

Werkzaamheid en veiligheid van gliflozinen bij patiënten met type 2-diabetes

Achtergrond

Niettegenstaande er veel hypoglykemiërende middelen beschikbaar zijn, blijft type 2-diabetes complex en moeilijk te behandelen. De gliflozinen (natrium-glucose-cotransporter 2-remmers of SGLT2-remmers) behoren tot de meest recente klasse. In de hier besproken meta-analyse onderzoeken de auteurs hun werkzaamheid en veiligheid en de mogelijke verschillen tussen de verschillende moleculen.

Samenvatting

Duiding

Michel Vanhaeverbeek, service de Médecine Interne-Hôpital Vésale, CHU de Charleroi; membre du Cerhpac (Groupe d'Epistémologie appliquée et de Clinique rationnelle des Hôpitaux publics du Pays de Charleroi)

Referentie

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.

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database (tot 21 mei 2013)
- clinicaltrials.gov, FDA en EMEA voor ongepubliceerde studies.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: gerandomiseerde studies; duur minstens 12 weken; bij patiënten met type 2-diabetes; met vergelijking van een gliflozine met placebo of een hypoglykemiërend middel uit een andere klasse
- exclusiecriteria: patiënten zonder diabetes of met type 1-diabetes
- finale selectie van 25 studies.

Bestudeerde populatie

- 7 524 patiënten in de gliflozinegroep en 3 628 patiënten met een placebo of ander hypoglykemiërend middel
- patiëntkenmerken: gemiddelde leeftijd 56,3 jaar; duur van diabetes gemiddeld 6,1 jaar; HbA1c gemiddeld 8,1% en BMI gemiddeld 31,6 kg/m²
- gemiddelde studieduur: 30 weken.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: effect op HbA1c na 12, 24 en 52 weken versus placebo en versus andere anti-diabetica
- secundaire uitkomstmaten: effect op BMI, nuchtere glykemie, totale cholesterol, LDL- en HDL-cholesterol, triglyceriden, systolische en diastolische bloeddruk; incidentie van hypoglykemieën, urineweginfecties en genitale infecties
- incidentie van ernstige ongewenste effecten (cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct, CVA, acuut coronair syndroom en/of hartfalen, neoplasie, nierinsufficiëntie, breuken en globale mortaliteit)
- intention to treat analyse
- **subgroepanalyses** voor de afzonderlijke gliflozinen en de producten die als vergelijking werden gebruikt
- **meta-regressieanalyse** om de correlatie te exploreren tussen de verschillen in HbA1c over 24 weken en leeftijd, duur van de diabetes, en de aanvangswaarden van HbA1c, nuchtere glykemie en BMI
- evaluatie van de heterogeniteit met de I²-test (na 12 weken) en van **publicatiebias** op basis van een funnel plot volgens de **methode van Begg**.

Klinische vraag

Wat is bij type 2-diabetes de werkzaamheid van de gliflozinen, een nieuwe klasse hypoglykemiërende middelen, op het vlak van HbA1c-controle en wat is hun veiligheidsprofiel?

Resultaten

- primaire uitkomstmaat:
 - ~ gliflozine versus placebo: significante daling van HbA1c na 12, 24 en 52 weken (resp. 0,5%, 0,6% en 0,6%); voor de resultaten van de subgroepanalyse: zie tabel website
 - ~ gliflozine versus actieve producten: geen significant verschil in HbA1c versus metformine (N=5) na 12 en 24 weken; geen significant verschil versus sitagliptine (N=2) na 12 weken, maar wel een significant verschil in het voordeel van canagliflozine (N=1) na 24 en 52 weken; significant verschil versus dapagliflozine na 12 en 24 weken, maar niet meer na 52 weken
 - ~ versus placebo: significante daling van HbA1c (in meta-regressieanalyse) in studies met jongere patiënten en met een kortere duur van de diabetes en hogere aanvangswaarden van BMI, HbA1c en nuchtere glykemie
- secundaire uitkomstmaten:
 - ~ versus placebo: gliflozinen gaan na 12, 24 en 52 weken gepaard met gewichtsvermindering; significant verschil voor nuchtere glykemie (-1,2 mmol/l (-1,0 tot -1,4); p<0,001), hematocriet (1,4% (0,2 tot 2,7%); p<0,05), systolische (-1,2 mm Hg (-1,4 tot -1,0); p<0,001) en diastolische bloeddruk (-1,9 mm Hg (-2,6 tot -1,2); p<0,001), het verschil voor HDL cholesterol (0,1 mmol/l) is statistisch gezien randsignificants
 - ~ geen significant verschil voor hypoglykemieën versus metformine en DDP-4-inhibitoren, maar wel significant minder hypoglykemieën versus een hypoglykemiërend sulfamide (N=1)
- hogere incidentie van urineweginfecties en genitale infecties met gliflozinen in alle studies (resp. OR van 1,23 (95% BI van 1,03 tot 1,47; p=0,02) en 3,9 (95% BI van 3,0 tot 5,07; p<0,001))
- ernstige ongewenste effecten: het aantal geregistreerde gebeurtenissen was te klein om een statistisch significant resultaat te bekomen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat gliflozinen effectief zijn voor de behandeling van type 2-diabetes en een bijkomend gunstig effect hebben op gewicht, bloeddruk en HDL-cholesterol. Met uitzondering van genitale en urineweginfecties die wel frequent voorkomen weliswaar meestal in milde vorm, lijken de gliflozinen goed te verdragen.

Financiering van de studie geen specifieke financiering.

Belangenconflicten van de auteurs één van de 3 auteurs verklaart geen belangenconflicten te hebben; de andere auteurs kregen vergoedingen van verschillende farmaceutische firma's.

Methodologische beschouwingen

Voor de selectie van de studies raadpleegden de auteurs de klassieke databanken. We weten niet of ze ook zochten in abstracts van congressen en referentielijsten van gevonden artikels. Twee van de 3 auteurs selecteerden de artikels. Deze 2 auteurs verklaren ook talrijke belangenconflicten te hebben. De derde auteur kwam tussen bij discordantie. De auteurs gebruikten de Jadad-score voor de evaluatie van de methodologische kwaliteit, maar hielden geen rekening met deze score bij de selectie van de studies. De statistische analyse is correct beschreven, maar de resultaten in de tekst komen niet altijd overeen met de cijfers van de tabellen en de figuren. De nummering van de referenties van de geïncludeerde studies verschilt van figuur tot figuur en correspondeert soms niet met de referentielijst. De geïncludeerde studies zelf geven ook aanleiding tot een aantal problemen. Het grootste deel van deze studies bevat niet 2, maar 3 of meerdere studie-armen, naargelang de dosering van het actieve middel. Eén studie was een non-inferioriteitsstudie die is omgezet naar een superioriteitsstudie, maar alleen na 52 weken. Een andere studie was de uitbreiding van een 24 weken durende studie en excludeerde de patiënten die in de eerste fase slecht reageerden. En nog een andere studie ten slotte was bedoeld om het diuretische effect te evalueren van dapagliflozine.

De auteurs leggen niet uit hoe ze in de meta-analyse tot de resultaten voor de primaire uitkomstmaat kwamen, vertrekkende van studies met zo uiteenlopende protocollen (de auteurs beschikten niet over de individuele gegevens). We kunnen niet nagaan hoeveel patiënten uiteindelijk geïncludeerd waren in de studies. Op basis van de abstracts weten we dat het ging over zeer heterogene patiëntengroepen (zonder voorafgaande behandeling, onvoldoende onder controle met metformine, hypoglykemiërende sulfamiden, insuline...). De evaluatie van publicatiebias gebeurde op basis van een funnel plot met 21 studies die voor de primaire uitkomstmaat resultaten vermeldden na 12 weken. Verschillende studies werden gefinancierd door de farmaceutische industrie, meerdere mede-auteurs zijn werknemer bij deze firma's en sommige publicaties zijn geredigeerd door niet-academische

professionelen¹ die niet tot de auteursgroep behoorden. De belangenconflicten in de studies zijn dus zeer talrijk. De enige test voor heterogeniteit resulteerde in een $I^2=91,5\%$, wat voor de auteurs blijkbaar geen aanleiding was tot bezorgdheid.

Resultaten in perspectief

Vanuit deze kritische, methodologische beschouwingen is er een probleem met de globale geloofwaardigheid van deze publicatie: geen correcte analyse, heterogene patiëntenpopulatie, onduidelijke methode van data-extractie en veel belangenconflicten. De meta-analyse voor de primaire uitkomstmaat is gebaseerd op een analyse van meerdere studie-armen (meerdere verschillende doseringen van het actieve product), waardoor de waarde van deze meta-analyse zeer beperkt is. Ook de subgroep-analyse voor de primaire uitkomstmaat is omwille van dezelfde redenen vrijwel waardeloos. De resultaten van de metaregressie en de analyse van de secundaire uitkomstmaten zijn dus eveneens twijfelachtig. De odds ratio's voor ongewenste effecten zijn louter indicatief. De effecten op lange termijn zijn uiteraard niet evalueerbaar. Het besluit van de auteurs is dus niet gebaseerd op een solide methodologie en alle uitkomstmaten zijn **intermediaire uitkomstmaten** die, in het geval van diabetes en cardiovasculaire aandoeningen, problemen stellen.

De epidemiologie van diabetes is enorm (382 miljoen diabetici in 2013, waarvan 85% met type 2-diabetes²). Iedere nieuwe behandeling moet dus zorgvuldig geëvalueerd worden door de betrokken professionelen. De SGLT2-inhibitoren worden voorgesteld als een nieuwe behandelingsoptie³, met een veelbelovende onderliggende wetenschappelijke geschiedenis⁴. Toch willen we er op wijzen dat de originele molecule (florzine) reeds sinds meer dan 150 jaar wordt gebruikt in laboratoria⁵. Alle studies die tot nu toe gepubliceerd zijn over deze groep moleculen onderzoeken intermediaire criteria. Wat is de logica van deze meta-analyse? Vanwaar het belang om een hypoglykemiërend effect aan te tonen dat al sedert 150 jaar gekend is? Door de diversiteit van de patiënten is de geloofwaardigheid van de betrouwbaarheidsintervallen niet groot. Sinds 40 jaar weten we dat het nuttig is om de gemiddelde glykemie te doen dalen. Een neveneffect van deze strategie is het verminderen of verdwijnen van glycosurie, en een duidelijke verbetering op het vlak van infecties⁶. Nu worden we weer geconfronteerd met moleculen die de glycosurie verhogen. Voor de patiënt (en vooral patiëntes) hangt er een prijskaartje aan vast, namelijk een significante toename van urinaire en genitale infecties. Noch in deze meta-analyse, noch in de abstracts van de studies wordt iets gezegd over asymptomatische bacteriurie bij diabetici, vroeger een wijdverbreid probleem⁷. Om de resultaten van de hier besproken meta-analyse nog beter in perspectief te plaatsen, verwijzen we de lezers naar 2 editoriaalen in Minerva.

In een eerste editoriaal stelden we dat de aanpak voor de behandeling van type 2-diabetes in de literatuur algemeen matig is⁸. In het tweede editoriaal bestempelden we meta-analyses van onvoldoende methodologische kwaliteit als 'pata-analyses', wat duidelijk het geval is voor de hier besproken meta-analyse⁹.

Referenties zie website

Produktnaam
canagliflozine: Invokana®

Besluit van Minerva

Deze meta-analyse van onvoldoende methodologische kwaliteit brengt geen enkele relevante nieuwe boodschap aan voor de behandeling van type 2-diabetes. Deze kritische bespreking laat toe om de relevantie van het voorschrijven van moleculen zoals gliflozinen, in vraag te stellen. De verhouding tussen de baten (niet aangetoond) en de risico's (duidelijk op korte termijn en onzeker op lange termijn) is voor Minerva niet gunstig.

Voor de praktijk

Voor zorgverstrekkers maken gliflozinen het plaatje van de beschikbare antidiabetica voor de behandeling van type 2-diabetes alleen maar complexer. De jury van de Belgische consensusvergadering (2012) over de medicamenteuze behandeling van type 2-diabetes besluit dat men best zo weinig mogelijk afwijkt van de as metformine - hypoglykemiërend sulfamide - insuline, behalve onder specifieke voorwaarden¹⁰. De komst van de gliflozinen verandert niets aan dit besluit, dat overigens ook zeer goed geargumenteed is door Prescrire¹¹. Prescrire neemt trouwens de levensverwachting mee in zijn argumentatie, wat vrij zelden gebeurt, maar toch uiterst belangrijk is voor een aandoening zoals type 2-diabetes. Op basis van de huidige beschikbare evidentie zien we geen valide argumenten om een gliflozine voor te schrijven. In België is alleen canagliflozine op de markt en dat is slechts onder bepaalde voorwaarden terugbetaald.