

Hypolipemiërende middelen: verschil in effectiviteit tussen patiënten met of zonder diabetes?

Costa J, Borges M, David C, Vaz Carneiro A. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2006;332:1115-24.

Duiding: P. Chevalier, M. van Driel

SAMENVATTING

Klinische vraag

Is de effectiviteit van hypolipemiërende middelen voor primaire of secundaire cardiovasculaire preventie verschillend voor patiënten met of zonder diabetes?

Achtergrond

Diabetici hebben een hoog cardiovasculair risico: voor diabetici zonder voorgeschiedenis van myocardinfarct is het risico vergelijkbaar met niet-diabetici die reeds een myocardinfarct doormaakten¹. Ongeveer de helft van de overlijdens binnen tien jaar na de diagnosestelling van diabetes is gerelateerd aan een cardiovasculaire aandoening. Richtlijnen bevelen aan om alle diabetici met een hypolipemiërend middel te behandelen². Dit is echter gebaseerd op de resultaten van subgroep-analyses en op studies en meta-analyses met methodologische tekortkomingen.

Methode

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

MEDLINE (1966 tot 2004), EMBASE (1980 tot 2004), Cochrane Library en literatuurlijsten van geïdentificeerde artikels. De zoektocht was beperkt tot publicaties in het Engels.

Geselecteerde studies

Gepubliceerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde studies. Selectiecriteria: minstens 500 diabetici en evenveel niet-diabetici, die omwille van primaire of secundaire preventie werden behandeld met een hypolipemiërend middel (hoofdzakelijk statine, maar ook gemfibrozil); resultaten voor elke groep afzonderlijk vermeld; follow-up gedurende minstens drie jaar; cardiovasculaire eindpunten vermeld. Van 581 geïdentificeerde publicaties voldeden er twaalf aan de vastgelegde criteria. De methodologische kwaliteit van de studies is door twee auteurs afzonderlijk geëvalueerd.

Bestudeerde populatie

Zes studies vermeldden gegevens over primaire preventie en acht over secundaire preventie. De gemiddelde leeftijd van de patiënten varieerde van 47 tot 66 jaar en 0 tot 52% was vrouw. Het percentage diabetici varieerde van 2,3 tot 35%. Bij 10 838 diabetici en 30 920 niet-diabetici ging het om primaire preven-

tie en bij 5 441 diabetici en 33 626 niet-diabetici om secundaire preventie.

Uitkomstmeting

De gepoolde effectiviteit werd geschat op basis van een samengesteld primair eindpunt van majeure coronaire gebeurtenissen: overlijden door coronaire oorzaak, incidentie van niet-fataal myocardinfarct of cardiale revascularisatie. De secundaire uitkomstmaten waren: overlijden door coronaire oorzaak of optreden van niet-fataal myocardinfarct, coronaire revascularisatie, CVA en verandering van de lipidenconcentratie in het bloed (totaal cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceriden). Primaire en secundaire preventie werden afzonderlijk geëvalueerd.

Resultaten

De incidentie van majeure coronaire gebeurtenissen was hoger bij diabetici dan bij niet-diabetici, zowel in de placebogroep als in de groep met hypolipemiërende behandeling en zowel voor primaire als voor secundaire preventie. De resultaten per subgroep zijn weergegeven in de tabel (p. 20). In primaire preventie was het verschil tussen diabetici en niet-diabetici voor majeure coronaire gebeurtenissen niet significant. In secundaire preventie was er een verschil in het voordeel van diabetici voor de volgende secundaire uitkomsten: coronaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct, revascularisatieprocedure en CVA. De daling van de lipidenwaarden was vergelijkbaar bij diabetici en niet-diabetici. De daling veroorzaakt door gemfibrozil was echter kleiner dan met statines.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat er sterke evidentie is dat een hypolipemiërende behandeling, in het bijzonder statines, het cardiovasculaire risico significant doet dalen bij zowel bij diabetici als bij niet-diabetici. Het voordeel is groter voor diabetici, zowel in primaire als in secundaire preventie. De drempelwaarde waarboven men tot behandeling overgaat, en de lipidenstreefwaarden moeten nog bepaald worden, vooral in primaire preventie.

Financiering

Academische sponsoring zonder externe financiering

Belangenvermenging

Geen belangenvermenging aangegeven



Tabel: Relatieve risicoreductie (RRR) en absolute risicoreductie (ARR) van een majeure coronaire gebeurtenis in primaire of secundaire preventie bij diabetici en niet-diabetici.

Preventie	Diabetes	RRR			ARR		
		%	95% BI	p-waarde	%	95% BI	p-waarde
Primaire	ja	21	11 tot 30	<0,0001	-0,02	-0,04 tot -0,00	0,1
	neen	23	12 tot 33	0,0003	-0,02	-0,02 tot -0,01	<0,00001
Secundaire	ja	21	10 tot 31	0,0005	-0,07	-0,11 tot -0,03	0,0003
	neen	23	19 tot 26	<0,00001	-0,05	-0,06 tot -0,04	<0,00001

BESPREKING

Methodologische beschouwingen

Deze meta-analyse is correct uitgevoerd. We weten echter niet waarom men minstens 500 patiënten per studie-arm includeert en evenmin waarom men zich beperkt tot Engelstalige publicaties. De auteurs zien hun meta-analyse als een 'verbeterde versie' van de eerdere meta-analyse van Vijan et al. over het effect van hypolipemiërende behandeling bij diabetici². Deze meta-analyse is gebaseerd op de gepubliceerde data van primaire en secundaire preventie bij subgroepen met diabetes mellitus type 2. Beide meta-analyses stellen heterogeniteit vast bij de studies over secundaire preventie en poolen deze data, zoals het hoort, met een random effects model. De conclusies zijn dan ook dezelfde: diabetici hebben baat bij een hypolipemiërende behandeling. Maar hier wringt nu juist het schoentje! Beide auteurs baseren hun conclusie op de relatieve risicoreductie voor cardiovasculaire uitkomsten. Als we echter goed lezen, zien we dat de absolute risicoreducties in de meta-analyse van Costa et al. niet significant verschillend zijn bij pooling van primaire preventiestudies. Dit in tegenstelling tot de meta-analyse van Vijan et al. die zelfs een NNT berekent. Een verschillende definitie van het eindpunt is mogelijk de oorzaak van deze discrepantie. De publicatie van Vijan et al. is echter zeer vaag over de inhoud van het samengestelde eindpunt. Het lijkt erop dat zij de eindpunten uit de studies overnemen, terwijl deze niet altijd op dezelfde manier zijn gedefinieerd. Zo creëert de manier van werken in wetenschappelijk onderzoek, namelijk dat iedereen het net weer even iets anders doet, gelegenheid tot manipulatie.

Misleidend abstract

Gemanipuleerd voelen we ons zeker als we het abstract lezen: men zwijgt in alle talen over het feit dat er geen significante absolute risicoreductie is gevonden voor diabetici in primaire preventie³. Deze absolute risicoreductie is nu juist een gegeven dat ons helpt om de klinische relevantie van het gevonden effect in te schatten. We kunnen het uitgangrisico van de populatie afleiden uit het risico van een cardiovasculair incident in de placebogroep. In de meta-analyse van Costa et al. bedraagt dit risico in primaire preventiestudies 8% voor niet-diabetici. Door behandeling met een statine (of gemfibrozil) kan dit risico met 2% worden verlaagd

tot 6%. Voor diabetici is het uitgangrisico een beetje hoger, namelijk 10%. Ook hier zou het met 2% verminderen, maar dit verschil is niet statistisch significant, zodat geen conclusies mogelijk zijn. We begrijpen niet waarom de auteurs voor het vermijden van een ernstige cardiovasculaire gebeurtenis een NNT berekenen die niet overeenkomt met de absolute risicoverschillen in de tekst van hun artikel. Het is jammer dat de redactie van de BMJ, die zich al eerder aansloot bij een pleidooi van hoofdredacteuren van grote tijdschriften om een objectieve rapportering van studies te bewaken⁴, hier toelaat dat in het abstract een conclusie verschijnt die niet gebaseerd is op duidelijke evidentie. Het abstract is niet alleen het meest gelezen stuk van een artikel, vaak is dit ook het enige wat men leest over een studie of de enige informatie die beschikbaar is. Het wijst er op hoe voorzichtig we hiermee moeten zijn.

Ongewenste effecten

De geïncludeerde studies gebruiken verschillende statines en gemfibrozil. Gemfibrozil is niet meer verkrijgbaar in België en de statines worden beschouwd als 'veilige geneesmiddelen'. Ongewenste effecten op de spieren zijn echter niet zeldzaam: een CPK-stijging bij 3 tot 5% van de patiënten met een tienvoudige stijging bij 0,1 tot 0,5%⁵. Waarschijnlijk wordt dit risico nog onderschat⁶. Deze spieraandoening kan, wanneer ze ernstig is (rhabdomyolyse), leiden tot nierinsufficiëntie. Het risico is groter voor bepaalde statines: cerivastatine (teruggetrokken van de Belgische markt), en rosuvastatine⁷ vooral in associatie met andere geneesmiddelen (fibraten en voor enkele statines, behalve pravastatine: erythromycine, clarithromycine, ketocanazol, itraconazol, ciclosporine en verapamil, omwille van interacties op niveau van cytochroom CYP3A4). Talrijke andere ongewenste effecten zijn vermeld in de bijsluiter of gerapporteerd in farmacovigilantie: interstitiële longziekten, dermatosen, ...⁸.

Andere behandelingen

Recente richtlijnen bevelen aan om bij diabetici een hypolipemiërende behandeling alleen te starten wanneer naast diabetes het cardiovasculaire risico is verhoogd^{9,10}. Aangezien de SCORE-tabellen niet geschikt zijn voor diabetici, zijn hiervoor andere evaluatietabellen beschikbaar^{11,12}. Simvastatine en atorvastatine zijn de best bestudeerde statines voor diabetici (vooral de

CARDS- en de HPS-studie)¹⁰. In een recente studie met 10 mg atorvastatine was er op gebied van cardio-

vasculaire preventie geen verschil tussen diabetici met en zonder andere cardiovasculaire risicofactoren¹³.

BESLUIT



De auteurs van deze meta-analyse besluiten dat een hypolipemiërende behandeling, in het bijzonder statines, het cardiovasculaire risico significant doet dalen zowel bij diabetici als bij niet-diabetici. Het voordeel is groter bij type 2-diabetici. In secundaire preventie is de indicatie voor een hypo-lipemiërende behandeling bij zowel diabetici als niet-diabetici voldoende onderbouwd. In primaire preventie echter is het absolute risicoverschil niet statistisch significant en hangt de winst af van het cardiovasculaire risico van de patiënt. Op basis van deze meta-analyse zijn er dus geen argumenten om aan te nemen dat er in primaire preventie voor diabetici en niet-diabetici een verschil zou zijn in doeltreffendheid van een hypolipemiërende behandeling. Bij het voorschrijven van een statine moet men rekening houden met het risico van potentieel ernstige ongewenste effecten.

Literatuur

- Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
- Vijan S, Hayward RA; American College of Physicians. Pharmacologic lipid-lowering therapy in type 2 diabetes mellitus: background paper for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2004;140:650-8.
- van Driel M, Chevalier P. Lipid lowering drugs in diabetes. Abstract was misleading [letter]. *BMJ* 2006;332:1272.
- Davidoff F, DeAngelis CD, Drazen JM, et al. Sponsorship, authorship, and accountability. *Lancet* 2001;358:854-6.
- Effets indésirables musculaires des statines. *Rev Prescr* 2003;23:509-14.
- McGuire T, Moses G. 'Statins' and muscle symptoms. *Aust Prescr* 2005;28:102.
- Rosuvastatine: risque rénal et rhabdomyolyses. *Rev Prescr* 2006;26:504-5.
- Statines: pneumopathie interstitielle, dermatoses et, peut-être, troubles de l'érection. *Rev Prescr* 2005;25:672.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Statins for the prevention of cardiovascular events. Technology Appraisal 94. NICE 2006. www.nice.org.uk/guidance/TA94/guidance/pdf/English
- Atorvastatine, simvastatine, dans l'hypercholestérolémie de type III: préférer la simvastatine, mieux évaluée cliniquement par ailleurs. *Rev Prescr* 2005;25:92.
- www.dtu.ox.ac.uk
- Donnan PT, Donnelly L, New JP, Morris AD. Derivation and validation of a prediction score for major coronary heart disease events in a U.K. type 2 diabetic population. *Diabetes Care* 2006;29:1231-6.
- Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006;29:1478-85.

Insuline glargine of rosiglitazon toevoegen als combinatietherapie faalt bij type 2-diabetici?

Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P, et al. Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulfonylurea plus metformin in insulin-naïve patients. *Diabetes Care* 2006; 29:554-9.

Duiding: F. Nobels

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat zijn bij patiënten met diabetes mellitus type 2 de doeltreffendheid en de veiligheid van insuline glargine versus rosiglitazon toegevoegd aan een falende combinatietherapie van een hypoglykemiërend sulfamide en metformine?

Achtergrond

Wanneer de glykemie niet meer onder controle is met de combinatie van metformine en een hypoglykemië-

rend sulfamide is toevoegen van een dagelijkse injectie met een langwerkend insuline de volgende stap^{1,2}. Sinds de introductie van de glitazonen is het echter ook mogelijk om de orale therapie voort te zetten.

Bestudeerde populatie

In 42 centra in de Verenigde Staten rekruteerde men personen >18 jaar met type 2-diabetes, die onvoldoende onder controle was (HbA_{1c} 7,5 tot 11%) met een combinatietherapie van metformine (≥1 gram) en een

