

KORT NIEUWS

EEN META-ANALYSE KAN GEEN VERBAND AANTONEN TUSSEN HET GEBRUIK VAN HYPOGLYKEMIËRENDE SULFAMIDEN EN DE TOTALE EN CARDIOVASCULAIRE MORTALITEIT¹

Hypoglykemiërende sulfamiden maken sinds vele jaren deel uit van het therapeutisch arsenaal bij type 2-diabetes.

Glibenclamide is momenteel het enige hypoglykemiërende sulfamide waarmee winst werd aangetoond op microvasculaire complicaties (UKPDS), maar deze gegevens zijn zwak onderbouwd².

De gebruiksveiligheid van de sulfamiden van de tweede generatie is bekend en erkend. Zij worden in talrijke aanbevelingen als tweedelijnsbehandeling naar voren geschoven, als de behandeling met metformine faalt (of gecontra-indiceerd is).

Naast (dosisafhankelijke) hypoglykemie, het belangrijkste ongewenste effect van de hypoglykemiërende sulfamiden, is hun cardiovasculaire veiligheid al verschillende jaren onderwerp van discussie.

Eenzijds verdubbelt ernstige hypoglykemie het risico op cardiovasculaire aandoeningen³.

Anderzijds is er regelmatig sprake van een verhoogd mortaliteitsrisico door de associatie van metformine en een hypoglykemiërend sulfamide.

In de UKPDS 34-studie⁴ was de diabetesgerelateerde mortaliteit immers hoger in de groep behandeld met de associatie hypoglykemiërend sulfamide + metformine dan in de groep die alleen hypoglykemiërende sulfamiden kreeg. Het belang van deze vaststelling is echter niet duidelijk en het risico werd niet door andere gegevens bevestigd (5 jaar follow-up van de UKPDS-studie⁵ en 2 observationele studies^{6, 7}).

Een onlangs gepubliceerde meta-analyse van RCT's heeft het verband bestudeerd tussen het gebruik van hypoglykemiërende sulfamiden en de cardiovasculaire en totale mortaliteit¹.

Om voor inclusie in aanmerking te komen, dienden de studies RCT's te zijn over een minimumperiode van 52 weken, die sulfamiden van de tweede en derde generatie bestudeerden bij type 2-diabetespatiënten, met rapportering van de gegevens over totale of cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct en/of beroerte. Zevenenveertig studies (n = 37.650) werden geanalyseerd. Er was geen verband tussen de sulfamiden en totale mortaliteit (OR = 1,12 met BI 95% van 0,96 tot 1,30; 37 studies en 34.723 patiënten) noch met de cardiovasculaire mortaliteit (OR = 1,12 met BI 95% van 0,87 tot 1,42; 18 studies en 17.966 patiënten), het primaire eindpunt van deze meta-analyse, noch met een verhoogd risico op myocardinfarct (OR = 0,92 met BI 95% van 0,76 tot 1,12) of beroerte (OR = 1,16 met BI 95% van 0,81 tot 1,66).

De studie bestudeerde eveneens het eventuele verband voor de sulfamiden als bijkomende behandeling bij metformine. Ook hier stelt ze geen verhoogd risico vast met de associatie metformine/sulfamide ten opzichte van de associatie metformine/andere behandeling, noch voor de totale mortaliteit (OR = 1,26 met BI 95% van 0,94 tot 1,68; 15 RCT's en 19.039 patiënten), noch voor de cardiovasculaire mortaliteit (OR = 1,40 met BI 95% van 0,61 tot 3,22; 6 RCT's en 9.538 patiënten).

De auteurs gebruikten de “trial sequential analysis” methode om er zeker van te zijn dat de staalgrootte voldoende bewijskracht zou hebben om de resultaten te ondersteunen. Concreet is de optimale omvang die deze techniek vereist bereikt voor de analyses over de totale mortaliteit, maar niet voor de cardiovasculaire mortaliteit, waar de optimale staalgrootte 21.593 is en het verkregen staal slechts 17.966.

De gegevens blijven dus globaal geruststellend wat betreft het gebruik van de sulfamiden van de tweede of de derde generatie in associatie met metformine bij patiënten met type 2-diabetes.

Referenties

1. Varvaki Rados, D., et al., *The Association between Sulfonylurea Use and All-Cause and Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis of Randomized Clinical Trials*. PLoS Med, 2016. **13**(4): p. e1001992.
2. Rédaction Prescrire, *Traitement du diabète de type 2. Deuxième partie : choisir un hypoglycémiant après la metformine : dans l'incertitude, selon les effets indésirables*. Revue Prescrire, 2014. **14**(374): p. 915-23.
3. Goto, A., et al., *Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis*. BMJ, 2013. **347**: p. f4533.
4. UK Prospective Diabetes Study Group, *Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)*. Lancet, 1998. **352**(9131): p. 854-65.
5. Davis, T.M., S. Colagiuri, and S. United Kingdom Prospective Diabetes, *The continuing legacy of the United Kingdom Prospective Diabetes Study*. Med J Aust, 2004. **180**(3): p. 104-5.

6. Sillars, B., et al., *Sulphonylurea-metformin combination therapy, cardiovascular disease and all-cause mortality: the Fremantle Diabetes Study*. *Diabetes Obes Metab*, 2010. **12**(9): p. 757-65.
7. Roumie, C.L., et al., *Association between intensification of metformin treatment with insulin vs. sulphonylureas and cardiovascular events and all-cause mortality among patients with diabetes*. *JAMA*, 2014. **311**(22): p. 2288-96.