

Metformine bij insulinetherapie blijft zinvol

W

INLEIDING

Wereldwijd bevelen richtlijnen aan om bij patiënten met diabetes type 2 metformine te continueren wanneer met insulinetherapie wordt gestart. De combinatie geeft betere metabole waarden, zoals een lager HbA_{1c} en een lager lichaamsgewicht. Daarnaast zou deze de (cardiovasculaire) mortaliteit verlagen. Over dit laatste effect bestaat, volgens de auteurs van deze review, controversie door resultaten die variëren van een afname tot een toename van de mortaliteit. Dit was aanleiding voor het uitvoeren van een Cochrane-review en meta-analyse.¹ Hierin wilden zij de voor- en nadelen van het doorgaan met of toevoegen van metformine aan insuline ten opzichte van alleen insuline in kaart brengen.

ONDERZOEK

Design De auteurs zochten naar artikelen in de Cochrane Library, Medline, EMBASE en nog drie andere databases (tot maart 2011). Twee reviewers screenden de titels en abstracts onafhankelijk van elkaar. Zij includeerden gerandomiseerde klinische trials, met een interventieperiode van minstens 12 weken, die metformine en insuline vergeleken met alleen insuline (met of zonder placebo) bij volwassen patiënten met diabetes type 2. Twee reviewers extraheerden data en bepaalden het risico op bias aan de hand van de volgende items: randomisatieprocedure, blinding van toewijzing, van onderzoekers, van deelnemers en van uitkomstbeoordelaars, incomplete uitkomstgegevens, selectieve uitkomstrapportage en andere bronnen van bias.

Methode van analyse De primaire uitkomstmaten waren mortaliteit (alle oorzaken) en cardiovasculaire mortaliteit. De secundaire uitkomstmaten waren macro- en microvasculaire aandoeningen, bijwerkingen, kanker, kwaliteit van leven, kosten, insulinedosis, glykemische controle, gewicht en bloeddruk. Pooling gebeurde met een 'random-effect' model en een 'fixed-effect' model. De heterogeniteit tussen de onderzoeken werd onderzocht met I^2 , waarbij > 50% als substantiële heterogeniteit werd beschouwd. De auteurs deden verschillende subgroepanalyses op basis van: risico op bias, onderzoeksdesign, metformine- of insulinegebruik voor de trial, insulinerégime, body mass index, interventieduur en publicatiestatus. Ten slotte deden ze een trial-sequentieanalyse om te beoordelen of er voldoende trials waren geïncludeerd om betrouwbare effecten te meten.

Resultaten Van de 26 geïncludeerde trials bevatten er 23 voldoende gegevens voor de meta-analyse ($n = 2117$). De dagelijks gebruikte metforminedoseringen varieerden van 1000 tot 2550 mg. Insulinerégimes verschilden tussen de trials en in sommige trials ook tussen de interventiegroepen. Geen enkele trial had een laag risico op bias.

De auteurs vonden geen significant verschil van (cardiovasculaire) mortaliteit tussen metformine gecombineerd met in-

suline en insuline alleen. Uit de sequentieanalyse bleken meer trials nodig te zijn dan in dit review aanwezig om betrouwbare conclusies te kunnen trekken. Er was ook geen verschil aantoonbaar in het aantal macro- en microvasculaire aandoeningen tussen beide groepen. In het 'fixed-effect' model, echter niet in het 'random-effect' model, kwamen ernstige hypo's vaker voor bij de combinatie met metformine. Voor milde hypo's, bijwerkingen en kwaliteit van leven werd geen verschil tussen beide groepen gevonden. De benodigde insulinedosering was significant minder in combinatie met metformine, zeker bij de patiënten met een BMI hoger dan 30. Bovendien nam het HbA_{1c}, BMI en gewicht significant meer af met metformine en insuline dan met insuline alleen.

Conclusie Op basis van beperkte onderzoeksgegevens is er geen bewijs gevonden dat de combinatie van metformine en insuline een meerwaarde heeft boven alleen insuline voor het terugdringen van (cardiovasculaire) mortaliteit bij patiënten met diabetes type 2.

INTERPRETATIE

De auteurs van dit review zijn wat terughoudend in het aanbevelen van het continueren van metformine zodra insuline wordt gestart. Hun argumenten komen voort uit, door deze review bevestigde, onduidelijkheid over het effect op het harde eindpunt mortaliteit. De positieve effecten op surrogaateindpunten als gewicht, HbA_{1c} en insulinedosis beschouwen zij als minder belangrijk. Ik vraag me af in hoeverre dit terecht is.

Veel patiënten zullen blij zijn als hun gewicht minder neemt en zij minder insuline hoeven te spuiten. Een aanzienlijk deel van de patiënten ziet erg op tegen het starten met insulinetherapie, uit vrees voor injecties, gewichtstoename of hypo's. In deze review lijken (alleen 'fixed-effect' model) meer ernstige hypo's voor te komen bij de combinatie met metformine, inherent aan een sterkere HbA_{1c}-daling. Echter, de grootste en langstduurende geïncludeerde trial (HOME-trial) toonde geen verschil in het aantal ernstige hypo's. Dit zou kunnen betekenen dat dit mogelijke nadeel niet meer aanwezig is als de combinatie langere tijd wordt gebruikt en de juiste balans van insulinedosis en glucosewaarden is gevonden.

Kortom, aan de hand van deze review hoeven de aanbevelingen in de NHG-Standaard Diabetes niet te veranderen. Gewoon doorgaan met metformine zodra insulinetherapie wordt gestart bij een patiënt met diabetes type 2, op voorwaarde dat metformine geen hinderlijke gastro-intestinale klachten geeft, want dan moet er wél mee gestopt worden. ■

LITERATUUR

- 1 Hemmingsen B, Christensen LL, Wetterslev J, Vaag A, Gluud C, Lund SS, 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;19:344:e1771.