

## Een ACE-inhibitor of angiotensine-II-antagonist ter preventie van diabetes?

Abuissa H, Jones PG, Marso SP, O'Keefe JH. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes. A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:821-6.

Duiding: P. Sunaert, T. Christiaens, L Feyen

### SAMENVATTING

#### Klinische vraag

Wat is het effect van ACE-inhibitoren en angiotensine-II-receptorantagonisten versus placebo en andere antihypertensiva ter preventie van diabetes mellitus type 2?

#### Achtergrond

Verscheidende grote prospectieve studies toonden onverwacht aan dat patiënten behandeld met een ACE-inhibitor of een angiotensine-II-receptorantagonist minder diabetes mellitus type 2 ontwikkelden.

#### Methode

Meta-analyse

#### Geraadpleegde bronnen

MEDLINE, Cochrane Library, ACP Journal Club, Database of Abstracts of Review of Effects en de referentielijsten van artikels. Ook resumés van nationale vergaderingen kwamen in aanmerking.

#### Geselecteerde studies

Gerandomiseerde en gecontroleerde studies bij patiënten met hypertensie of minstens één andere cardiovasculaire risicofactor, waarin een ACE-inhibitor of een angiotensine-II-receptorantagonist vergeleken werd met een placebo of een ander antihypertensivum, kwamen in aanmerking. Bovendien moest de incidentie van nieuw gediagnosticeerde diabetes gerapporteerd zijn in zowel de interventie- als in de controlegroep en moest de studie minstens één jaar duren. Twaalf studies (zeven met ACE-inhibitoren en vijf met angiotensine-II-receptorantagonisten) met een gemiddelde follow-up van één tot 6,1 jaar werden geïncludeerd.

### BESPREKING

#### Vraagstelling en methodologie

In tien van de twaalf opgenomen studies worden in de groep behandeld met een ACE-inhibitor of een angiotensine-II-receptorantagonist significant minder nieuwe gevallen van diabetes vastgesteld tijdens de duur van het onderzoek (zie tabel op [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)). Die trend wordt bevestigd door deze meta-analyse en andere publicaties<sup>1</sup>. Daaruit trekken de auteurs de conclusie dat het opstarten van een ACE-inhibitor of een angiotensine-II-receptorantagonist overwogen moet worden bij patiënten met een verhoogd risico op diabetes.

#### Bestudeerde populatie

In alle studies samen werden 116 220 (392 tot 33 357) patiënten opgenomen, van wie 72 333 zonder diabetes. Twee studies (samen ongeveer 12 000 patiënten) includeerden uitsluitend patiënten met hartfalen.

#### Uitkomstmeting

Het risico op nieuw gediagnosticeerde diabetes in de verschillende studies werd gepoold volgens het random effects-model.

#### Resultaten

Bij patiënten behandeld met een ACE-inhibitor of een angiotensine-II-receptorantagonist was de incidentie van nieuw gediagnosticeerde diabetes gereduceerd met 25% (RR 0,75; 95% BI 0,69 tot 0,82): van 17,4 naar 14,3 per 1 000 patiëntjaren. De risicoreductie varieerde van 4% tot 87% in de verschillende studies (in twee studies was de reductie niet significant).

#### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat het opstarten van een ACE-inhibitor of een angiotensine-II-receptorantagonist ter preventie van diabetes overwogen moet worden bij patiënten met een verhoogd risico op diabetes (metabool syndroom, hypertensie, gestoorde nuchtere glycemie, familiale voorgeschiedenis van diabetes, obesitas, hartfalen en coronair lijden).

#### Financiering

Niet vermeld

#### Belangenvermenging

Niet vermeld

Daarmee gaan de auteurs echter een stap te ver. De vraagstelling van de meta-analyse omtrent de effectiviteit van ACE-inhibitoren en angiotensine-II-receptorantagonisten ter preventie van diabetes kan niet beantwoord worden met de evidentie die momenteel voorhanden is. Het optreden van diabetes (effect van de interventie) is in geen van de vermelde onderzoeken het primaire eindpunt en enkel in de ALPINE- en in de VALUE-studie werd het als een secundair eindpunt gedefinieerd. In alle andere onderzoeken zijn de gegevens afkomstig van een post-hocanalyse. Op zich is dat geen probleem, bijvoorbeeld voor het poolen van



bijwerkingen, maar om belangrijke beleidsadviezen te formuleren is het minder aangewezen. Bovendien zijn de diagnostische criteria voor diabetes niet in alle onderzoeken gelijk. Gegevens uit een eerder gepubliceerde systematische review tonen belangrijke verschillen<sup>2</sup>. Ook de bestudeerde populaties verschillen sterk van elkaar: van nieuw gediagnosticeerde hypertensiepatiënten met een gemiddelde leeftijd van 55 jaar tot hoogbejaarde patiënten en patiënten met symptomatisch hartfalen. Daardoor is het onduidelijk bij wie men de interventie moet opstarten.

Dat blijkt ook uit de conclusie van de auteurs. Zij formuleren het indicatiegebied zeer breed: patiënten met metabool syndroom, hypertensie, gestoorde nuchtere glycemie, familiale voorgeschiedenis van diabetes, obesitas, hartfalen of coronair lijden. Nog een belangrijk gegeven is dat de opzet van de studies verschilt. Vijf studies zijn placebogecontroleerd. De andere vergelijken het effect van de ACE-inhibitor of angiotensine-II-receptorantagonist met één of de combinatie van twee andere klassen antihypertensiva. Een vergelijking met andere antihypertensiva geeft niet dezelfde informatie als een vergelijking met een placebo.

#### Klinische relevantie

Op basis van deze argumenten beperken we de conclusie van de meta-analyse beter tot een bevestiging van de trend dat bij patiënten behandeld met een ACE-inhibitor of een angiotensine-II-receptorantagonist minder vaak nieuwe gevallen van diabetes worden gediagnosticeerd. Het is momenteel niet duidelijk wat ACE-inhibitoren of angiotensine-II-receptorantagonisten precies doen. Wordt diabetes voorkomen of wordt het optreden van diabetes slechts uitgesteld? Mogelijke verklaringen voor het effect op het glucosemetabolisme zijn nog hypothetisch. Er is niet aangetoond dat het uitstellen van diabetes uiteinde-

lijk ook leidt tot een reductie van de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Men heeft wel aangetoond dat diuretica,  $\beta$ -blokkers, ACE-inhibitoren, angiotensine-II-receptorantagonisten en calciumantagonisten bij hypertensiepatiënten leiden tot een vergelijkbare reductie van de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, mits dezelfde bloeddrukdaling wordt bereikt. Niet zozeer het soort antihypertensivum, maar de mate van bloeddrukdaling die men bereikt, is van belang. Het opstarten van een laag gedoseerd diureticum blijft de eerste stap in de behandeling van hypertensiepatiënten, tenzij comorbiditeit een andere keuze motiveert<sup>3,4</sup>. Ook in de recent gepubliceerde DREAM-studie kon men voor ramipril geen statistisch significant effect op het ontstaan van diabetes aantonen<sup>5</sup>.

#### Niet-medicamenteuze aanpak

Twee goed opgezette, gerandomiseerde en gecontroleerde studies onderzochten het effect van leefstijladviezen op de progressie naar diabetes bij patiënten met een gestoorde glucosetolerantietest<sup>6,7</sup>. Uit die studies blijkt dat matige gewichtsreductie en regelmatige fysieke activiteit de progressie afremmen. Zowel in de Finse studie (NNT 5 gedurende vijf jaar) als in de DPP-studie (NNT 7 gedurende drie jaar) werd in vergelijking met de controlegroep 58% minder nieuwe diabetespatiënten gediagnosticeerd in de leefstijlgroep. Om dat te bereiken waren gemotiveerde stafleden nodig, die de patiënten op regelmatige basis begeleiden en ondersteunden in het bereiken van hun doelen. Studies die het effect van leefstijlinterventies op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit nagaan bij patiënten met een gestoorde glucosetolerantietest ontbreken momenteel. Gezien het gunstige effect van leefstijlaanpassingen op verschillende cardiovasculaire risicofactoren kan men veronderstellen dat leefstijlinterventies effectief zijn.

## BESLUIT



Deze meta-analyse besluit dat bij personen met een hoog risico op diabetes het opstarten van een ACE-inhibitor of een angiotensine-II-receptorantagonist overwogen moet worden ter preventie van diabetes. Gezien de heterogeniteit van de geïncludeerde studies (populatie, interventies) is deze conclusie niet voldoende onderbouwd. De belangrijkste adviezen ter preventie van diabetes blijven gewichtsreductie (5 à 10%) en een halfuur matige fysieke activiteit per dag<sup>8</sup>.

#### Literatuur

1. Gillespie EL, White CM, Kardas M, et al. The impact of ACE inhibitors and angiotensin II type 1 receptor blockers on the development of new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2261-6.
2. Padwal R, Laupacis A. Antihypertensive therapy and incidence of type 2 diabetes. A systematic review. *Diabetes Care* 2004;27:247-55.
3. NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement. *Huisarts Wet* 2003;46:308-11. <http://nhg.artsennet.nl>.
4. De Cort P, Philips H, Govaerts P, Van Royen P. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Hypertensie. *Huisarts Nu* 2003;32(8):387-411.
5. The DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1096-105.
6. American Diabetes Association and National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases. The prevention or delay of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:742-9.
7. Wens J. Kan een gezonde leefstijl diabetes voorkomen? *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(1):45-7.
8. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(1 Suppl):1S-9S.

## Zijn ACE-inhibitoren en angiotensine-II-receptorantagonisten nierbeschermend?

Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005;366:2026-33.

Duiding: G.A. Verpooten

### SAMENVATTING

#### Klinische vraag

Wat is het effect van ACE-inhibitoren en angiotensine-II-receptorantagonisten versus placebo en andere antihypertensiva op renale uitkomsten bij personen met hypertensie?

#### Achtergrond

Verschillende richtlijnen raden aan om ACE-inhibitoren en angiotensine-II-receptorantagonisten te gebruiken als eerstelijnsantihypertensieve therapie bij patiënten met diabetische of niet-diabetische nefropathie. Men gaat ervan uit dat inhibitoren van het RAAS-systeem specifieke renoprotectieve eigenschappen hebben (naast het gevolg van bloeddrukdaling). De richtlijnen zijn echter gebaseerd op placebogecontroleerde studies met dikwijls surrogate in plaats van klinisch relevante eindpunten.

#### Methode

Meta-analyse

#### Geraadpleegde bronnen

MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library en referentielijsten van geselecteerde studies

#### Geselecteerde studies

Men selecteerde gerandomiseerde en gecontroleerde studies die bij volwassenen gedurende een periode van minstens een jaar het effect onderzochten van elke bloeddrukverlagende behandeling op de progressie van nierziekte. Uiteindelijk werden 127 studies met in totaal 150 onderzoeksgroepen geïncludeerd.

#### Bestudeerde populatie

De onderzoeksgroepen in 99 studies bestonden uitsluitend uit diabetici, in 36 uit niet-diabetici, in tien waren ze gemengd en in vijf studies ontbrak de informatie. In

98 studies waren minder dan 100 patiënten geïncludeerd, in 34 studies 100 tot 500 en in 18 studies meer dan 500 patiënten.

#### Uitkomstmeting

Men vergeleek de incidentie van renale eindpunten (verdubbeling van de serumcreatinineconcentratie en terminaal nierfalen) en de verandering van renale variabelen (glomerulaire filtratiesnelheid, serumcreatinineconcentratie en proteïnurie) tussen patiënten die ACE-inhibitoren of angiotensine-II-receptorantagonisten kregen versus patiënten die andere antihypertensiva kregen enerzijds, en versus placebo anderzijds. De analyse werd uitgevoerd met een **random effects-model**.

#### Resultaten

De gemiddelde follow-up van de studies was 4,2 jaar. Vergelijking van ACE-inhibitoren en angiotensine-II-receptorantagonisten versus andere antihypertensiva toonde een significante, maar beperkte daling in het optreden van terminaal nierfalen en een niet-significante daling in verdubbeling van de serumcreatinineconcentratie (*zie tabel*). In studies met uitsluitend diabetici was er geen voordeel van ACE-inhibitoren en angiotensine-II-receptorantagonisten ter preventie van terminaal nierfalen of verdubbeling van serumcreatinineconcentratie. Tussen de groepen die ACE-inhibitoren en angiotensine-II-receptorantagonisten kregen en die andere antihypertensiva kregen, kon geen verschil worden vastgesteld in daling van systolische en diastolische bloeddruk. Vergelijking van ACE-inhibitoren en angiotensine-II-receptorantagonisten versus placebo toonde een significante daling in optreden van terminaal nierfalen en in verdubbeling van de serumcreatinineconcentratie. Dat effect was geassocieerd met

Tabel: Terminaal nierfalen en verdubbeling van serumcreatinineconcentratie bij behandeling met ACE-inhibitoren of angiotensine-II-receptorantagonisten enerzijds, versus andere antihypertensiva en versus placebo anderzijds.

	Aantal studies	Aantal patiënten	RR (95% BI)	p-waarde
<b>Versus andere antihypertensiva</b>				
Optreden van terminaal nierfalen	13	37 089	0,87 (0,75 tot 0,99)	0,04
Verdubbeling van serumcreatinineconcentratie	11	3 376	0,71 (0,49 tot 1,04)	0,07
<b>Versus placebo</b>				
Optreden van terminaal nierfalen	9	12 564	0,75 (0,66 tot 0,86)	
Verdubbeling van serumcreatinineconcentratie	10	13 082	0,71 (0,57 tot 0,88)	

