

A large, stylized white owl logo is positioned on the left side of the page. The owl's head is at the top, with its body extending downwards. The word 'Minerva' is written in a large, bold, yellow font across the owl's face.

# Minerva

## Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

<b>Editoriaal</b>	Controle van type 2-diabetes: wat is er nieuw voor de praktijk? P. Chevalier	73
<b>Minerva speciale editie type 2-diabetes</b>		
	Het effect na tien jaar van een intensieve glykemiecontrole bij type 2-diabetes J. Wens	74
	Lange termijn follow-up van strikte bloeddrukcontrole bij patiënten met type 2-diabetes P. De Cort	76
	Glykemie zelfcontrole bij nieuw gediagnosticeerde type 2-diabetes? P. Sunaert, H. Bastiaens	78
	Metformine bij zwangerschapsdiabetes? I. Van Pottelbergh, T. Poelman	80
	Cardiovasculair voordeel van intensieve glykemiecontrole? P. Chevalier, B. Jandrain	82
	Intensieve controle van type 2-diabetes en cardiovasculaire preventie P. Chevalier	84
<b>Minerva</b>	Profylactische antibioticumbehandeling bij kinderen met vesico-ureterale reflux? N. Godefroid	86
<b>EBM-begrippen</b>	Non-inferioriteitsstudies: het nut, de beperkingen en de valkuilen	88
	<b>Verklarende woordenlijst</b>	

**Juli 2009**

**volume 8 ~ nummer 6**



## Colofon

### Minerva ~ onafhankelijk tijdschrift voor Evidence-Based Medicine (EBM)



Lid van de International Society of Drug Bulletins (ISDB), een internationaal netwerk van tijdschriften, financieel en intellectueel onafhankelijk van de farmaceutische industrie. Dit netwerk bestaat momenteel uit een 60-tal leden, verspreid over meer dan 40 regio's in de wereld. Meer informatie op: [www.isdbweb.org](http://www.isdbweb.org)

medewerkers

#### • Redactiecomité

- Hoofdredactie: Marc Lemiengre, Pierre Chevalier
- Adjunct-hoofdredactie: Tom Poelman, Anne Vanwelde

#### • Redactieraad

Paul De Cort, Michel De Jonghe, Gert Laekeman, Barbara Michiels, Pascal Semaille

#### • Redactiesecretariaat

Brenda Dierickx

UZ-1K3, De Pintelaan 185, B-9000 Gent

09 332 24 55 ~ 09 332 49 67

redactie@minerva-ebm.be

#### • Vertaling

Pierre Chevalier, Christine Vandevelde, Kris Soenen

#### • Grafische vormgeving

Kris Soenen

#### • Druk

Drukkerij Sint-Joris ~ Merendree

#### • Verantwoordelijke uitgever

Etienne Vermeire, Kwaad Einde 13, B-2390 Malle

#### • Electronische versie

Kan geraadpleegd worden op [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)

#### Belangenvermenging

De redactieleden vullen jaarlijks een document in waarin ze verklaren geen belangen te hebben die strijdig zijn met hun functie in Minerva. De duiders maken hun eventuele belangenvermenging schriftelijk bekend aan de redactie.

Minerva komt tot stand met de financiële steun van het RIZIV, dat de redactionele onafhankelijkheid respecteert.



Dit tijdschrift komt tot stand met steun van het Interuniversitair Centrum voor Huisartsenopleiding (ICHO), Domus Medica en SSMG.



#### Werkten mee aan dit nummer:

- H. Bastiaens, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen
- P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain
- P. De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Katholieke Universiteit Leuven
- N. Godefroid, Néphrologie pédiatrique, Cliniques Universitaires Saint Luc, Bruxelles
- B. Jandrain, Service de Diabétologie, Endocrinologie, Centre Hospitalier Peltzer La Tourelle, Verviers
- T. Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent
- P. Sunaert, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent
- I. Van Pottelbergh, Endocrinologie, O.L. Vrouwziekenhuis, Aalst
- J. Wens, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

met de steun van

juli 2009

## Observationeel onderzoek

In 2004 besprak Minerva de Steno-2-studie<sup>1</sup>. Deze studie includeerde 315 type 2-diabetespatiënten met persisterende microalbuminurie. Na gemiddeld 7,8 jaar opvolging was een intensieve diabetesbehandeling (streefdoel voor HbA1c <6,5% versus <7,5% voor de controlegroep, na drie jaar werd het streefdoel eveneens <6,5% voor de controlegroep) samen met een striktere aanpak van andere cardiovasculaire risicofactoren, effectiever dan een conventionele behandeling. Een intensieve en multifactoriële aanpak leidde tot een vermindering van het aantal cardiovasculaire gebeurtenissen. Minerva besprak ook de observationele opvolgstudie van deze RCT voor zes bijkomende jaren<sup>2</sup>. De meerwaarde van een intensieve behandeling op het vlak van preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen bleef gehandhaafd. De gelijktijdige aanpak van de belangrijkste cardiovasculaire risicofactoren (waaronder - maar niet uitsluitend - diabetes) heeft dus een preventief cardiovasculair effect. In het geval van type 2-diabetes blijft dit effect aanhouden, ook na het beëindigen van de strikte opvolging.

In de UKPDS-studie was er na tien jaar een significant effect van een intensieve behandeling (zonder een HbA1c-streefwaarde van <7% te hanteren) met hypoglykemiërende sulfamiden en insulines voor de preventie van microvasculaire complicaties en een niet-significant effect voor myocardinfarct. Met metformine was het resultaat voor myocardinfarct wel significant. In dit nummer gaan we dieper in op de resultaten van het observationele onderzoek over de tien volgende jaren na het beëindigen van deze RCT. Niettegenstaande het verschil in HbA1c tussen intensieve behandeling en conventionele behandeling verdween, bleef de meerwaarde van de intensieve behandeling gehandhaafd op het vlak van microvasculaire preventie met een stijgend voordeel op het vlak van macrovasculaire preventie.

We bespreken eveneens de opvolgstudie van de UKPDS-studies, toegespitst op de behandeling van hypertensie. Met het stopzetten van de intensieve antihypertensieve behandeling, verdween hier wel het eerder bekomen voordeel.

## Zelfcontrole

Communicatie over intensieve diabetesbehandeling gaat vaak samen met het aanbieden van zelfcontrole. In dit nummer bespreken we een RCT over het nut van zelfcontrole bij recent gediagnosticeerde, maar slecht gecontroleerde type 2-diabetes zonder insulinebehandeling. Op basis van observationele studies werd vroeger een voordeel gesuggereerd op het vlak van reductie van mortaliteit over vijf tot tien jaar. Dit voordeel blijkt echter niet te gelden op het vlak van glykemiecontrole en daarbovenop is de invloed op de kwaliteit van leven twijfelachtig. Er is dus geen bewijs dat systematische zelfcontrole van type 2-diabetes zonder insulinebehandeling een betere glykemiecontrole geeft.

Type 2-diabetes komt zeer frequent voor: ongeveer 400 000 Belgen nemen orale antidiabetica. Er verschijnen ontzettend veel publicaties over deze aandoening en heel wat RCT's in de eerstelijns zijn besproken in Minerva. Verschillende recente publicaties evalueren aspecten die voor de praktijk belangrijk zijn: zelfcontrole, streefwaarden van HbA1c, winst van verschillende behandelingsvormen voor controle van de diabetes en van de bloeddruk op lange termijn en het voordeel van metformine voor de behandeling van zwangerschapsdiabetes. We bundelden de besprekingen van deze recente publicaties in één nummer en plaatsen de resultaten in perspectief met wat we reeds weten en wat de huidige aanbevelingen hierover schrijven.

## Metformine en zwangerschap

In dit nummer bespreken we ook een recente RCT over het nut van metformine bij zwangerschapsdiabetes met of zonder insulinebehandeling. We wachten echter op bevestiging hiervan. In verschillende publicaties rijzen momenteel overigens vragen over het nut van opsporing en behandeling van zwangerschapsdiabetes.

## Streefwaarde van HbA1c

In dit nummer trachten we het effect te verduidelijken van een zeer intensieve behandeling (HbA1c ≤ 6,5%) versus een minder intensieve behandeling. De VADT includeerde veteranen met diabetes waarbij de andere cardiovasculaire risicofactoren optimaal behandeld werden. Men plaatste een behandeling met als streefwaarde een HbA1c ≤ 6,5% tegenover een minder intensieve behandeling. De auteurs besloten dat het niet nuttig is te streven naar een HbA1c veel lager dan 7%. Eerder gaven we reeds commentaar op de resultaten van de ADVANCE-studie<sup>3</sup>. Bij patiënten met type 2-diabetes had een intensieve behandeling (HbA1c ≤ 6,5%) in vergelijking met een conventionele behandeling (HbA1c gemiddeld 7,3%) over acht jaar alleen een voordeel op het vlak van preventie van nefropathie.

De ACCORD-studie includeerde dezelfde populatie en vergeleek een intensieve behandeling (streefdoel HbA1c < 6%) met een referentiebehandeling (streefwaarde HbA1c = 7,0 tot 7,9%). De studie-arm met intensieve behandeling werd vroegtijdig stopgezet omwille van het verhoogde mortaliteitsrisico. Er was geen verschil tussen beide onderzoeksgroepen voor de primaire samengestelde uitkomstmaat (niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal CVA). Ten slotte bespreken we een meta-analyse die in 2009 verscheen in de Lancet over het nut van intensievere glykemiecontrole. De auteurs stellen een winst vast, maar geven geen streefwaarden voor HbA1c en geen elementen die toepasbaar zijn voor specifieke patiëntengroepen. Deze meta-analyse is bovendien niet gebaseerd op individuele patiëntgegevens en voegt niets nieuws toe aan de discussie. Het nut om bij type 2-diabetespatiënten met andere cardiovasculaire risicofactoren te streven naar een HbA1c veel lager dan 7%, is niet aangetoond. Sommige recente consensusteksten suggereren voor bepaalde groepen diabetici een lagere of hogere streefwaarde<sup>4</sup>, maar dit is eerder een expertenadvies, dat niet altijd met wetenschappelijk bewijs is onderbouwd.

1. Sunaert P, Feyen L. Steno-2 studie: multifactoriële aanpak bij diabetes type 2. *Minerva* 2004;3(1):11-4.  
 2. Wens J. Invloed van een multifactoriële interventie op mortaliteit bij type 2-diabetes. *Minerva* 2008;7(7):106-7.  
 3. Wens J, Chevalier P. Intensiteit van glykemiecontrole en cardio- (micro- en macro-) vasculair risico. *Minerva* 2008;7(7):108-9.

4. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care* 2009;32:187-92.

# Het effect na tien jaar van een intensieve glykemiecontrole bij type 2-diabetes

- **Klinische vraag** Wat is het effect van intensieve versus conventionele glykemiecontrole op het vlak van microvasculair en macrovasculair lijden bij een cohort van type 2-diabetespatiënten tien jaar na het afsluiten van de UKPDS-interventiestudie?
- **Achtergrond** De 'United Kingdom Prospective Diabetes Study' (UKPDS) toonde aan dat intensief behandelde type 2-diabetespatiënten na mediaan tien jaar een lager risico hadden van microvasculaire complicaties in vergelijking met conventioneel behandelde patiënten<sup>1</sup>. Op het vlak van macrovasculaire gebeurtenissen en mortaliteit was er geen significant verschil. Na het stopzetten van de oorspronkelijke RCT werden alle patiënten gedurende tien jaar opgevolgd in een observationele studie.

**Analyse**  
J. Wens

**Referentie**  
Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.

## Bestudeerde populatie

- oorspronkelijke RCT: 4209 personen tussen 25 en 65 jaar met een nuchtere glykemie >108 mg/dl, zonder nefro- en retinopathie, zonder cardiovasculaire voorgeschiedenis
- observationele studie: 3277 overlevenden van de UKPDS-studie: 2397 van de oorspronkelijke intensief behandelde patiënten, met respectievelijk insuline/hypoglykemiërend sulfamide (2118) en metformine (279) en 880 van de oorspronkelijk conventioneel behandelde patiënten.

## Onderzoeksopzet

- **prospectieve cohortstudie**
- gedurende de eerste vijf jaar: jaarlijks bezoek aan UKPDS-polikliniek voor de opvolging van bloeddruk, nuchtere glykemie, HbA1c, creatinine, verhouding albumine/creatinine en voor het invullen van twee vragenlijsten: **EQ-5D** en vragenlijst over het gebruik van verschillende hulpdiensten; driejaarlijks klinisch onderzoek
- gedurende de volgende vijf jaar: opsturen van vragenlijsten aan alle deelnemers.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten (identiek aan de RCT): diabetesgerelateerde eindpunten, diabetesgerelateerde mortaliteit, globale mortaliteit, myocardinfarct, CVA, perifere vasculair lijden, microvasculair lijden
- **analyse volgens intention to treat.**

## Resultaten

- mediane follow-up: 16,8 jaar in de hypoglykemiërend sulfamide/insulinegroep (8,5 jaar in cohortstudie) en 17,7 jaar in de metforminegroep (8,8 jaar in de cohortstudie)
- vanaf één jaar na het beëindigen van de RCT: geen verschil in HbA1c tussen de intensief en de conventioneel behandelde groep
- verschil tussen de intensieve hypoglykemiërend sulfamide/insulinegroep en de conventioneel behandelde groep en tussen de intensieve metforminegroep en de conventioneel behandelde groep op het vlak van primaire uitkomstmaten: zie tabel.

## Besluit van de auteurs

Ondanks het vroege verdwijnen van het verschil in glykemiecontrole tussen de intensieve en de conventionele behandelingsgroep, bleef tien jaar na het stopzetten van de RCT de daling van het microvasculaire risico behouden en was er een bijkomende daling van het risico van myocardinfarct en globale mortaliteit. Personen met overgewicht bleven een voordeel hebben met metformine.

**Financiering:** een breed consortium van nationale en internationale verenigingen en farmaceutische bedrijven financierde de oorspronkelijke UKPDS-studie. Ook de opvolgstudie werd gefinancierd door een dergelijk consortium.

**Belangenvermenging:** de auteurs ontvingen financiële vergoedingen van verschillende farmaceutische bedrijven voor diverse redenen.

Tabel: **Relatief risico** (met 95% betrouwbaarheidsinterval en p-waarde) van primaire uitkomstmaten tussen de intensieve hypoglykemiërend sulfamide/insulinegroep en de conventioneel behandelde groep enerzijds en tussen de intensieve metforminegroep en de conventioneel behandelde groep anderzijds.

Uitkomstmaat	Hypoglykemiërend sulfamide/insuline	Metformine
Diabetesgerelateerde eindpunten	0,91 (0,83 - 0,99); p=0,04	0,79 (0,66 - 0,95); p=0,01
Diabetesgerelateerde mortaliteit	0,83 (0,73 - 0,96); p=0,01	0,70 (0,53 - 0,92); p=0,01
Globale mortaliteit	0,87 (0,79 - 0,96); p=0,007	0,73 (0,59 - 0,89); p=0,002
Myocardinfarct	0,85 (0,74 - 0,97); p=0,01	0,67 (0,51 - 0,89); p=0,005
CVA	0,91 (0,73 - 1,13); N.S.	0,80 (0,50 - 1,27); N.S.
Perifeer vaatlijden	0,82 (0,56 - 1,19); N.S.	0,63 (0,32 - 1,27); N.S.
Microvasculair lijden	0,76 (0,64 - 0,89); p=0,001	0,84 (0,60 - 1,17); N.S.

1. Wens J. Intensieve behandeling van diabetes type 2-patiënten. *Minerva* 1999;28(3):127-8.  
2. O'Sullivan EP, Dinneen SF. Benefits of early intensive glucose control to prevent diabetes complications were sustained for up to 10 years. *Evid Based Med* 2009;14:9-10.  
3. Chevalier P, Wens J. Intensiteit van glykemiecontrole en cardio- (micro- en macro-) vasculair risico. *Minerva* 2008;7(7):108-9.

4. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.  
5. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.  
6. Wens J, Sunaert P, Nobels F, et al. *WWVH-VDV Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: diabetes mellitus type 2. Berchem/Gent: WWVH/VDV, 2005.*

## Methodologische beschouwingen

De auteurs van deze observationele studie vermelden duidelijk in hun protocol dat er geen enkele poging werd ondernomen om de toegewezen behandeling van de oorspronkelijke RCT te behouden. We kunnen veronderstellen dat de behandeling van de patiënten afgestemd was op de aanbevelingen die gelden in het Verenigd Koninkrijk. De resultaten van de UKPDS-interventiestudie hadden trouwens een aanzienlijke inhoudelijke wijziging van deze aanbevelingen voor gevolg. De auteurs kozen voor een verdere opvolgtermijn van tien jaar die volgens hen zou overeenkomen met een geprojecteerde mortaliteit van 50%. De totale mortaliteit na tien jaar bedroeg slechts 44%. De analyse van de resultaten gebeurde volgens het intention to treat principe, wat de kans op vertekening van de resultaten verminderde. De inclusieperiode van de oorspronkelijke RCT bedroeg in totaal veertien jaar. Bij de start van het observationele onderzoek waren sommige patiënten reeds zes jaar en andere reeds twintig jaar in de studie opgenomen. De incidentie wordt daarom uitgedrukt in absoluut risico op 1 000 persoonjaren. Ook voor de berekening van relatieve risico's hielden de auteurs rekening met deze ongelijkheid.

## Interpretatie van de resultaten

Op het einde van de RCT kreeg 64% van de patiënten in de intensieve behandelingsgroep een combinatiebehandeling van insuline en orale antidiabetica versus 46% in de conventionele behandelingsgroep. Dit verschil in behandeling verdween na vijf jaar opvolging in de cohortstudie. Het verschil in HbA1c tussen beide groepen verdween reeds na één jaar opvolging. Toch bleef de significante daling van microvasculaire complicaties in de hypoglykemiërend sulfamide/insulinegroep versus de conventionele groep na tien jaar opvolging behouden. 294 (95% BI van 196 tot 641) patiënten moesten intensief behandeld worden met hypoglykemiërend sulfamide/insuline om op 1 000 persoonjaren één microvasculaire complicatie te voorkomen<sup>2</sup>. Bovendien was er, in tegenstelling tot de interventieperiode, na tien jaar ook een significante daling van het risico op myocardinfarct (NNT 341; 95% BI van 197 tot 1 701) en van globale mortaliteit (NNT 254; 95% BI van 158 tot 826)<sup>2</sup>. De brede betrouwbaarheidsintervallen van deze NNT's geven aan dat het hier gaat om een grove schatting. De commentatoren van Evidence Based Medicine berekenden deze NNT's door de resultaten van de cohortstudie te interpreteren zoals bij een RCT<sup>2</sup>. Methodologisch is dit niet correct, omdat er tijdens de observatieperiode van tien jaar geen enkele interventie voorzien was.

Uit deze resultaten blijkt dat de voordelen van een intensieve behandeling versus een conventionele behandeling tien jaar na het stopzetten van de RCT blijven bestaan en zelfs sterker worden. Een mogelijke verklaring is volgens de auteurs dat men de opgelopen microvasculaire en macrovasculaire schade door hyperglykemie niet ongedaan kan maken door pas later (na tien jaar) een striktere glykemiecontrole in te stellen. Hoe langer men wacht na de diagnose van type 2-diabetes om de glykemie te controleren, hoe groter de schade op langere termijn zal zijn. Er was geen verschil in daling van microvasculair lijden tussen de metformine- en de intensieve hypoglykemiërend sulfamide/insulinegroep. Toch kon er geen significant verschil tussen de metformine- en de conventionele groep vastgesteld worden. Dit is eventueel te verklaren door een te klein aantal deelnemers (onvoldoende power) in de metforminegroep.

## Andere studies

In tegenstelling tot de opvolgstudie van de UKPDS-studie konden noch de ADVANCE-, noch de ACCORD-studie een reductie van macrovasculaire gebeurtenissen aantonen met intensieve (streefwaarde HbA1c respectievelijk  $\leq 6,5$  en  $< 6$ ) versus conventionele glykemiecontrole<sup>3,4</sup>. De vastgestelde langetermijneffecten na een periode van intensieve glykemiecontrole in deze studie zijn vergelijkbaar met de langetermijnresultaten van de 'Diabetes Control and Complications Trial' studie (DCCT) bij patiënten met type 1-diabetes<sup>5</sup>. In de DCCT-studie was bij de patiënten met strikte glykemiecontrole na zeventien jaar opvolging het aantal cardiovasculaire gebeurtenissen gedaald met 42%.

## Voor de praktijk

Met deze studie wordt nogmaals het belang aangetoond van een goede glykemiecontrole zodra de diagnose van type 2-diabetes bekend is. Wanneer men gedurende tien jaar met een intensieve behandeling een gemiddelde HbA1c van 7% bereikt in plaats van 7,9% met een conventionele behandeling<sup>1</sup> zal dit op lange termijn (zeventien tot achttien jaar) leiden tot een daling van microvasculaire en macrovasculaire gebeurtenissen. Voor cardiovasculaire preventie is het bij diabetespatiënten belangrijk om, naast glykemiecontrole, ook rookstop, bloeddruk- en lipidendaaling te bekomen<sup>6</sup>.

## ● Besluit Minerva

Tien jaar na het stopzetten van de UKPDS-studie, die het belang onderzocht van een intensieve behandeling van type 2-diabetes (streefwaarde van nuchtere glykemie  $< 110$  mg/dl) versus een conventionele behandeling, toont deze observationele studie een blijvend gunstig effect aan op het aantal microvasculaire gebeurtenissen en een gunstig effect op lange termijn (tien jaar na het beëindigen van de RCT) op de incidentie van myocardinfarct en totale mortaliteit.

# Lange termijn follow-up van strikte bloeddrukcontrole bij type 2-diabetes

- **Klinische vraag** Wat is het effect van een strikte versus een conventionele bloeddrukbehandeling op het vlak van microvasculair en macrovasculair lijden bij een cohort van patiënten met type 2-diabetes, tien jaar na het afsluiten van de UKPDS-interventiestudie?
- **Achtergrond** De 'United Kingdom Prospective Diabetes Study' (UKPDS) toonde aan dat patiënten met type 2-diabetes en hypertensie een lager risico hadden van microvasculaire en macrovasculaire complicaties wanneer ze gedurende negen jaar een intensieve versus een conventionele antihypertensieve behandeling kregen<sup>1</sup>. Na het stopzetten van de oorspronkelijke RCT volgde men alle patiënten gedurende tien jaar verder op (observationale cohortstudie).

**Analyse**  
P. De Cort

**Referentie**  
Holman RR, Paul SK, Bethel A, et al. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1565-76.



## Bestudeerde populatie

- de oorspronkelijke RCT: 1 148 personen tussen 25 en 65 jaar met een nuchtere glykemie >108 mg/dl en een bloeddruk van  $\geq 160/90$  mmHg of  $\geq 150/85$  mmHg onder antihypertensieve medicatie; zonder cardiovasculaire voorgeschiedenis; zonder nefro- en retinopathie
- de observationele studie: 884 overlevenden van de UKPDS-studie (77%): 592 van de conventionele behandelingsgroep (streefwaarde 180/105 mmHg met opeenvolgend gebruik van furosemide, nifedipine, methyldopa of prazosine); 292 van de oorspronkelijke strikte antihypertensieve behandelingsgroep (streefwaarde 150/85 mmHg; vooraf ingedeeld in groep met captopril versus atenolol); gemiddelde leeftijd 65 jaar; 87% blanken en 54% mannen.

## Onderzoeksoepzet

- **prospectieve cohortstudie**
- gedurende de eerste vijf jaar: jaarlijks bezoek aan UKPDS-polikliniek voor opvolging van onder andere de bloeddruk; zonder wijzigingen in de bloeddruk- en diabetesbehandeling van de huisarts
- gedurende de volgende vijf jaar: opsturen van vragenlijsten aan alle deelnemers.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten (identiek aan de RCT): diabetesgerelateerde eindpunten, diabetesgerelateerde mortaliteit, globale mortaliteit, myocardinfarct, CVA, perifeer vasculair lijden, microvasculair lijden
- **analyse volgens intention to treat.**

## Resultaten

- mediane follow-up: 14,5 jaar (acht jaar in de cohortstudie)
- twee jaar na het beëindigen van de RCT: geen verschil in bloeddruk tussen de intensief en de conventioneel behandelde groep
- alleen het significante verschil in PAD ten voordele van de oorspronkelijk intensief behandelde groep bleef bestaan (RR 0,50; 95% BI van 0,28 tot 0,92;  $p=0,02$ )
- voor alle andere primaire uitkomstmaten verdwenen de oorspronkelijke significante verschillen tussen de intensief en de conventioneel behandelde groep.

## Besluit van de auteurs

De voordelen van de vroegere strikte bloeddrukcontrole bleven niet behouden wanneer de verschillen in bloeddruk tussen beide groepen verdwenen. Een vroege verbetering van bloeddrukcontrole bij type 2-diabetespatiënten met hypertensie was geassocieerd aan een verminderd risico van complicaties. Het blijkt dat een goede bloeddrukcontrole verder gezet moet worden om deze voordelen te behouden.

**Financiering:** de oorspronkelijke UKPDS-studie was gefinancierd door een breed consortium van nationale en internationale verenigingen en farmaceutische bedrijven. Ook de opvolgstudie werd gefinancierd door een dergelijk consortium.

**Belangenvermenging:** de auteurs ontvingen financiële vergoedingen voor wetenschappelijke activiteiten van verschillende farmaceutische bedrijven.



1. Vermeire E. Strikte bloeddrukcontrole bij diabetes type 2 patiënten. *Huisarts Nu (Minerva)* 1999;28(3):129-30.
2. Wens J. Invloed van een multifactoriële interventie op mortaliteit bij type 2 diabetes. *Minerva* 2008;7(7):106-7.
3. O'Sullivan EP, Dinneen SF. Benefits of early intensive glucose control to prevent diabetes complications were sustained for up to 10 years. *Evid Based Med* 2009;1:9-10.
4. Wens J. Het effect na tien jaar van een intensieve glykemiecontrole bij type 2-diabetes. *Minerva* 2009;8(6):74-5.

## Methodologische beschouwingen

Het gaat hier om een zuiver observationeel, prospectief cohortonderzoek. Het oorspronkelijke protocol van de RCT werd stopgezet en alle patiënten waren voor hun verdere (antihypertensieve) behandeling aangewezen op de huisarts. In tegenstelling tot de RCT is dit dus een open onderzoek, waarbij zowel patiënten als artsen weten welke behandeling gegeven wordt. Dergelijk onderzoek is uitermate belangrijk omdat het aansluit bij de huisartsenpraktijk. Het is jammer dat door geldgebrek de patiënten na vijf jaar niet meer centraal werden opgevolgd. De globale mortaliteitsgraad (51%) benaderde de voorspelde 50%. Omwille van bijkomende redenen (verhuis, onvolledige gegevens) haalden uiteindelijk slechts 372 personen (=32%) het einde van de post-trial monitoring.

## Resultaten

Patiënten met belangrijke co-morbiditeit werden vanaf het begin van de UKPDS-studie uitgesloten. Dat maakt het gemakkelijker om de resultaten te extrapoleren naar diabetespatiënten in de eerste lijn. Bij de start van de opvolgstudie waren de basiskarakteristieken (leeftijd, geslacht, etniciteit, BMI, totale cholesterol, LDL-cholesterol, plasma creatinine) tussen beide groepen opvallend gelijk, wat het gemakkelijker maakt om het eindresultaat te interpreteren.

Op het einde van de RCT zien we een significant verschil ( $p < 0,001$ ) in bloeddruk tussen beide groepen: systolische bloeddruk gemiddeld 9 mmHg en diastolische bloeddruk gemiddeld 3 mmHg lager bij de intensief behandelde. 61% van de patiënten uit de intensieve versus 36% uit de conventionele behandelingsgroep kreeg een combinatietherapie. Twee jaar na de RCT zien we dat de bloeddruk van beide groepen convergeert (bij de initieel intensief behandelde patiënten wordt de bloeddruk hoger en omgekeerd bij de initieel conventioneel behandelde).

Deze observationele studie laat echter niet toe om de kwaliteit van de behandeling door de huisarts te evalueren.

Het gunstige resultaat van de groep met strikte bloeddrukcontrole op het gebied van diabetesgerelateerde morbiditeit en mortaliteit, CVA en microvasculaire aandoeningen ten opzichte van de controlegroep, gaat verloren na het stoppen van de RCT. Enkel het risico van perifere vaatlijden blijft significant lager (RRR 0,50; 95% BI van 0,28 tot 0,92;  $p = 0,002$ ) in de vroegere intensieve behandelingsgroep. Men kan een NNT berekenen van 477 (95% BI van 331 tot 2977) om één event te vermijden per 1000 persoonjaren<sup>3</sup>.

Het verlies van winst kan erop wijzen dat een strikte bloeddrukcontrole behouden moet blijven om op langere termijn een reductie van macrovasculaire gebeurtenissen te behouden of te bekomen. Interessant (en verrassend) detail: na tien jaar follow-up was in de atenololgroep de totale sterfte randsignificant lager (RRR 1,23; 95% BI van 1,00 tot 1,51;  $p = 0,047$ ) dan in de captoprilgroep.

## Andere studies

In tegenstelling tot de hoger besproken opvolgstudie van UKPDS, bleef er in de Steno-2-opvolgstudie tussen de oorspronkelijke 'multiple risk' interventie- en de controlegroep wel een groot verschil in bloeddruk, nuchtere glykemie, HbA1c, lipiden en albuminesecretie bestaan<sup>2</sup>. Deze verschillen kunnen mogelijk de winst in totale mortaliteit verklaren, vijf jaar na het beëindigen van de oorspronkelijke RCT.

## Voor de praktijk

Het interessante van deze studie is dat ze de 'laboratoriumsituatie' met een zeer streng protocol en met een goede omkadering en supervisie achterwege laat, ten voordele van de werkelijke praktijk. De huisarts in het veld ervaart het rigoureuze behandelen van elke patiënt immers als onrealistisch omdat er te veel contextuele verstoorders meespelen. Uit dit onderzoek blijkt dat de initieel slecht behandelde patiënten het na de RCT wat beter doen en het omgekeerde geldt voor de initieel rigoureus behandelde patiënten.

Anderzijds leert deze studie ons dat bij hypertensieve diabetici de winst van een intensieve versus een conventionele bloeddrukcontrole verloren gaat, wanneer de patiënten niet langer onderhevig zijn aan het interventieprotocol en na de studie een 'lossere, gewone' behandelingsstrategie krijgen. Wanneer we ook rekening houden met de resultaten van de Steno-2-studie, kunnen we concluderen dat alleen een volgehouden strikte bloeddrukcontrole erin slaagt om niet alleen de bloeddrukstreefwaarden maar bovendien ook de gunstige cardiovasculaire uitkomsten te halen. Daartegenover zien we dat de gunstige effecten van een vroegere strikte glykemiecontrole behouden blijven wanneer het strenge protocol van de RCT gestopt wordt<sup>4</sup>.

### ● Besluit Minerva

Deze observationele studie toont aan dat het gunstige cardiovasculaire effect van een intensieve bloeddrukcontrole versus een conventionele controle verdwenen is 8,6 jaar na het stopzetten van de RCT. Rekening houdende met de resultaten van de Steno-2-studie kunnen we besluiten dat alleen een volgehouden, goede bloeddrukcontrole cardiovasculaire winst zal opleveren op langere termijn.



# Glykemie zelfcontrole bij nieuw gediagnosticeerde type 2-diabetes?

- **Klinische vraag** Wat is voor patiënten met nieuw gediagnosticeerde type 2-diabetes het effect van glykemie zelfcontrole op de metabole controle en op het welbevinden?
- **Achtergrond** Over het nut van systematische glykemie zelfcontrole bij patiënten met type 2-diabetes, niet behandeld met insuline, bestaat controverse. Enerzijds zou zelfmeting van de glykemie de therapietrouw (leefstijl en geneesmiddeleninname) en de glykemieregeling kunnen verbeteren<sup>1</sup>. Anderzijds zou confrontatie met gestoorde glykemiewaarden de levenskwaliteit van patiënten negatief kunnen beïnvloeden, vooral door het induceren van angst<sup>2,3</sup>. De methodologische kwaliteit van de meeste studies over glykemie zelfcontrole is matig en de resultaten zijn tegenstrijdig<sup>1</sup>.

## Analyse

P. Sunaert  
H. Bastiaens

## Referentie

O'Kane MJ, Bunting B, Copeland M, Coates VE; ESMON-studygroup. Efficacy of self monitoring of blood glucose in patients with newly diagnosed type 2 diabetes (ESMON study): randomised controlled trial. *BMJ* 2008;336:1174-7.

## Bestudeerde populatie

- 184 patiënten jonger dan 70 jaar (gemiddeld 58 tot 61 jaar) met nieuw gediagnosticeerde type 2-diabetes; verwezen door de huisarts naar de diabeteskliniek van vier ziekenhuizen in Noord-Ierland; 60% mannen; gemiddelde BMI 34 tot 32; gemiddelde HbA1c 8,8 tot 8,6
- belangrijkste exclusiecriteria: secundaire diabetes, insulinothérapie, reeds zelfcontrole in de voorgeschiedenis, ernstige pathologie in de laatste zes maanden, chronisch nierlijden, chronisch leverlijden en alcoholmisbruik.

## Onderzoeksopzet

- prospectieve, gerandomiseerde, gecontroleerde studie
- interventiegroep (n=96): glykemie zelfcontrole: glykemiemeter met instructies hoe deze te gebruiken; wekelijks vier nuchtere en vier postprandiale metingen; instructies met betrekking tot aanpassing van dieet en fysieke activiteit bij hoge glykemiewaarden
- controlegroep (n=88): geen glykemie zelfcontrole
- gestructureerd educatieprogramma voor alle patiënten; tijdens elk bezoek aan het diabetescentrum werd in beide groepen HbA1c en in de interventiegroep ook de resultaten van de zelfmeting besproken; de medicamenteuze behandeling werd in beide groepen volgens hetzelfde algoritme aangepast op basis van de gemeten HbA1c
- follow-up: één jaar; driemaandelijks tussentijdse controle in het diabetescentrum.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: verschil tussen beide groepen in HbA1c, algemeen welbevinden (depressie, angst, positieve ingesteldheid, energie) en incidentie van hypoglykemie
- secundaire uitkomstmaten: verschil tussen beide groepen in BMI, gebruik van orale antidiabetica
- **intention to treat analyse.**

## Resultaten

- HbA1c: geen significante verschillen tussen de interventie- en de controlegroep (na twaalf maanden: HbA1c 6,9% (SD 0,8) in de interventiegroep versus 6,9% (SD 1,2) in de controlegroep; 95% BI van -0,25 tot 0,38)
- depressie: 6% hogere (slechtere) score (p=0,01) in de interventiegroep na twaalf maanden
- studie-uitval: twee patiënten in elke groep
- therapietrouw in de interventiegroep: 73% van de patiënten voerden >80% van de aanbevolen metingen uit
- geen significante verschillen tussen beide groepen voor de andere uitkomstmaten.

## Besluit van de auteurs

Bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde type 2-diabetes heeft glykemie zelfcontrole geen effect op de glykemieregeling, maar gaat zelfcontrole wel gepaard met een minder goede score voor depressie.

**Financiering:** Northern Ireland research and development office. Johnson and Johnson leverde gratis de glykemiemeters.

**Belangenvermenging:** de auteurs verklaren geen belangenvermenging te hebben.

1. Welschen LM, Bloemendal E, Nijpels C, et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin: a systematic review. *Diabetes Care* 2005;28:1510-7.

2. Peel E, Douglas M, Lawton J. Self monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: longitudinal qualitative study of patients' perspectives. *BMJ* 2007;335:493-6.

3. Farmer A, Wade A, Coyder E, et al. Impact of self monitoring of blood glucose in the management of patients with non-insulin treated diabetes: open parallel group randomised trial. *BMJ* 2007;335:132-9.

4. Wens J, Sunaert P, Nobels F, et al. WVVH-VDV Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Diabetes Mellitus type 2. Berchem/Cent: WVVH/VDV, 2005.

5. [www.inami.fgov.be/care/nl/revalidatie/convention/diabetes/](http://www.inami.fgov.be/care/nl/revalidatie/convention/diabetes/) (geraadpleegd op 12 juni 2009).



## Methodologische beschouwingen

Het onderzoeksprotocol van deze studie is correct. De interventiegroep verschilde van de controlegroep alleen op het gebied van zelfmeting, aanpassing van leefstijl (dieet en fysieke activiteiten) in functie van de zelf gemeten glykemiewaarden en bespreking van de zelf gemeten glykemiewaarden bij elk bezoek aan het diabetescentrum. De patiënten uit beide groepen kregen hetzelfde educatieprogramma aangeboden en de aanpassing van de medicamenteuze behandeling gebeurde met hetzelfde target-driven algoritme op basis van de gemeten HbA1c-waarden. Het niet standaardiseren van deze aspecten van de behandeling was vaak een punt van kritiek bij de evaluatie van eerdere studies over het effect van zelfcontrole. De exclusiecriteria waren relevant omdat in deze omstandigheden de glykemieregeling nauwkeuriger dient opgevolgd te worden.

## Resultaten in perspectief

Het is de eerste studie die het nut van glykemie zelfcontrole onderzocht bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde type 2-diabetes. Het onderzoek is uitgevoerd in een ziekenhuis maar de patiënten waren verwezen door de huisarts. De auteurs vermelden dat de huisartsen een normaal verwijsgedrag vertoonden, zonder de expliciete reden voor verwijzing te geven. De patiënten hadden bij aanvang van de studie een hoge gemiddelde HbA1c (8,8% in de interventiegroep en 8,6% in de controlegroep). Hier geven de auteurs geen verklaring voor. De patiënten in de interventiegroep bereikten de streefwaarde niet sneller dan de controlegroep en hadden daar ook niet méér medicatie voor nodig. Een recent goed uitgevoerde studie bij diabetespatiënten zonder insulinebehandeling (mediane duur van diabetes drie jaar) en met aanvaardbare glykemiewaarden (gemiddelde HbA1c 7,5%), kwam na twaalf maanden tot hetzelfde resultaat<sup>3</sup>.

Er was evenmin een verschil tussen beide groepen in optreden van hypoglykemie. De kans op hypoglykemie was in beide groepen echter zeer klein omdat de meeste patiënten de streefwaarde bereikten door het aanpassen van de leefstijl en het opstarten van metformine. De kans op het optreden van hypoglykemie neemt vooral toe bij gebruik van hypoglykemiërende sulfamiden, zeker als men strikte streefwaarden nastreeft. In de praktijk is het intensifiëren van de behandeling met hypoglykemiërende sulfamiden dan ook vaak een reden om (tijdelijk) zelfcontrole te starten<sup>4</sup>.

Het algemene welbevinden, de attitude ten aanzien van diabetes en de tevredenheid met de behandeling werden onderzocht via vragenlijsten. Het is onduidelijk wat de klinische relevantie is van de 6% significant hogere (dus slechtere) score op de depressiesubschaal (zes punten op een score van 100;  $p=0,01$ ) in de interventiegroep. De auteurs geven geen absolute cijfers en vergelijken evenmin met een populatie zonder diabetes of met andere diabetespatiënten.

## Voor de praktijk

Deze studie bevestigt de aanbeveling dat we glykemie zelfcontrole niet systematisch aan alle patiënten met type 2-diabetes moeten aanbieden. Patiënten met type 2-diabetes, behandeld met insuline, hebben uiteraard wel permanente zelfcontrole nodig. Ook wanneer we hypoglykemiërende sulfamiden opstarten bij onvoldoende gecontroleerde patiënten of gebruiken bij patiënten met een verhoogd risico van hypoglykemie (onregelmatig beroepsleven), kan glykemie zelfcontrole (tijdelijk) aanbevolen zijn<sup>4</sup>.

In de Belgische context is zelfcontrole materiaal alleen terugbetaald voor patiënten die behandeld worden met minstens twee insuline-injecties per dag én ingeschreven zijn in een conventiecentrum van het ziekenhuis<sup>5</sup>. De andere patiëntengroepen hebben momenteel geen recht op terugbetaling van strips. De meeste mutualiteiten voorzien voor bepaalde groepen toch een beperkte terugbetaling van strips en/of een glucometer.

### ● Besluit Minerva

Uit dit onderzoek blijkt dat het systematisch aanbieden van zelfcontrole aan alle nieuw gediagnosticeerde type 2-diabetespatiënten niet leidt tot een snellere en betere glykemiecontrole.



# Metformine bij zwangerschapsdiabetes?

- **Klinische vraag** Wat zijn de werkzaamheid en veiligheid van metformine (alleen of in associatie met insuline) in vergelijking met insuline bij vrouwen met zwangerschapsdiabetes?
- **Achtergrond** Zwangerschapsdiabetes verhoogt het risico van perinatale verwikkelingen<sup>1</sup>. Diagnose en behandeling van zwangerschapsdiabetes zou het aantal ernstige perinatale verwikkelingen reduceren<sup>2</sup>. Wanneer de glykemie onvoldoende onder controle is met voedings- en bewegingsadvies, kan de behandeling aangevuld worden met insuline. Een veilig gebruik van insuline vraagt echter educatie en kan bovendien gepaard gaan met hypoglykemie en gewichtstoename. Orale antidiabetica zoals metformine kunnen daarom nuttig zijn als alternatieve behandeling. De werkzaamheid en veiligheid van metformine bij zwangerschapsdiabetes blijft echter onduidelijk.

## Analyse

I. Van Pottelbergh,  
T. Poelman

## Referentie

Rowan JA, Hague WM, Gao W, et al; MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2003-15.

## Bestudeerde populatie

- 751 zwangere vrouwen tussen 18 en 45 jaar oud (gemiddeld 33 jaar) met zwangerschapsdiabetes; gerekruteerd in tien stedelijke verloskundige centra van Nieuw-Zeeland en Australië
- bijkomende inclusiecriteria: éénlingzwangerschap; zwangerschapsduur 20-30 weken; ondanks voedings- en bewegingsadvies meerdere malen nuchtere glykemie >97,2 mg/dl of twee uur postprandiale glykemie >120,6 mg/dl op capillair bloed
- exclusiecriteria: gekende diabetes, foetale anomalie of groeiretardatie, contra-indicatie voor metformine, zwangerschapshypertensie, pre-eclampsie, gebroken vliezen.

## Onderzoeksopzet

- multicenter, gerandomiseerde, **open-label** studie
- twee groepen: metformine (n=373) versus insuline (n=378)
- metformine 500 mg één tot twee maal per dag, om de één tot twee weken verhoogd tot maximaal 2500 mg per dag; + insuline indien streefwaarde niet bereikt (in 46,3% van de gevallen)
- streefwaarde voor beide groepen: nuchtere glykemie <99 mg/dl of twee uur postprandiale glykemie <126 mg/dl op capillair bloed.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: samengesteld eindpunt van neonatale complicaties: neonatale hypoglykemie, respiratoire distress tijdens de eerste 24 uren na de geboorte, nood aan fotherapie, geboortetrauma, Apgarscore <7 vijf minuten na de geboorte, vroeggeboorte (<37 weken)
- secundaire uitkomstmaten: neonatale anthropometrie; gewichtsevolutie bij moeder en kind; hypertensieve compli-

caties, glykemie, glucosetolerantie na zes tot acht weken, tevredenheid van de behandeling bij de moeder

- analyse volgens modified intention to treat.

## Resultaten

- primaire uitkomstmaat: geen significant verschil in het optreden van neonatale complicaties tussen de metformine- en de insulinegroep (32% versus 32,2%; p=0,95)
- minder neonatale ernstige (<28,8 mg/dl) hypoglykemie (p=0,008) en meer vroeggeboorte (p=0,04) met metformine dan met insuline
- secundaire uitkomstmaten: significant minder gewichtstoename tijdens de zwangerschap en meer gewichtsafname postpartum in de metforminegroep; significant meer tevredenheid met metformine dan met insuline
- geen significant verschil in ongewenste effecten tussen beide groepen.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij vrouwen met zwangerschapsdiabetes metformine, alleen of in combinatie met insuline, niet tot méér perinatale complicaties leidt dan behandeling met insuline. De patiënten verkozen een behandeling met metformine.

**Financiering:** giften van de Auckland Medical Research Foundation, de National Women's Evelyn Bond Charitable Trust, de Health Research Council of New Zealand en de National Health and Medical Research Council of Australia.

**Belangenvermenging:** één auteur ontving honoraria van Sanofi-Aventis.

1. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002.
2. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al; Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005;352:2477-86.
3. Rowan JA; MiG Investigators. A trial in progress: gestational diabetes. Treatment with metformin compared with insulin (the Metformin in Gestational Diabetes [MiG] trial). *Diabetes Care* 2007;30; Suppl 2:S214-9.
4. Charles B, Norris R, Xiao X, Hague W. Population pharmacokinetics of metformin in late pregnancy. *Ther Drug Monit* 2006;28:67-72.
5. Glueck CJ, Goldenberg N, Prankoff J, et al. Height, weight, and motor-social development during the first 18 months of life in 126 infants born to 109 mothers with polycystic ovary syndrome who conceived on and continued metformin through pregnancy. *Hum Reprod* 2004;19:1323-30.
6. Nicholson W, Bolen S, Witkop CT, et al. Benefits and risks of oral diabetes agents compared with insulin in women with gestational diabetes: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2009;113:193-205.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence. Diabetes in pregnancy. Management of diabetes and its complications from pre-conception to the postnatal period. NICE Clinical guideline 63, March 2008.
8. Ecker JL, Greene MF. Gestational Diabetes - Setting limits, exploring treatments. *N Engl J Med* 2008;358:2061-3.
9. Wens J, Sunaert P, Nobels F, et al. WVVH-VDV Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: diabetes mellitus type 2. Berchem/Gent: WVVH/VDV, 2005.

## Methodologische beschouwingen

Het open-label protocol vormt een belangrijke beperking van deze studie. Volgens de auteurs was blinding niet mogelijk omwille van praktische en ethische bezwaren. De onderzoekers vertrokken van de nulhypothese dat het aantal perinatale complicaties zou toenemen met 10% (van 30 naar 40%) in de metformine- versus de insulinegroep. De 30% perinatale morbiditeit met insuline was gebaseerd op lokale cijfers, terwijl de 10% toename met metformine volledig arbitrair gekozen was. Hieruit blijkt dat de onderzoekers, zonder dit expliciet te vermelden, gebruik maakten van een non-inferioriteitsprotocol. In hun discussie beweren ze echter in de eerste plaats een superioriteitsprotocol te hebben gebruikt, met als nulhypothese dat insuline beter is dan metformine. Het non-inferioriteitsprotocol met een delta van 1,33 (40%:30%) zou dan post hoc zijn uitgevoerd. De verwarring wordt nog groter wanneer uit een vroegere publicatie blijkt dat de studie vertrekt van de nulhypothese dat metformine dezelfde neonatale morbiditeit heeft als insuline, waarbij het dan eerder om een equivalentieprotocol zou gaan<sup>3</sup>.

De onderzoekers doen geen echte intention to treat analyse. Ze houden geen rekening met tien vrouwen in de metforminegroep en acht vrouwen in de insulinegroep waarvan na randomisatie geen gegevens beschikbaar waren.

## Resultaten in perspectief

De primaire uitkomstmaat is samengesteld uit verschillende eindpunten van sterk uiteenlopende klinische relevantie. Op basis van het resultaat van de primaire uitkomstmaat kunnen we dus geen eenduidige conclusies trekken.

Metformine passeert de placenta waardoor de foetus wordt blootgesteld aan gelijkaardige concentraties als bij de moeder<sup>4</sup>. Volgens de auteurs zouden onbekende ongewenste effecten van metformine op foetale groei en welzijn zich dan ook moeten vertalen in een hogere frequentie van 'iatrogene' vroeggeboortes. Hoewel in de metforminegroep significant meer vroeggeboortes (<37 weken) voorkwamen, bleek alleen het aantal 'spontane' (zonder aanwijsbare oorzaak) vroeggeboortes te zijn toegenomen. Dit kan louter toevallig zijn of kan toch het gevolg zijn van een ongekend effect van metformine op de arbeid.

Het is de bedoeling om na twee jaar gegevens te verzamelen over de groei en de motorische ontwikkeling van de kinderen die in deze studie opgenomen zijn. Uit een vroegere studie met 126 kinderen waarvan de moeder tijdens de

zwangerschap metformine kreeg omwille van een polycystisch syndroom bleken er na achttien maanden geen stoornissen te zijn in groei, motorische en sociale ontwikkeling<sup>5</sup>. Tot slot kunnen we uit deze studie niets besluiten over een verschil in effect tussen metformine en insuline op glykemiecontrole in geval van zwangerschapsdiabetes, omdat in de metforminegroep 46% van de patiënten bijkomend insuline gebruikte.

## Andere studies

Uit een recente systematische review blijkt dat dit de eerste studie is die metformine vergelijkt met insuline voor de behandeling van zwangerschapsdiabetes<sup>6</sup>. Drie niet-geblindeerde RCT's in India, Brazilië en de V.S. met respectievelijk 23, 70 en 404 zwangere (22 tot 25 weken) vrouwen met zwangerschapsdiabetes vergeleken insuline met glyburide of acarbose. In geen enkele studie vond men een verschil in glykemiecontrole bij de moeder, aantal keizersnedes en andere maternele uitkomsten tussen insuline en glyburide of acarbose. De meta-analyse van deze drie studies kon evenmin een verschil in geboortegewicht aantonen.

## Voor de praktijk

Gezien de langetermijneffecten van metformine en andere orale antidiabetica op het kind nog onvoldoende bestudeerd zijn, blijft de actueel aanbevolen behandeling van zwangerschapsdiabetes bestaan uit voedings- en bewegingsadvies, met eventueel toevoegen van insuline wanneer onvoldoende glykemiecontrole bereikt wordt. Deze aanpak komt overeen met de huidige NICE-richtlijn over zwangerschapsdiabetes<sup>7</sup>. Laten we ook niet vergeten dat het doormaken van zwangerschapsdiabetes een sterke voorspeller is van type 2-diabetes. Ná het doormaken van zwangerschapsdiabetes dient daarom extra aandacht te worden besteed aan sensibilisering voor een gezonde leefstijl, een goede gewichtscntrole en een gestructureerde follow-up<sup>8,9</sup>.

### ● Besluit Minerva

Deze studie bij vrouwen met zwangerschapsdiabetes toont aan dat metformine, alleen of in combinatie met insuline, niet méér perinatale complicaties veroorzaakt dan insuline. De langetermijneffecten op het kind zijn echter nog niet gekend. Voedings- en bewegingsadvies met eventueel toevoegen van insuline, blijft daarom de eerstekeuzebehandeling van zwangerschapsdiabetes.



# Cardiovasculair voordeel van intensieve glykemiecontrole?

- **Klinische vraag** Is intensieve glykemiecontrole effectief voor de preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten met reeds lang bestaande type 2-diabetes?
- **Achtergrond** Bij type 2-diabetes vermindert strikte glykemiecontrole het risico van microvasculaire eindpunten (aangetoond in de UKPDS-studie na tien jaar opvolging). Voor de preventie van macrovasculaire gebeurtenissen zijn de resultaten tegenstrijdig<sup>1</sup>. In de ADVANCE-studie had een intensieve behandeling geen effect op macrovasculaire gebeurtenissen. De ACCORD-studie werd vroegtijdig stopgezet omwille van een toename van de mortaliteit bij intensieve glykemiecontrole (streefwaarde HbA1c <6%)<sup>2</sup>.

## Analyse

P. Chevalier  
B. Jandrain

## Referentie

Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.

## Bestudeerde populatie

- 1 791 militaire veteranen, gemiddelde leeftijd 60,4 jaar, 3% vrouwen, type-2 diabetes sinds gemiddeld 11,5 jaar, 52% staat bij aanvang op insuline, suboptimale glykemiecontrole (gemiddelde HbA1c 9,4%); 40% met minstens één cardiovasculaire gebeurtenis in de voorgeschiedenis (secundaire of tertiaire preventie)
- exclusie: HbA1c <7,5%, cardiovasculaire gebeurtenis tijdens de afgelopen zes maanden, gevorderd congestief hartfalen, ernstige angor, levensverwachting minder dan zeven jaar, BMI >40, creatininemie >1,6 mg/dl, ALT meer dan drie maal de norm.

## Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, gecontroleerde, multicenter, **open-label** studie
- intensieve behandeling (n=892): streefwaarde voor HbA1c 1,5% lager dan de waarde in de groep met referentiebehandeling (n=899)
- therapeutisch schema: BMI ≥27: metformine + rosiglitazon; BMI <27: glimepiride + rosiglitazon; groep met referentiebehandeling kreeg halve dosis; intensieve behandelingsgroep kreeg maximale dosis; toevoeging van insuline indien HbA1c niet lager dan 6% met intensieve behandeling en niet lager dan 9% met referentiebehandeling; toevoeging van andere orale antidiabetica mogelijk
- identieke aanpak van andere cardiovasculaire risicofactoren in beide groepen; behalve bij contra-indicaties kregen alle patiënten aspirine (91 en 94% naargelang de groep) en een statine (83 en 86%)
- gemiddelde opvolging van 5,6 jaar.

## Uitkomstmeting

- samengestelde primaire uitkomstmaat: tijd tot een eerste majeure cardiovasculaire gebeurtenis, nl. myocardinfarct, CVA, cardiovasculair overlijden, chronisch hartfalen, chirurgische interventie voor cardiaal, cerebrovasculair of perifere vasculair lijden, chirurgisch niet behandelbare coronaropathieën, amputatie voor ischemisch gangreen

- secundaire eindpunten : angor, TIA, claudicatio intermittens, ischemie van een been, sterfte door elke oorzaak, microvasculaire complicaties
- ongewenste effecten, o.a. hypoglykemie
- **intention to treat analyse.**

## Resultaten

Groep met intensieve behandeling versus groep met referentiebehandeling:

- studie-uitval: 15% versus 13,5%
- gemiddelde HbA1c: 6,9% versus 8,4%
- samengestelde primaire uitkomstmaat: geen verschil in tijd tot optreden van een gebeurtenis: **HR 0,88; 95% BI van 0,74 tot 1,05; log-rank test p=0,14**; geen significant verschil in aantal gebeurtenissen: 33,5% versus 29,5% (**RRR 11,9%**)
- geen verschil voor de afzonderlijke componenten van de primaire uitkomstmaat, voor globale sterfte en voor microvasculaire complicaties
- ongewenste effecten (voornamelijk hypoglykemie): 24,1% versus 17,6%
- gewichtstoename: 4 versus 0,66 kg; p=0,01.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met slecht gecontroleerde type 2-diabetes intensieve glykemiecontrole geen significant effect heeft op majeure cardiovasculaire gebeurtenissen, sterfte of microvasculaire complicaties.

**Financiering:** Veterans Affairs Cooperative Studies Program, American Diabetes Association, National Eye Institute en verschillende farmaceutische firma's; de financierende instanties zijn in geen enkel stadium van de studie tussengekomen.

**Belangenvermenging:** verschillende auteurs verklaren voor diverse redenen honoraria te hebben ontvangen van meerdere farmaceutische firma's.

1. Wens J. Het effect na tien jaar van een intensieve glykemiecontrole bij type 2-diabetes. *Minerva* 2009;8(6):74-5.
2. Chevalier P, Wens J. Intensiteit van glykemiecontrole en cardio- (micro-)vasculair risico. *Minerva* 2008;7(7):108-9.

3. Wens J. Invloed van een multifactoriële interventie op mortaliteit bij type 2-diabetes. *Minerva* 2008;7(7):106-7.
4. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.

## Methodologische beschouwingen

Het open-label opzet van deze gerandomiseerde studie is correct. Er was concealment of allocation en de onderzoekers gebruikten correcte statistische toetsen. Ze corrigeerden echter niet de p-waarden voor de multipale vergelijkingen. Ze vermelden evenmin dat de registratie van gebeurtenissen centraal gebeurde. Dit laatste is een belangrijke beperking voor een open-label studie. Het aantal gebeurtenissen is lager dan voorzien, net zoals in de ADVANCE-studie. We moeten hierbij vermelden dat de cijfers voor hun steekproefberekening dateerden van 1997. In deze periode stond de aanpak van andere cardiovasculaire risicofactoren minder op punt dan in de recente studies (zie volgende paragraaf). De auteurs vermelden noch in hun publicatie, noch in de supplementaire elektronische informatie, de toegediende doses, o.a. de maximale dosis orale antidiabetica. We weten ook niet hoeveel patiënten glitazonen kregen. De effectief toegediende therapeutische schema's en dus het verschil hierin (bv. voor insuline) zijn niet vermeld. Volgens de auteurs was het streefdoel een verschil van 1,5% voor HbA1c tussen de twee groepen. Het protocol echter vermeldt een HbA1c >6% bij de intensieve behandeling en >9% bij de referentiebehandeling als basis om te beslissen of insuline toegevoegd wordt aan de initiële behandeling.

## Interpretatie van de resultaten

Deze studie includeert bijna uitsluitend mannen met gemiddeld meer dan tien jaar bestaande type 2-diabetes. In vergelijking met andere studies zoals de ADVANCE- en de ACCORD-studie is hun cardiovasculaire risico, met uitzondering van diabetes, slecht omschreven. Nochtans lijkt dat risico wel groot: 40% secundaire of tertiaire preventie, 72% hypertensie, 72% rokers of ex-rokers. Volgens de gegevens was er een strikte aanpak van andere risicofactoren: bloeddrukcontrole (125/69 mmHg versus 127/68 mmHg), LDL-cholesterol (< 80 mg/dl), HDL-cholesterol (41 mg/dl versus 40 mg/dl), triglyceriden (159 mg/dl versus 151 mg/dl). De resultaten van deze studie hebben dus betrekking op mannen met meer dan tien jaar bestaande type 2-diabetes en met een verhoogd cardiovasculair risico, maar met een goede aanpak van de behandelbare cardiovasculaire risicofactoren. Een intensieve diabetescontrole levert voor deze populatie dus geen winst op in vergelijking met een referentiebehandeling.

## Andere studies

Minerva besprak in 2008 de resultaten op langere termijn (13,3 jaar) van het observationele onderzoek als vervolg op de Steno-2-studie<sup>3</sup>. De winst met leefstijlinterventies (dieet, fysieke oefeningen, rookstop) en een stapsgewijze medicamenteuze aanpak volgens strikte streefdoelen (HbA1c

<6,5%, cholesterol en triglyceriden, bloeddruk) door een team (arts, verpleegkundige, diëtiste) op het vlak van globale mortaliteit en cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, bleef bestaan. Glitazon was hier echter geen onderdeel van de behandeling.

In een observationele studie van de UKPDS-gegevens na 10 jaar verminderden microvasculaire complicaties, myocardinfarct en globale mortaliteit significant voor de patiënten met een vroegere intensieve opvolging in vergelijking met een conventionele opvolging<sup>4,1</sup>. Recente grote RCT's bevestigen dit voordeel van een intensieve behandeling (streefwaarde HbA1c ≤6,5%, bereikt bij 6,4%, <20% glitazonen) op het vlak van preventie van nefropathie en niet op het vlak van retinopathie of macrovasculaire gebeurtenissen<sup>2</sup>. De ACCORD-studie vergeleek intensieve behandeling (streefwaarde HbA1c <6%, bereikt bij 6,5%, 90% rosiglitazon) met een referentiebehandeling (streefwaarde HbA1c 7,0 tot 7,9%, bereikt bij 7,3%); omwille van een verhoogde mortaliteit in vergelijking met de referentiebehandeling, werd de intensieve studie-arm vroegtijdig stopgezet<sup>2</sup>. In deze studie was er geen verschil tussen de twee studie-armen voor de primaire samengestelde uitkomstmaat (niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal CVA en cardiovasculaire sterfte). De vergelijking van deze resultaten bevestigt voor talrijke experts de twijfel over de veiligheid van rosiglitazon. Hoe andere factoren deze negatieve resultaten van een intensieve behandeling konden beïnvloeden, moet verder onderzocht worden.

## Voor de praktijk

De resultaten van deze studie wijzen in dezelfde richting als de resultaten van twee andere recente RCT's: intensieve behandeling door zeer strikte glykemiecontrole levert geen winst op voor de preventie van macrovasculaire gebeurtenissen bij patiënten met type 2-diabetes sinds meer dan tien jaar (in dit geval bijna uitsluitend mannen) en met een verhoogd cardiovasculair risico door andere redenen naast diabetes, weliswaar met een goede aanpak van deze risicofactoren. Bij type 2-diabetes blijven de aanbevelingen dus ongewijzigd: rookstop, aangepast dieet en fysieke oefeningen, controle van de bloeddruk, anti-aggregantia en een statine indien aangewezen, en glykemiecontrole met een streefwaarde van HbA1c <7%.

## ● Besluit Minerva

Op het vlak van preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen toont deze RCT geen voordeel aan van een intensieve behandeling met als doel een lagere streefwaarde van HbA1c te bekomen bij patiënten met type 2-diabetes en met (sterk) verhoogd cardiovasculair risico. De aanpak van andere cardiovasculaire risicofactoren blijft de belangrijkste doelstelling, eerder dan het bereiken van een HbA1c lager dan 7%.



# Intensieve controle van type 2-diabetes en cardiovasculaire preventie

- **Klinische vraag** Vermindert intensievere glykemiecontrole bij type 2-diabetes de macrovasculaire complicaties en globale mortaliteit meer dan een conventionele behandeling?
- **Achtergrond** Uit observationele studies blijkt dat betere glykemiecontrole het cardiovasculaire risico vermindert. In RCT's is deze winst aangetoond voor de preventie van microvasculaire gebeurtenissen. Alleen voor metformine (op basis van een subgroepanalyse) is er een winst aangetoond voor de preventie van macrovasculaire gebeurtenissen (UKPDS-studie). Is het gebrek aan effect in de meest recente RCT's te wijten aan onvoldoende power voor deze uitkomstmaat? Kan een meta-analyse van deze studies hierop antwoord geven?

**Analyse**  
P. Chevalier

**Referentie**  
Ray KK, Kondapally SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;373:1765-72.

## Methodologie

Systematische review en meta-analyse

**Geraadpleegde bronnen**

- MEDLINE, Cochrane Central en EMBASE van januari 1970 tot januari 2009; alleen Engelstalige publicaties
- zoektocht in referentielijsten van relevante artikels, incl. meta-analyses en reviews; raadpleging van experts.

**Geselecteerde studies**

- inclusiecriteria: RCT's die intensieve behandeling vergelijken met conventionele behandeling (placebo, referentiebehandeling, minder intensieve glykemiecontrole); cardiovasculaire gebeurtenissen als primaire uitkomstmaat; stabiele pathologie (exclusie van gehospitaliseerde patiënten)
- exclusie: ADOPT- en RECORD-studie omdat cardiovasculaire gebeurtenissen geen primaire uitkomstmaat waren, DREAM-studie bij patiënten met gestoorde glucosetolerantie, UGDP-studie bij patiënten met gestoorde glucosetolerantie + diabetes, Steno-2-studie met meerdere interventies, Kumamoto-studie met samengestelde uitkomstmaat zonder analyse van de individuele componenten
- uiteindelijke inclusie van 5 RCT's; combinatie van UKPDS-33-studie<sup>1</sup> en UKPDS-34-studie<sup>2</sup> tot één UKPDS-studie.

**Bestudeerde populatie**

- 33 040 patiënten met type 2-diabetes
- kenmerken naargelang de studies:
  - UKPDS: diabetes sedert minder dan één jaar
  - andere studies: diabetes van langere duur (acht tot twaalf jaar); voorgeschiedenis van macrovasculaire gebeurtenissen (bij 32 tot 100% van de patiënten); gemiddelde leeftijd van 53 tot 66 jaar; >50% mannen.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: niet-fataal myocardinfarct, coronaire lijden (fataal of niet-fataal myocardinfarct), CVA, globale mortaliteit
- secundaire uitkomstmaten: hartfalen, hypoglykemie, gewichtstoename
- random effects model voor de analyse
- **Chi<sup>2</sup>** en **I<sup>2</sup>** voor het testen van heterogeniteit.

## Resultaten

- gemiddelde HbA1c 0,9% lager met intensieve behandeling
- primaire uitkomstmaten: *zie tabel*
- secundaire uitkomstmaten: geen significant verschil voor hartfalen; meer patiënten met episodes van hypoglykemie (38,1% versus 28,6% - zonder statistische toets) en met ernstige hypoglykemie bij intensieve behandeling (2,3% versus 1,2%); gemiddeld 2,5 kg méér gewicht (SD 1,2) na intensievere behandeling.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat over het geheel van alle studies, intensieve glykemiecontrole het aantal coronaire gebeurtenissen significant vermindert in vergelijking met conventionele behandeling, zonder het sterfterisico te verhogen. De beste manier en snelheid waarmee HbA1c wordt verlaagd, kan verschillen van populatie tot populatie.

**Financiering:** verschillende auteurs werden gefinancierd via beurzen.

**Belangenvermenging:** twee auteurs verklaren vergoedingen te hebben ontvangen van verschillende farmaceutische firma's.

Tabel. Resultaten van de belangrijkste uitkomstmaten voor intensieve glykemiecontrole versus conventionele behandeling.

Uitkomstmaat	OR (95% BI)	I <sup>2</sup> (95% BI)	Percentage gebeurtenissen bij conventionele behandeling
Niet-fataal myocardinfarct	0,83 (0,75 - 0,93)	0,0 (0,0 - 69,3)	4,8%
Hartfalen	0,85 (0,77 - 0,93)	0,0 (0,0 - 52,7)	7,2%
CVA	0,93 (0,81 - 1,06)	0,0 (0,0 - 62,0)	3,4%
Globale mortaliteit	1,02 (0,87 - 1,19)	58 (0,0 - 84,4)	8,3% (18,6/1 000 patiëntjaren)

1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.

2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.

3. Wens J. Het effect na tien jaar van een intensieve glykemiecontrole bij type 2-diabetes. *Minerva* 2009;8(6):74-5.

4. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al; PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.

## Methodologische beschouwingen

De auteurs voerden hun meta-analyse over het geheel gezien correct uit: zoektocht in drie gevalideerde databanken, zeer strikte inclusiecriteria en goede gegevensextractie. De exclusie van verschillende grote studies is goed gemotiveerd. Vreemd genoeg vermelden ze niets over de kwaliteit van de studies. Ze onderzoeken wel de statistische heterogeniteit van de resultaten. Er is alleen heterogeniteit voor mortaliteit wat de interpretatie van het niet-significante resultaat des te deliëter maakt. Op het statistische vlak moeten we enigszins terughoudend zijn. Drie studies beschikken over hazard ratios voor de primaire uitkomstmaten van deze meta-analyse; in twee andere studies zijn alleen de absolute waarden beschikbaar. De auteurs hanteren deze gegevens zodanig dat ze alles tot OR kunnen omrekenen en houden hierbij geen rekening met de moeilijkheden die deze manier van berekenen met zich meebrengt.

## Resultaten in perspectief

De auteurs benadrukken de positieve resultaten van een intensieve behandeling op het vlak van niet-fataal myocardinfarct en ischemie. Het niet-significante resultaat voor de preventie van CVA wijten ze met vrij grote zekerheid aan het geringere aantal gebeurtenissen. Ook het verschil voor globale mortaliteit is niet significant. Het aantal gebeurtenissen is hier in verhouding groter dan bij de andere uitkomstmaten. De auteurs berekenen een NNT voor twee van de vier belangrijkste uitkomstmaten: 87 voor myocardinfarct en 69 voor CVA (met een statistisch niet-significant resultaat!). Vermits ze geen betrouwbaarheidsintervallen vermelden, kunnen we de precisie van de resultaten niet beoordelen (en dus ook niet de klinische relevantie). Bij de interpretatie van deze meta-analyse moeten we de resultaten herbekijken in het licht van de geïncludeerde studies. De UKPDS-studie kon geen meerwaarde aantonen van strikte glykemiecontrole bij type 2-diabetes, behalve bij een subgroep van patiënten behandeld met metformine<sup>1,2</sup>. De langetermijnresultaten (10 jaar na stopzetting van de RCT) wijzen echter op een voordeel voor intensieve controle<sup>3</sup>.

Gemiddelde HbA1c-waarden in de geïncludeerde studies:

- UKPDS<sup>1,2</sup>: 7% bij intensieve behandeling en 7,9% bij referentiebehandeling
- PRO-active<sup>4</sup>: 7,0% bij intensieve behandeling en 7,6% bij referentiebehandeling
- ADVANCE<sup>5</sup>: 6,8% bij intensieve behandeling en 7,3% bij referentiebehandeling

- ACCORD<sup>6</sup>: 6,4% bij intensieve behandeling en 7,5% bij referentiebehandeling
- VADT<sup>7</sup>: 6,9% bij intensieve behandeling en 8,4% bij referentiebehandeling.

De vergelijking van de HbA1c waarden toont aan dat 'intensieve controle' een andere betekenis heeft naargelang de studies. Dit helpt uiteraard de clinicus niet bij het bepalen van de optimale streefwaarde.

De PRO-active-studie evalueerde het nut van het toevoegen van pioglitazon. In de ACCORD-studie werd de studie-arm met intensieve behandeling vroegtijdig stopgezet omwille van het verhoogde mortaliteitsrisico.

Daarnaast zijn er ook nog andere populatieverschillen tussen deze studies, o.a. op het vlak van de duur van diabetes vóór inclusie. De ACCORD- en de VADT-studie includeerden patiënten met de langste voorgeschiedenis van diabetes (tien jaar of meer). In beide studies is het mortaliteitsrisico groter met intensieve behandeling. De studies verschillen ook op het vlak van demografische kenmerken, opvolgingsduur en toegediende antidiabetica. Het is dus niet mogelijk om op basis van deze meta-analyse te besluiten welke behandeling het meest effectief is. De auteurs geven zelf ook toe dat er geen conclusies mogelijk zijn in functie van subgroepen volgens leeftijd, geslacht, duur van diabetes, initiële HbA1c, cardiovasculaire voorgeschiedenis of co-morbiditeit. Een meta-analyse met individuele patiëntgegevens of andere RCT's zijn noodzakelijk om dit te weten te komen. Deze meta-analyse bevestigt ook de gewichtstoename en het risico van hypoglykemie (o.m. ernstige) bij intensievere controle. Dit zijn belangrijke elementen in het overleg met de patiënt over de behandelingskeuze.

## Voor de praktijk

Moet glykemiecontrole bij type 2-diabetes gericht zijn op het bereiken van eenzelfde lage HbA1c, ongeacht de leeftijd, het geslacht, de duur van de diabetes of de cardiovasculaire voorgeschiedenis? In deze meta-analyse vinden we geen antwoord op deze vraag, of toch geen beter antwoord dan in elk van de afzonderlijke studies. De resultaten geven niet aan welke 'intensieve' behandeling best kan gestart worden. De algemene aanbeveling lijkt een streefwaarde van HbA1c te zijn die dicht bij 7% ligt. Deze aanbeveling kan in de toekomst mogelijk veranderen bij het verschijnen van nieuwe studies. Vergeten we ook niet dat bij type 2-diabetes, controle van de bloeddruk en cholesterolverlaging met een statine, een bewezen nut hebben op het cardiovasculaire vlak.

## ● Besluit Minerva

Deze meta-analyse groepeerde de belangrijkste RCT's en analyseert de meerwaarde van intensieve glykemiecontrole versus referentiebehandeling bij type 2-diabetes. Voor sommige cardiovasculaire uitkomstmaten is er een voordeel, maar niet voor globale mortaliteit. Voor de praktijk levert deze meta-analyse geen nieuwe, duidelijke informatie op (welk type antidiabeticum, welke streefwaarden in functie van de patiëntkenmerken). De meta-analyse roept dezelfde vragen op als de geïncludeerde studies (intensieve behandeling verhoogt het risico bij personen met reeds lang bestaande diabetes en dus met een groter cardiovasculair risico).

5. Chevalier P, Wens J. Intensiteit van glykemiecontrole en cardio- (micro-)vasculair risico. *Minerva* 2008;7(7):108-9.

6. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.

7. Chevalier P, Jandrain B. Cardiovasculair voordeel van intensieve glykemiecontrole? *Minerva* 2009;8(6):82-3.

# Profylactische antibioticumbehandeling bij kinderen met vesico-ureterale reflux?

- **Klinische vraag** Is een profylactische antibioticumbehandeling effectief als preventie van recidieven van pyelonefritis en nieuwe littekens van het nierparenchym bij kinderen jonger dan 30 maanden met vesico-ureterale reflux graad II, III of IV?
- **Achtergrond** De werkzaamheid van een continue antibiotische profylaxe om bij kinderen met vesico-ureterale reflux (VUR) of een eerste urineweginfectie, nieuwe urineweginfecties en littekens van het nierparenchym te voorkomen, wordt sterk in vraag gesteld. Men steunt hiervoor op niet-recente studies van zwakke methodologische kwaliteit met heterogene populaties. Bovendien verhoogt een continue en systematische profylaxe het risico van bacteriële resistentie.

## Analyse

N. Godefroid

## Referentie

Pennesi M, Travan L, Peratoner L, et al; North East Italy Prophylaxis in VUR study group. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2008;121:489-94.

## Bestudeerde populatie

- 100 kinderen; leeftijd tussen één dag en dertig maanden; **vesico-ureterale reflux (VUR)** graad II tot IV; na een eerste episode van acute pyelonefritis
- in zeven kinderafdelingen van ziekenhuizen in Noord-Italië
- exclusie: VUR graad I en V, kinderen met één of meer episodes van acute pyelonefritis in de voorgeschiedenis.

## Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, **open-label**, gecontroleerde, multicenter studie
- acute pyelonefritis gedefinieerd als: koorts >38,5°C, positief urinesediment (leucocyten en bacteriën aanwezig bij lichtmicroscopie, cultuur >100000 cfu/ml op twee verschillende staaltjes)
- interventie: antibioticumprofylaxe met sulfamethazol 5 tot 10 mg/kg + trimethoprim 1 tot 2 mg/kg (n=50)
- controle: geen profylaxe (n=50)
- stopzetting van de profylaxe na twee jaar; opvolging gedurende de twee daarop volgende jaren
- onderzoeken bij opvolging: echografie van de nier, cystografie twee maanden na de acute episode; 99mTc-DMSA-scintigrafie zes maanden na de acute episode; echografie en cystografie na twee jaar; opnieuw 99mTc-DMSA-scintigrafie na twee jaar indien de eerste test abnormaal was.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: recidiverende pyelonefritis
- secundaire uitkomstmaat: nieuwe littekens van het nierparenchym
- **intention to treat analyse**
- power van 80% voor de berekening van de steekproefgrootte.

## Resultaten

- primaire uitkomstmaat: 33% van de kinderen had minstens één recidiverende pyelonefritis tijdens de twee eerste jaren van de opvolging; 36% in de interventiegroep en 33% in de controlegroep (*zie tabel*), geen significant verschil tussen beide groepen
- secundaire uitkomstmaat: *zie tabel*
- aantal kinderen met persisterende VUR: *zie tabel*
- bij de kinderen onder profylaxe waren de oorzakelijke kiemen van de urineweginfecties gevarieerder en resistenter, terwijl bij de kinderen zonder profylaxe alle infecties werden veroorzaakt door *E. coli*, gevoelig voor alle in het antibiogram geteste antibiotica.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat continue antibiotische profylaxe niet effectief is om het risico van recidiverende acute pyelonefritis en van nierschade te verminderen bij kinderen jonger dan 30 maanden met VUR graad II tot IV.

**Financiering:** Ministerie van Gezondheid in Italië, dat in geen enkel stadium van de studie is tussengekomen.

**Belangenvermenging:** de auteurs verklaren geen belangenvermenging te hebben.

Tabel. Aantal en percentage kinderen met primaire en secundaire uitkomstmaat, en met persisterende VUR (**p-waarde** voor het verschil tussen al of niet antibioticumprofylaxe).

Uitkomstmaat	Antibioticumprofylaxe N=50	Geen profylaxe N=50	p-waarde voor het verschil
Aantal kinderen met minstens één recidiverende acute pyelonefritis (%)	18 (36)	15 (30)	0,50
Aantal kinderen met nieuwe littekens van het nierparenchym (%)	22 (40)	18 (36)	0,4
Aantal kinderen met persisterende VUR na twee jaar (%)	31 (62)	40 (80)	0,05
Aantal kinderen met persisterende VUR na vier jaar (%)	26 (52)	25 (50)	0,8



## Vesico-urethrale reflux en nierschade

Het idee dat VUR een urineweginfectie uitlokt die leidt tot nierschade en vervolgens tot chronisch nierfalen, wordt sterk in vraag gesteld. In werkelijkheid is het aantal gevallen van chronische nierinsufficiëntie als gevolg van refluxnephropathie kleiner dan oorspronkelijk gedacht. Refluxnephropathie is ook niet alleen het gevolg van urineweginfecties in de kindertijd, maar vooral gerelateerd aan de graad van renale dysplasie door reflux tijdens de morfogenese. VUR gaat bovendien niet altijd gepaard met verlittekening.

## Methodologische beschouwingen

De randomisatieprocedure is goed uitgevoerd en de kenmerken van de kinderen in beide groepen zijn gelijk verdeeld op het vlak van leeftijd, geslacht en graad van VUR. Toch zijn er enkele beperkingen:

- De steekproef is klein. Rekening houdende met dit kleine aantal en met 30% recidieven van pyelonefritis in de niet-behandelde groep, moest het percentage herval in de behandelde groep lager zijn dan 6,6% om met een power van 80% een statistisch significant verschil te kunnen aantonen.
- Om de resultaten van de studie te kunnen valideren hadden men alle urinekweken via suprapubische punctie of via blaas-catheterisatie moeten nemen.
- De studie is niet dubbelblind uitgevoerd en er is geen placebogroep. Het feit dat de ouders en de artsen wisten dat bepaalde kinderen geen behandeling kregen, kan hun gedrag beïnvloed hebben, zoals sneller op consultatie komen bij symptomen, sneller een urineweginfectie opsporen en onmiddellijk behandelen. Dit kan tot bias geleid hebben met een verhoging van het aantal infecties in de groep zonder profylaxe en het meer ontdekken van littekens in de profylaxegroep.

Het is merkwaardig dat de auteurs bevestigen dat hun gegevens de hypothese dat VUR leidt tot acute pyelonefritis niet ondersteunt, terwijl hun studie geen controlegroep zonder VUR includeert.

## Resultaten in perspectief

Een andere gelijkaardige, Italiaanse, multicenter studie includeerde 338 kinderen van twee maanden tot zeven jaar oud na een eerste episode van acute pyelonefritis, met of zonder VUR (graad I tot III)<sup>1</sup>. De kinderen waren gerandomiseerd over een groep met en een groep zonder profylaxe. Er was geen placebogroep. Het aantal recidieven van acute

pyelonefritis was laag (de opvolging was echter beperkt tot twaalf maanden) en vergelijkbaar tussen beide groepen: 9,5% zonder profylaxe en 7,1% met profylaxe. Bij analyse van de kinderen met VUR (weliswaar met een lage graad), bedroeg het aantal recidieven van acute pyelonefritis 19,6% in de groep zonder profylaxe tegenover 12,1% in de groep met profylaxe. Ook hier was het verschil niet significant. Bij kinderen zonder VUR bedroeg het aantal recidieven 4% tegenover 30% bij kinderen met VUR graad III. Het relatieve risico van recidief bij kinderen met VUR graad III versus geen VUR was 7,6 (95% BI van 3 tot 19). Het geringe aantal nieuwe gevallen van nierbeschadiging tijdens de opvolging (dus niet vastgesteld bij een eerste DMSA) deed de auteurs besluiten dat het niet verantwoord is systematisch profylactisch te behandelen. Bij de subgroep van kinderen met VUR graad III vermeldde de auteurs echter geen gedetailleerde gegevens over het risico van nierbeschadiging. Een andere multicenter studie includeerde 218 kinderen van drie maanden tot achttien jaar oud, een zeer homogene cohort dus<sup>2</sup>. Het aantal kinderen met recidief van pyelonefritis was groter (dubbel zoveel) bij de groep met VUR dan bij de groep zonder VUR (8 versus 4). Het aantal kinderen in de subgroepen was echter opnieuw te klein om besluiten te kunnen trekken. Het globale aantal recidieven van urineweginfecties was 20% maar de auteurs voegden hier pyelonefritis en cystitis samen. Het aantal gevallen van nierschade was laag, nl. 6% en verschilde niet tussen de twee groepen. Bij de kinderen met VUR graad III was er echter 13% nierschade. Hoberman et al. zetten in de V.S. een grote studie op die ons in de toekomst duidelijker informatie zal moeten geven<sup>3</sup>.

## Voor de praktijk

Systematische antibiotische profylaxe bij kinderen na een eerste episode van pyelonefritis moet in vraag gesteld worden. Deze aanpak is niet onderbouwd door goed uitgevoerde studies en verhoogt het risico van bacteriële resistentie. Continue antibioticumprofylaxe is absoluut niet verantwoord bij kinderen zonder VUR of met VUR graad I en II. De gegevens voor kinderen met graad III of meer zijn echter meer voor discussie vatbaar. Bij kinderen met graad III en zeker met graad IV zou antibiotische profylaxe wel nuttig kunnen zijn. Er is echter dringend nood aan studies met een groot aantal kinderen en met vergelijking van verschillende subgroepen om dit te onderbouwen.

## ● Besluit Minerva

Net zoals andere studies toont deze kleine studie aan dat het niet zinvol is continue antibiotische profylaxe te starten bij kinderen van 1 dag tot 30 maanden oud met VUR graad II tot IV en één episode van pyelonefritis. Het risico van nierschade is kleiner dan aanvankelijk gedacht. Meer onderzoek is echter noodzakelijk om conclusies te kunnen trekken, vooral in het geval van VUR graad III of meer.

## Referenties

1. Montini G, Rigon L, Zucchetta P, et al; IRIS Group. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics* 2008;122:1064-71.
2. Carin EH, Olavarria F, Garcia Nieto V, et al. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics* 2006;117:626-32.
3. Keren R, Carpenter M, Greenfield S, et al. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. [Letter] *Pediatrics* 2008;122:1409-10.

## Non-inferioriteitsstudies: het nut, de beperkingen en de valkuilen

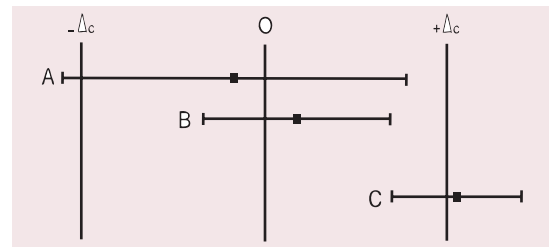
P. Chevalier

Non-inferioriteitsstudies, soms onterecht equivalentiestudies genoemd, zijn niet hetzelfde als superioriteitsstudies. Een behandeling X is niet inferieur aan een behandeling Y als het verschil tussen deze twee behandelingen binnen een vastgelegde klinische marge valt. Deze marge voor non-inferioriteit ( $\Delta_c$ ) is het resultaat van een afspraak onder experts en is gebaseerd op literatuuronderzoek, bij voorkeur op – indien beschikbaar – een meta-analyse. Ze moet kleiner zijn dan het afkappunt voor klinisch relevante superioriteit; over het algemeen wordt een waarde gekozen die de helft en soms tweederde bedraagt van het afkappunt voor superioriteit<sup>1</sup>.

### Illustratie

Nemen we verschillende non-inferioriteitsstudies, met een resultaat en betrouwbaarheidsinterval voor eenzelfde primair eindpunt op het vlak van werkzaamheid. Het resultaat (= het verschil tussen twee behandelingen) wordt weergegeven door een blokje en het 95% betrouwbaarheidsinterval van dit verschil door een horizontale lijn aan beide kanten van het blokje. Vergelijken we vervolgens de grenzen van deze betrouwbaarheidsintervallen met de vooraf afgesproken marge voor non-inferioriteit ( $\Delta_c$ ). Om te kunnen spreken over non-inferioriteit moet de ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval hoger zijn dan de vastgelegde non-inferioriteitsmarge ( $\Delta_c$ ).

In het voorbeeld A van de illustratie hiernaast is er geen non-inferioriteit aangetoond tussen beide behandelingen. In het voorbeeld B is er wel non-inferioriteit aangetoond. In het voorbeeld C is het verschil tussen de twee behandelingen groter dan de vastgelegde non-inferioriteitsmarge ( $\Delta_c$ ) en groter dan de equivalentiedrempel (O); non-inferioriteit is hier dus aangetoond en er kan zelfs sprake zijn van superioriteit (maar dit vereist andere toetsen).



### Strikte methodologie

In vergelijking met de opzet van superioriteitsstudies moet de methodologie van non-inferioriteitsstudies aan enkele bijkomende voorwaarden voldoen. Deze zijn volgens McAlister en Sackett<sup>2</sup>: een per protocol analyse (resultaten van de patiënten die werkelijk de behandeling volgden) bovenop een intention to treat analyse (resultaten van alle geïncludeerde patiënten), een bewezen effect van de behandeling in de controlegroep, dezelfde populatie en eindpunten als in vroegere studies waarbij een effect werd aangetoond, een strikte toepassing van het protocol, een aangepaste nulhypothese en een in het initiële protocol vastgelegde non-inferioriteitsmarge. Het bepalen van deze marge is onderwerp van discussie en sommige experts stellen voor om hierbij ook rekening te houden met de aard van de pathologie en met de te evalueren behandeling<sup>3</sup>. We kunnen niet genoeg benadrukken dat de behandeling waarmee vergeleken wordt, bewezen effectief moet zijn. De steekproef van een non-inferioriteitsstudie moet groter zijn dan de steekproef van een superioriteitsstudie. Sommige experts spreken van 10% meer<sup>4</sup>, anderen stellen een verhouding voor van één (superioriteit) op vier (non-inferioriteit), berekend op basis van een non-inferioriteitsmarge gelijk aan de helft van de superioriteitsdrempel (dit wordt zelden toegepast).

### Van non-inferioriteitsprotocol naar superioriteitsprotocol

In 2008 publiceerde Minerva de bespreking van een studie met zowel een noninferioriteits- als een superioriteitsprotocol<sup>5</sup>. Roteren van een non-inferioriteitsprotocol naar een superioriteitsprotocol is mogelijk, wanneer aan verschillende voorwaarden wordt voldaan: het initiële non-inferioriteitsprotocol moet correct zijn, er moet een p-waarde berekend zijn om superioriteit aan te tonen en het resultaat moet statistisch significant zijn met een intention to treat analyse<sup>6</sup>.

### Betrouwbaarheid van non-inferioriteitsstudies

Kaul et al. onderzochten de validiteit van acht non-inferioriteitsstudies (negen publicaties) in het cardiovasculaire gebied<sup>7</sup>. Zeven van de negen publicaties toonden zogezegd een non-inferioriteit aan. Kaul et al. analyseerden grondig alle gekozen non-inferioriteitsmarges en konden op die manier slechts voor vier van de acht studies een werkelijke non-inferioriteit aantonen. Nog veel andere auteurs benadrukken de talrijke methodologische beperkingen van non-inferioriteitsstudies<sup>8</sup>.

Het is niet mogelijk om bondig en eenduidig aanwijzingen te geven voor een goede interpretatie van de resultaten van non-inferioriteitsstudies; vooral de globale methodologische validiteit, de klinische relevantie van de gekozen marge en van de resultaten zijn elementen van evaluatie. Minerva zal elke non-inferioriteitsstudie voorzien van enkele gepaste commentaren.

### Referenties

1. Crouin JM, Coste M. Essais de non-infériorité et d'équivalence: méthodologie et analyse. In Essais cliniques: théorie, pratique et critique. Médecine-Sciences Editions Flammarion 2006.
2. McAlister FA, Sackett DL. Active-control equivalence trials and antihypertensive agents. *Am J Med* 2001;111:553-8.
3. Regulatory watch: Non-inferiority-trial discussions impact new drug applications. *Nat Rev Drug Discov* 2009;8:10.
4. Djulbegovic B, Clarke M. Scientific and ethical issues in equivalence trials. *JAMA* 2001;285:1206-8.
5. Chevalier P. Na majeure electieve orthopedische ingreep: eerder rivaroxaban dan een heparine met laag moleculair gewicht? *Minerva* 2008;7(10):148-9.
6. Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Points to consider on switching between superiority and non-inferiority. EMEA CPMP/EWP/482/99.
7. Kaul S, Diamond GA. Good enough: a primer on the analysis and interpretation of noninferiority trials. *Ann Intern Med* 2006;145:62-9.
8. Le Henaff A, Giraudeau B, Baron C, Ravaud P. Quality of reporting of noninferiority and equivalence randomized trials. *JAMA* 2006;295:1147-51.

### Absolute risicoreductie - ARR (Eng: absolute risk reduction - ARR)

Het risicoverschil is het verschil tussen het risico van een uitkomst in de blootgestelde groep of de interventiegroep en het risico van die uitkomst in de niet-blootgestelde groep of controlegroep. Bij afname van het risico noemt men dit risicoverschil absolute risicoreductie.

### Betrouwbaarheidsinterval - BI (Eng: confidence interval - CI)

In een klinische studie kan men zelden de gehele populatie onderzoeken. Meestal moet men zich beperken tot een kleinere groep binnen de gehele populatie (een steekproef). Op grond van het resultaat in de steekproef wil men uitspraken doen over eigenschappen van de gehele populatie. Het betrouwbaarheidsinterval geeft het gebied van waarden aan, waarbinnen de werkelijke waarde in de populatie met een zekere graad van waarschijnlijkheid ligt. Meestal wordt een waarschijnlijkheid van 95% gebruikt. Dit betekent dat, wanneer we het onderzoek 100 maal in dezelfde populatie met verschillende steekproeven zouden herhalen, 95 van de herhalingen een resultaat geven dat binnen het interval ligt. Dit noemen we een 95% betrouwbaarheidsinterval (95% BI).

### Cohortonderzoek prospectief

In een prospectief cohortonderzoek worden personen die al dan niet blootgesteld zijn aan een risicofactor (zoals een schadelijke stof of een leefstijlfactor), gedurende lange tijd (meestal jaren) opgevolgd. De onderzochte populatie moet bij aanvang vrij zijn van de te onderzoeken uitkomst, zodat op deze wijze de incidentie van de uitkomst in de groep met blootstelling en de groep zonder blootstelling kan worden berekend.

### EuroQol - EQ-5D (European Quality of Life - 5 Dimensions questionnaire)

EQ-5D is een gestandaardiseerd instrument waarmee op vijf gezondheidsniveaus (mobiliteit, zelfzorg, dagelijkse activiteiten, pijn/ongemak en angst/depressie) een score (weinig, matig, veel problemen) wordt gegeven. Hieruit kan voor een individu of populatie een gewogen gezondheidsindex worden afgeleid. EuroQol is complementair aan andere 'quality of life'-meetinstrumenten (zoals SF-36). Het is bedoeld om door de patiënt zelf te worden ingevuld (in enkele minuten).

### Hazard Ratio - HR

De hazard ratio is een relatief risico van een uitkomst wanneer de analyse gebeurt met behulp van het Cox regressiemodel.

### I<sup>2</sup> van Higgins

De I<sup>2</sup> van Higgins berekent het percentage variatie tussen studies dat te wijten is aan heterogeniteit en niet aan toeval. Dit is belangrijk bij het poolen van verschillende studies in een meta-analyse. De I<sup>2</sup> is een maat voor de inconsistentie van de studieresultaten ('inconsistency'). In tegenstelling tot de Q-test, is de I<sup>2</sup> niet afhankelijk van het aantal beschikbare studies. Een I<sup>2</sup> <25% duidt op zwakke heterogeniteit, 25-50% op matige heterogeniteit en >50% op belangrijke heterogeniteit.

### Intention to treat

Volgens het intention to treat principe worden na toewijzing de behandelingsgroepen niet meer gewijzigd. Dit betekent dat alle patiënten die aan een groep zijn toegewezen, betrokken worden in de analyse, ongeacht of zij de toegewezen behandeling gevolgd of voltooid hebben. Op deze wijze vermindert de kans op vertekening van de resultaten.

### Internationale classificatie reflux (volgens het International Reflux Study Committee)

De internationale classificatie van reflux bestaat uit vijf graden met stijgende ernst, op basis van cystografie

- graad 1: reflux alleen in de ureter
- graad 2: reflux tot in de nier, zonder dilatatie
- graad 3: dilatatie van de ureter en van het nierbekken; geen of zeer lichte dilatatie van de calices;
- graad 4: dilatatie van de ureter, het nierbekken en de calices, waarin de papillaire impressies nog wel zichtbaar zijn;
- graad 5: zeer sterke dilatatie van de ureter, het nierbekken en de calices, waarvan het merendeel geen papillaire impressies meer toont.

### Log-rank p-waarde

Met de log-rank test kan men nagaan in hoeverre de populaties van twee of meerdere overlevingscurves vergelijkbaar zijn. De log-rank p-waarde is de p-waarde van de log-rank test. Indien  $p > 0,05$  zijn de populaties van de verschillende overlevingscurves niet vergelijkbaar.

### Open (label) onderzoek

Bij een open onderzoek opzet zijn artsen en patiënten op de hoogte van de toegewezen interventie of behandeling, dit in tegenstelling tot blind onderzoek.

### P-waarde (Eng: p-value)

De p-waarde is een maat voor de waarschijnlijkheid dat het gevonden resultaat van een epidemiologisch onderzoek berust op toeval.

### Number Needed to Treat - NNT

Dit getal geeft aan hoeveel personen moeten worden behandeld om één extra geval van een bepaalde ziekte te voorkomen.

### Relatief Risico - RR (Eng: relative risk - RR)

Het quotiënt van twee (absolute) risico's noemt men het relatieve risico.

### Relatieve risicoreductie - RRR (Eng: relative risk reduction - RRR)

Een relatieve maat voor risicodaling is de RRR. Dit is de verhouding van het risicoverschil tussen de interventiegroep en de controlegroep ten opzichte van het risico in de controlegroep.