

University of Groningen

Rol van metformine bij diabetesbehandeling--valt metformine van zijn voetstuk?

van Dijk, P.R. ; Landman, Gijs; Bilo, Henk

Published in:
 Nederlands tijdschrift voor geneeskunde

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
 Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
 2012

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

van Dijk, P. R., Landman, G. W. D., & Bilo, H. J. G. (2012). Rol van metformine bij diabetesbehandeling--valt metformine van zijn voetstuk? Nederlands tijdschrift voor geneeskunde, 156(43), [A5297].

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

TER DISCUSSIE

Rol van metformine bij diabetesbehandeling

VALT METFORMINE VAN ZIJN VOETSTUK?

Peter R. van Dijk, Gijs W.D. Landman en Henk J.G. Bilo

In de huidige NGH-standaard 'Diabetes mellitus type 2' is metformine de eerste medicamenteuze stap in de behandeling van diabetes mellitus type 2.¹ Bij onvolgende resultaten bestaan de vervolgstappen uit het toevoegen van een sulfonyleureumderivaat en, uiteindelijk, het starten van behandeling met insuline.

Een tweetal recente meta-analyses trekken de gunstige effecten van metformine als mono- en combinatietherapie op harde uitkomstmaten in twijfel. Achtereenvolgens zullen we deze analyses kort bespreken en in het licht van andere bekende literatuur plaatsen, om zodoende de vraag te beantwoorden: is het tijd om de visie op metformine als behandeling van eerste keus te veranderen?

VRAAGTEKENS BIJ EFFECTIVITEIT METFORMINE IN 2 META-ANALYSES

In april 2012 verscheen de eerste meta-analyse naar de effecten van het toevoegen van metformine aan insuline-therapie vergeleken met insulinemonotherapie bij diabetes mellitus type 2.² In deze analyse bij 2117 patiënten gaf combinatietherapie een significante reductie van de gewichtstoename, de HbA_{1c}-waarde en de insulinedosering, maar had deze geen significant effect op het optreden van macrovasculaire complicaties (relatief risico (RR): 0,98; 95%-BI: 0,79-1,22), de cardiovasculaire sterfte (RR: 1,70; 95%-BI: 0,35-8,3) en totale sterfte (RR: 1,30;

95%-BI: 0,57-2,99) vergeleken met insulinemonotherapie. De auteurs van de tweede meta-analyse poogden alle beschikbare studies naar metformine als mono- of duo-therapie te bundelen.³ De analyse van 13 geïncludeerde studies, met ruim 9000 patiënten, liet wederom geen gunstig effect zien van metformine op de uitkomstmaten cardiovasculaire sterfte (RR: 1,05; 95%-BI: 0,67-1,64) en totale sterfte (RR: 0,99; 95%-BI: 0,75-1,33). Ook de waarden van secundaire uitkomstmaten, bestaande uit verschillende macrovasculaire complicaties, waren niet-significant verschillend.

KANTTEKENINGEN BIJ DEZE META-ANALYSES

Hoewel deze bevindingen op het eerste gezicht opmerkelijk lijken, is dit bij nadere bestudering van de geïncludeerde studies niet het geval. Uit eerdere studies is namelijk bekend dat minimaal 5, en waarschijnlijk meer dan 8 jaar intensieve therapie nodig is om de effecten van een verbeterde glykemische regulatie op harde uitkomstmaten zichtbaar te maken.^{4,5} In onze ogen schieten de meeste van de geïncludeerde studies in beide meta-analyses op dit punt tekort.

Van de 17 studies die zijn geïncludeerd in de eerste meta-analyse van cardiovasculaire sterfte hebben er namelijk slechts 2 een duur van langer dan 12 maanden. De follow-upduur van deze 2 studies waren respectievelijk 2 en 4,3 jaar. In de studie met een follow-upduur van 2 jaar leverde toevoeging van metformine aan insulinebehandeling een verlaging van de HbA_{1c}-waarde op (-0,60%; SD: 0,10; $p < 0,001$) vergeleken met insulinebehandeling in combinatie met placebo.⁶ Uit de 4,3 jaar durende Nederlandse 'Hyperinsulinemia: the Outcome of its Metabolic Effects' (HOME)-trial, bleek dat de combinatietherapie van insuline en metformine een gunstig effect heeft op lichaamsgewicht en betere glucoseregulatie met lagere insulinebehoefte en een lagere kans op macrovasculaire gebeurtenissen tot gevolg heeft.⁷ Er was echter geen duidelijke invloed op de primaire uitkomstmaten van micro- en macrovasculaire gebeurtenissen en sterfte.

Ook bij de tweede meta-analyse speelt het probleem van de beperkte follow-upduur: deze is bij 5 van de 13 geïncludeerde studies korter dan 12 maanden. Bovendien loopt de follow-upduur tussen de geïncludeerde studies sterk uiteen, waardoor het maken van een vergelijking

Isala klinieken, Diabetes Centrum, Zwolle.

Drs. P.R. van Dijk en dr. G.W.D. Landman, arts-onderzoekers; prof.dr. H.J.G. Bilo, internist (tevens: Isala klinieken, afd. Interne Geneeskunde, Zwolle en Universitair Medisch Centrum Groningen, afd. Interne Geneeskunde, Groningen).

Contactpersoon: drs. P.R. van Dijk
(p.r.van.dijk@isala.nl).

lastig is. Bij de tweede meta-analyse kunnen we daarnaast nog enkele kanttekeningen plaatsen. Allereerst maken de auteurs bij de berekening van de wegingsfactor van de bijdrage van iedere afzonderlijke studie aan de uiteindelijke meta-analyse gebruik van het aantal sterfgevallen. Hierin wordt, opvallenderwijs, de omvang van de studiepopulatie van iedere studie niet meegenomen. Een tweede kritische noot plaatsen we bij het includeren van 2 veiligheidsstudies naar metformine met een follow-upduur van 1 en 4 jaar, waarvan 1 studie bovendien patiënten bevat met contra-indicaties voor metformine-behandeling. Door het specifieke karakter van dergelijke studies is overrapportage van het daadwerkelijke aantal 'events' dat optreedt bij metforminegebruikers een reële mogelijkheid. Zeker gezien het feit dat deze beide studies, wat betreft het aantal sterfgevallen, voor 45,2% bijdragen aan de totale sterfte zoals gerapporteerd in de meta-analyse.

WELK BEWIJS IS ER WEL VOOR METFORMINE?

De bewijsvoering voor de klinische effectiviteit van metformine bij diabetes mellitus type 2 is grotendeels gebouwd op de 'United Kingdom Prospective Diabetes Study' (UKPDS).⁵ In deze studie gaf gebruik van metformine, vergeleken met een dieet, na een mediane behandelperiode van 10,7 jaar een afname van 36% op de kans op totale sterfte bij patiënten met recent gediagnosticeerde diabetes mellitus type 2 en overgewicht. Deze gunstige effecten konden ruim 8 jaar na het einde van de studie nog steeds bij patiënten die initieel met metformine werden behandeld worden aangetoond met een reductie van totale sterfte (risicoreductie van 27%).⁸ Dit wordt ook wel het 'legacy effect' genoemd. Aanvullende meta- en Cochrane-analyses – de meest recente verschenen in 2009 – bevestigen de positieve resultaten van metformine als monotherapie in vergelijking met andere orale middelen; op de harde uitkomstmaten werd echter niet altijd significantie gehaald.^{9,10}

De aanwezige, gunstige invloed van combinatietherapie van metformine en insuline op het lichaamsgewicht, de glucoseregulatie met daarbij minder insulinebehoefte en een lagere kans op macrovasculaire gebeurtenissen is reeds bekend uit een Cochrane-analyse en onder andere uit de eerder genoemde HOME-trial.^{7,11}

BELEID HERZIEN?

Het vinden van een 95%-betrouwbaarheidsinterval in de schatting van sterfte rond de waarde 1 geeft volgens de auteurs van de hierboven besproken meta-analyses aan dat de mogelijkheid van het ontbreken, en mogelijk zelfs van een negatief effect van metformine op de sterfte, niet uitgesloten is. In onze ogen verliest deze redenering in het licht van de hierboven genoemde bezwaren aan

bewijskracht. Desalniettemin dient metformine, zoals ieder geneesmiddel, doorlopend beoordeeld te worden op effectiviteit, zeker wat betreft mortaliteit. Vanuit dat perspectief bezien is het van belang om op te merken dat in de grote en langdurige 'landmark trials' en in aanvullende Cochrane-meta-analyses het gunstige effect van metformine op mortaliteit niet onomstotelijk is bewezen. Er valt voor metformine in dat opzicht nog aan bewijskracht te winnen.

Wij pleiten er dan ook voor dat de effectiviteit van metformine, zeker wat betreft harde uitkomstmaten, verder wordt gedestilleerd uit grotere – tegenwoordig vaak observationele – studies in plaats van nog een meta-analyse van de bekende literatuur. Dergelijke meta-analyses zijn helaas eerder een variatie op een thema dan een daadwerkelijke toevoeging aan de bestaande literatuur. Ook is het van belang dat in de toekomstige studies die wij voor ogen hebben, de uitkomsten niet alleen worden afgezet tegen de omstandigheden zoals die werden gehanteerd tijdens de eerdere 'landmark trials', bijvoorbeeld de UKPDS die in 1998 is gepubliceerd, maar ook tegen de spelregels die in het huidige diabeteslandschap gelden (combinaties met andere medicamenten, diabetesduur, bereikte HbA_{1c}-waarde en dergelijke).

Wij pleiten er bovendien voor dat er in de discussie rond metformine ook aandacht is voor de 'zachte' uitkomstmaten, zeker zolang er naar de kortetermijneffecten van metformine gekeken wordt. In dat opzicht is er veel voor de gedachte te zeggen dat het streven naar minder insulinegebruik, een betere glucoseregulatie en minder gewichtstoename bij toevoeging van metformine aan insulinebehandeling op zichzelf al een goede reden voor het starten van metforminebehandeling is.

CONCLUSIE

Al met al dient de vraag, of het tijd is onze zienswijze op metformine in de behandeling van diabetes mellitus type 2 te herzien, op dit moment negatief te worden beantwoord; er is voldoende bewijs om metformine als eerste stap in de medicamenteuze behandeling te handhaven én te continueren bij insuliner therapie bij patiënten met diabetes mellitus type 2.

Dr. S.T. (Bas) Houweling, huisarts, gaf commentaar op dit manuscript.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 16 augustus 2012

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2012;156:A5297

 Meer op www.ntvg.nl/opinie

LITERATUUR

- 1 NHG-standaard 'Diabetes mellitus type 2'. Nederlands Huisartsen Genootschap; 2006. link
- 2 Hemmingsen B, Christensen LL, Wetterslev J, et al. Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. *BMJ*. 2012;344:e1771.
- 3 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 Medline. doi:10.1371/journal.pmed.1001204
- 4 Nathan DM, Cleary PA, Backlund J-YC, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353:2643-53 Medline. doi:10.1056/NEJMoa052187
- 5 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352:854-65 Medline. doi:10.1016/S0140-6736(98)07037-8
- 6 Gram J, Henriksen JE, Grodum E, et al. Pharmacological treatment of the pathogenetic defects in type 2 diabetes: the randomized multicenter South Danish Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2011;34:27-33 Medline. doi:10.2337/dc10-0531
- 7 Kooy A, de Jager J, Lehert P, et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2009;169:616-25.
- 8 Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577-89.
- 9 Selvin E, Bolen S, Yeh H-C, Wiley C, Wilson LM, Marinopoulos SS, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2008;168:2070-80.
- 10 Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo Segura M, Roqué i Figuls M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. In: *The Cochrane Collaboration, Saenz A Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2005. Epub 21 January 2009. <http://summaries.cochrane.org/CD002966/metformin-monotherapy-for-type-2-diabetes-mellitus>
- 11 Goudswaard AN, Furlong NJ, Valk GD, Stolk RP, Rutten GE. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus - The Cochrane Library - Goudswaard - Wiley Online Library. Epub 21 January 2009. DOI: 10.1002/14651858.CD003418.pub2 <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003418.pub2/abstract>