

Angina pectoris/ischemische hartziekte: metformine 2254

BI: betrouwbaarheidsinterval, HR: hazard ratio, OR: odds ratio, RR: relatief risico

Bron	Studie	Effect
ref. 1 Boussageon R 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.	meta-analyse n=9.560	Meta-analyse van 13 gerandomiseerde studies waarin metformine (n=9.560) werd vergeleken met placebo, dieet of dezelfde behandeling zonder metformine. Geen van de studies in de meta-analyse is apart in deze risicoanalyse opgenomen. Metformine had geen effect op het optreden van myocardinfarct. Hetzelfde resultaat werd gevonden in de subgroepen van studies met hoge en lage kwaliteit en in de subgroepen van studies met en zonder sulfonylurea. Metformine had ook geen effect op overlijden en op overlijden door cardiovasculaire oorzaken. In de 3 studies met sulfonylurea verhoogde metformine het risico op overlijden (RR = 1,53; 95% BI: 1,02-2,31) en op overlijden door cardiovasculaire oorzaken (RR = 2,20; 95% BI: 1,20-4,03) echter wel. De studie die met name verantwoordelijk was voor de gevonden toename (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998) was ook verantwoordelijk voor heterogeniteit tussen de studies in de meta-analyse voor deze uitkomstmaten.
ref. 2 Anselmino M et al. Glucose lowering treatment in patients with coronary artery disease is prognostically important not only in established but also in newly detected diabetes mellitus: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. Eur Heart J 2008;29:177-84.	studie n=124	In een observatiestudie werden 4676 patiënten met kransslagaderaandoeningen gedurende 1 jaar gevolgd. 1425 patiënten hadden bestaande diabetes mellitus en 452 nieuw ontdekte diabetes mellitus. Patiënten op metformine (n=124) hadden een lagere incidentie van totale mortaliteit (2,4% versus 3,5%), myocardinfarct (4,0% versus 5,1%), gecombineerde cardiovasculaire incidenten (10,5% versus 12,1%) en revascularisatie (dotterbehandeling of bypassoperatie) (9,7% versus 11,5%) dan patiënten op sulfonylureumderivaten, maar deze verschillen bereikten geen statistische significantie. Insulinebehandelde patiënten met bestaande diabetes (n=378) hadden een hoger risico op mortaliteit (gecorrigeerde HR = 2,23) en cardiovasculaire incidenten (dood, myocardinfarct of beroerte) (gecorrigeerde HR = 1,27) dan degenen die met orale bloedglucoseverlagende middelen werden behandeld (n=675).
ref. 3 Jadhav S et al. Effects of metformin on microvascular function and exercise tolerance in women with angina and normal coronary arteries: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Am Coll Cardiol 2006;48:956-63.	studie n=16	In een dubbelblinde gerandomiseerde studie kregen 33 niet-diabetische vrouwen met cardiaal syndroom X (typische angineuze pijn op de borst, ST-segment-depressie $\geq 0,1$ mm bij een inspanningstest, normale kransslagaderen en geen aanwijzingen voor kransslagaderspasmen) ofwel metformine 500 mg 2x daags (n=16) ofwel placebo (n=17) gedurende 8 weken. Anti-anginamedicatie werd gestopt of verminderd gedurende 4 weken voor de studie bij het merendeel van de patiënten. Metformine leidde tot een significante afname van het aantal episoden van pijn op de borst (met 30%) en van de maximale ST-segmentdepressie in een inspanningstest (met 38%). Metformine verbeterde de endotheliumafhankelijke microvasculaire reacties. De auteurs verwijzen naar een studie bij diabetespatiënten waarbij metformine geassocieerd was met een 39% lager risico op myocardinfarct vergeleken met conventionele therapie (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998). In een recentere epidemiologische analyse werd metformine geassocieerd met een bijna 40% verminderde totale en kransslagaderaandoeninggerelateerde mortaliteit.

ref. 3, vervolg		teit vergeleken met monotherapie met sulfonylureumderivaten (Johnson et al., 2002).
ref. 4 Kao J et al. Investigators in the Prevention of Restenosis With Tranilast and Its Outcomes Trial. Relation of metformin treatment to clinical events in diabetic patients undergoing percutaneous intervention. Am J Cardiol 2004;93:1347-50, A5.	studie n=887	In een retrospectieve review van de 11.484 patiënten in de Prevention of Restenosis with Tranilast and its Outcome Trial (die de uitkomsten van coronaire interventie bestudeerde) werden 2.772 patiënten met diabetes geïdentificeerd. Van deze patiënten gebruikten er 887 metforminemono- of -combinatietherapie en 1.110 insuline en/of sulfonylureumderivaten. Vergeleken met de groep op insuline en/of sulfonylureumderivaten vertoonde de groep op metformine een verminderd risico op belangrijke cardiale bijwerkingen (myocardinfarct, dood en wegens ischemie uitgevoerde revascularisatie) (gecorrigeerde OR = 0,72). Dit verschil werd vooral veroorzaakt door een verschil in de incidentie van sterfte (OR = 0,39) en myocardinfarct (OR = 0,31). Het verschil bleef bestaan na exclusie van insuline-afhankelijke diabetici uit de analyse. Er was geen verschil in klinische restenose tussen de groepen. De glykemische controle was beter in de metforminegroep dan in de insuline- en/of sulfonylureumderivaatgroep. De patiënten op metforminetherapie vertoonden een trend voor een jongere leeftijd, een hogere incidentie van comedicatie, een hogere incidentie voor comorbiditeit, een hoger lichaamsgewicht, een hogere incidentie van bestaande kransslagaderaandoeningen, meer type A en minder type B2-laesies, minder gecalcificeerde laesies en minder volledige occlusies.
ref. 5 Emslie-Smith AM et al. Contraindications to metformin therapy in patients with type 2 diabetes. Diabet Med 2001;18:483-8.	studie n=1847	Een gezondheidszorgdatabase in Schotland werd geanalyseerd voor de aanwezigheid van contra-indicaties bij gebruik van metformine en voor het optreden van lactaacidose. Metformine is geassocieerd met levensbedreigende lactaacidose en deze contra-indicaties, waaronder myocardinfarct, kunnen het risico hierop verhogen. 24,5% van de 1847 patiënten die metformine voorgeschreven kreeg, bleek een of meer contra-indicaties voor metforminegebruik te hebben. Daarnaast leidde ontwikkeling van contra-indicaties zelden tot het stopzetten van metforminetherapie (bijvoorbeeld slechts bij 17,5% van de ziekenhuisopnamen wegens myocardinfarct). Ondanks dit was het optreden van lactaacidose zeldzaam (1 episode in 4600 patiëntjaren).
ref. 6 Holstein A et al. Contra-indications to metformin therapy are largely disregarded. Diabet Med 1999;16:692-6.	studie n=308	Gegevens werden geanalyseerd van 308 diabetespatiënten die metformine gebruikten en wegens acute ziekte of voor optimalisatie van diabetes-management in het ziekenhuis werden opgenomen. De gemiddelde duur van de metforminetherapie was 1 jaar (0,04-5 jaar) en de gemiddelde dosis 1200 ± 530 mg/dag. Bij 34% van de patiënten was sprake van monotherapie en bij de rest van combinatietherapie (voornamelijk met sulfonylureumderivaten). 86% van de patiënten kreeg daarnaast gemiddeld 3 geneesmiddelen tegen hartziekten, anti-hypertensiva of anticoagulantia. 73% van de patiënten hadden bij opname contra-indicaties (voornamelijk hartfalen (bij 25%) en verminderde nierfunctie (bij 19%)), risicofactoren (voornamelijk gevorderde kransslagaderaandoeningen (bij 51%)) of bijkomende ziekten, die staken van metformine noodzakelijk maken. 51% van de patiënten had meerdere van deze factoren. De patiënten met contra-indicaties of risicofactoren waren significant ouder en gebruikten meer cardiovasculaire medicatie dan degenen zonder contra-indicaties of risicofactoren. Ondanks het grote risico voor lactaacidose in de meerderheid van de patiënten, traden geen gevallen van lactaacidose op. 34% van de patiënten kreeg acute coronaire angiografie en 40% van de patiënten had ooit coronaire angiografie gehad. Onder de risicofactor geavanceerde kransslagaderaandoeningen wordt met name de noodzaak voor een revascularisatieprocedure (dotterbehandeling, plaatsing van een stent of bypassoperatie) verstaan.
ref. 7 SPC Metformine HCI PCH 16-05-14.		Waarschuwing: Lactaacidose is een zeldzame maar ernstige stofwisselingscomplicatie (hoge mortaliteit indien niet vroegtijdig behandeld) die zich kan voordoen bij accumulatie van metformine. Gerapporteerde gevallen van lactaacidose bij patiënten die met metformine werden behandeld, zijn primair vastgesteld bij diabetespatiënten met significant nierfalen. De incidentie van lactaacidose kan en moet verlaagd worden door tevens nauwgezet andere

ref. 7, vervolg		risicofactoren te beoordelen zoals: alle omstandigheden die geassocieerd worden met hypoxie.
------------------------	--	--

Opmerkingen:

- Voor de periode na 2008 is alleen een meta-analyse opgenomen. Afzonderlijke studies en reviews droegen onvoldoende bij aan de bewijslast.

Datum literatuursearch: 29 augustus 2014.

Risicofactoren	Verminderde nierfunctie, hartfalen, chronische leverziekte, acuut myocardinfarct.
Incidentie	-

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing deskundigen	nee	nee	4 november 2014