao L, Mi Y, He W. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and aldosterone antagonists, in addition to renin-angiotensin system antagonists, on major adverse kidney outcomes in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2022;24:2159-68. DOI: 10.1111/dom.14801
13. Salanti G, Ades AE, Ioannidis JP. Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial. *J Clin Epidemiol* 2011;64:163-71. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.03.016
14. Rouse B, Chaimani A, Li T. Network meta-analysis: an introduction for clinician. *Intern Emerg Med* 2017;12:103-11. DOI: 10.1007/s11739-016-1583-7
15. Sawchik J, Hamdani J, Vanhaeverbeek M. Randomized clinical trials and observational studies in the assessment of drug safety. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2018;66:217-25. DOI: 10.1016/j.respe.2018.03.133
16. Qureshi R, Mayo-Wilson E, Li T. Harms in systematic reviews Paper 1: An introduction to research on harms. *J Clin Epidemiol* 2022;143:186-96. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2021.10.023
17. Rédaction Prescrire. Effets secondaires des gliflozines. *Rev Prescrire* 2021;41:684-5.
18. Epstein M. Aldosterone and mineralocorticoid receptor signaling as determinants of cardiovascular and renal injury: from Hans Selye to the present. *Am J Nephrol* 2021;52:209-216. DOI: 10.1159/000515622
19. Zhang RM, Persson F, McGill JB, Rossing P. Clinical implications and guidelines for CKD in type 2 diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 2023;38:542-50. DOI: 10.1093/ndt/gfac285