



Minerva

Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

Inhoud juni 2019 volume 18 nummer 5

Duiding

- Het belang van diagnostische of therapeutische artroscopie (met decompressie) bij subacromiale schouderpathologie?
Pierre Chevalier 52
- Langdurige remissie van type 2-diabetes mellitus met een intensief gewichtscontroleprogramma
Pierre Chevalier 57

Bondig

- Is er een verschil in globale mortaliteit vastgesteld tussen de klinische studies die als behandeling bij patiënten met type 2-diabetes een gliflozine, een incretinemimeticum of een gliptine onderzoeken?
Michel Vanhaeverbeek 62

Het belang van diagnostische of therapeutische arthroscopie (met decompressie) bij subacromiale schouderpathologie?

Referentie

Beard DJ, Rees JL, Cook JA, et al; CSAW Study Group. Arthroscopic subacromial decompression for subacromial shoulder pain (CSAW): a multicentre, pragmatic, parallel group, placebo-controlled, three-group, randomised surgical trial. *Lancet* 2018;391:329-38. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32457-1

Duiding

Pierre Chevalier,
médecin généraliste

Klinische vraag

Wat is bij volwassenen met een subacromiale schouderpathologie sinds minstens 3 maanden waarbij de rotator cuff intact is en waarbij kinesitherapie en minstens 1 intra-articulaire injectie van corticosteroiden gefaald hebben, het effect van een arthroscopische decompressie versus een diagnostische arthroscopie alleen of geen interventie op de evolutie van pijn of functionele capaciteiten na 6 maanden?

Achtergrond

De term ‘periarthritis humeroscapularis’ wordt momenteel niet meer gebruikt voor chronische schouderpijn. Men onderscheidt verschillende klinische entiteiten, die vaak gelijktijdig voorkomen, en die dikwijls zelf verschillende mogelijke letsels groeperen (1,2): pathologie van de rotator cuff (tendinitis van de rotator cuff, impingement (anterosuperieur conflict), subacromiale bursitis), glenohumurale pathologie (capsulitis (frozen shoulder), artrose), acromioclaviculaire pathologie (artrose), zonder rekening te houden met (post)traumatische problemen.

De term ‘subacromiale pijn’ wordt gebruikt om pijn aan te duiden die gelinkt is aan letsels van de rotator cuff met als oorzaak een repetitief conflict van de pezen van de rotator cuff met het antero-inferieure dak van het acromium en het acromiocracoïdale ligament, een conflict dat de subacromiale ruimte vernauwt, vooral bij bepaalde posities van de schouder. Een (arthroscopische of open) subacromiale decompressie wordt vaak voorgesteld en uitgevoerd, zonder duidelijk aangetoond bewijs van winst versus diagnostische arthroscopie alleen of geen behandeling. Een RCT die het relatieve belang van deze drie benaderingen vergelijkt, was dus zeer welkom.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: patiënten met subacromiale pijn van de schouder sinds minstens 3 maanden, waarbij de pezen van de rotator cuff intact zijn, waarbij kinesitherapie of minstens 1 interarticulaire injectie met corticosteroiden gefaald hebben, waarbij de diagnose door een schouderchirurg bevestigd is en een operatie mogelijk is
- exclusiecriteria: volledige scheur van een pees van de rotator cuff (aangetoond met NMR, radiografie of echografie); een partiële scheur was geen exclusie criterium maar deze moest wel goed gepreciseerd en beschreven zijn
- inclusie van 313 patiënten (op 740 gerekruteerde); belangrijkste kenmerken: gemiddelde leeftijd van 53 jaar, 50% vrouwen, initiële Oxford Shoulder Score respectievelijk 25,2 (SD 8,5) punten voor de decompressiegroep, 26,7 (SD 8,8) voor de groep met alleen arthroscopie en 25,5 (SD 8,3) voor de groep zonder interventie.

Studieopzet

- in het Verenigd Koninkrijk multicenter (32 hospitalen, 51 ervaren chirurgen) uitgevoerde, pragmatische, in parallelle groepen, gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie
- interventie: ofwel arthroscopie met subacromiale decompressie (met wegname van bot, slijmbeurs en zacht weefsel, n=106), ofwel arthroscopie alleen (n=103) te beschouwen als een placebo-interventie (deze twee groepen worden ‘chirurgisch’ genoemd (onder algemene anesthesie, met gepreciseerd protocol)), ofwel geen enkele interventie (noch interventie noch infiltratie, herevaluatie door een specialist gepland 3 maanden na opname in de studie, n=104); aanbieden van noodzakelijke postoperatieve zorgen en kinesitherapie (advies (voor mobilisatie en oefeningen) en 1 of 4 behandelsessies) na arthroscopie (met of zonder decompressie).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat : evolutie van de **Oxford Shoulder Score*** 6 maanden na randomisatie
- secundaire uitkomstmaten : evolutie van de Oxford Shoulder Score 12 maanden na randomisatie en evolutie van andere scores na 6 en 12 maanden.
- analyses uitgevoerd volgens **ITT** (zonder **imputatie van ontbrekende gegevens**), **per protocol** voor de Oxford Shoulder Score na 6 en 12 maanden en met multiële imputaties (met inbegrip van ontbrekende gegevens).

Resultaten

- na 6 maanden was bij respectievelijk 23% (decompressie), 42% (alleen arthroscopie) en 12% (geen interventie) van de deelnemers de toegewezen behandeling niet uitgevoerd
- primaire uitkomstmaat: evalueerbaar bij 84 tot 91% van de gerandomiseerde deelnemers naargelang de studiearm; gemiddelde Oxford Shoulder Score bedroeg respectievelijk 32,7 (SD 11,6), 34,2 (SD 9,2) en 29,4 (SD 11,9) punten:
 - geen significant verschil (met analyse volgens ITT, per protocol of met multiële imputaties) voor decompressie versus alleen arthroscopie
 - de resultaten zijn significant voor decompressie en voor arthroscopie alleen versus geen behandeling, maar de gemiddelde verschillen zijn kleiner dan het minimale klinisch relevante verschil
- secundaire uitkomstmaten : gelijkaardige resultaten als bij de primaire uitkomstmaat
- geen significant verschil tussen de 3 studiearmen op vlak van complicaties.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de resultaten op vlak van pijn en functionele capaciteiten van de schouder beter zijn in de chirurgische groepen versus de groep zonder behandeling maar dat ze klinisch niet belangrijk zijn. Bovendien blijkt dat een chirurgische decompressie geen meerwaarde biedt ten opzichte van arthroscopie alleen. Het verschil tussen de chirurgische groepen en de groep zonder behandeling zou bijvoorbeeld aan een placebo-effect of aan de postoperatieve kinesitherapie te wijten kunnen zijn. De resultaten trekken de waarde van een operatie voor deze indicatie in twijfel. Dit zou in de shared decision making met de patiënt besproken moeten worden.

Financiering van de studie

Arthritis Research UK, National Institute for Health Research Oxford Biomedical Research Centre, Royal College of Surgeons; de sponsors zijn in geen enkel stadium van onderzoek en publicatie tussengekomen.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Het protocol van deze studie lijkt correct te zijn. De randomisatie gebeurde geautomatiseerd met een computerprogramma waarbij men stratificeerde volgens leeftijd (>40 jaar, 40 tot 55 jaar en ≥ 56 jaar), geslacht, punten op de Oxford Shoulder Score (OSS), plaats van rekrutering. De patiënten die een artroscoopie kregen, informeerde men niet of er wel of geen decompressie uitgevoerd zou worden; de patiënten in de groep zonder interventie wisten uiteraard wel dat er geen ingreep uitgevoerd zou worden. De evaluatie gebeurde echter op een geblindeerde manier in de 3 studiearmen. De auteurs vermelden dat ze geen correctie voor multiële vergelijkingen uitgevoerd hebben. De Oxford Shoulder-pijnladder voor de primaire uitkomstmaat is gevalideerd, ook op niveau van de vertaling in meerdere talen zoals het Frans en het Nederlands (3,4). De door de auteurs gemaakte keuze voor het minimale klinisch relevante verschil daarentegen wordt in deze publicatie slecht uitgelegd. In een voorafgaande publicatie van het protocol van deze CSAW-studie vermelden de auteurs dat er geen universele consensus bestaat over een minimaal klinisch relevant verschil voor de OSS. Als minimaal klinisch relevant verschil kiezen ze voor de helft van de standaardvariatie voor verandering van score tussen vóór en ná behandeling, namelijk 4,5 punten (de helft van 9 punten). Deze cijfers komen uit andere studies waarvoor ze geen referenties geven (5).

Het verbaast ons dat de auteurs als primaire uitkomstmaat kozen voor een evaluatie op de Oxford Shoulder Pain Score na 6 maanden terwijl eenzelfde evaluatie na 12 maanden als een secundaire uitkomstmaat beschouwd wordt. Gingen ze oorspronkelijk uit van de hypothese dat een significant verschil niet na 1 jaar maar misschien wel na 6 maanden aangetoond zou worden?

Interpretatie van de resultaten

Deze studie toont een verbetering op de Oxford Shoulder Score, zowel voor pijn als voor functionele capaciteiten, na 6 maanden (en na 1 jaar) in de 3 studiearmen, maar zonder klinisch relevant verschil tussen een zuivere diagnostische artroscoopie, een artroscoopie met chirurgische decompressie en geen interventie. Ze toont dus onder andere aan dat er voor subacromiale pijn geen klinisch belang (klinisch relevante verbetering) voor een chirurgische decompressie bestaat. In welke mate de verbetering van de score te wijten is aan postoperatieve kinesitherapiebehandeling kunnen we niet uitmaken. Aangezien men in de groep zonder interventie wist dat er geen interventie uitgevoerd zou worden en men een mogelijke verbetering met chirurgie verwachtte, is het ook mogelijk dat de patiënten door dit lessebo-effect (6) een lagere score aan de primaire uitkomstmaat toekenden. Een RCT vergeleek in een populatie van 57 Nederlandse patiënten met gelijkaardige karakteristieken als de patiënten in de CSAW-studie twee artroscopische heerkundige technieken: een subacromiale bursectomie alleen en een subacromiaal debridement van de slijmbeurs met acromioplastie (7). Na gemiddeld 2,5 jaar konden de auteurs geen verschil in effectiviteit tussen de twee technieken aantonen. Wanneer ze besloten dat deze twee interventies goede resultaten hadden, was dat zonder vergelijking met placebo en zonder vergelijking met de spontane evolutie.

Onderlijnen we ook dat de CSAW-studie, zoals de in Nederland uitgevoerde studie (7), niet toelaat om het belang van andere therapeutische benaderingen (zoals infiltraties met hyaluronzuur toegevoegd aan kinesitherapie (8,9)) bij chronische niet (post)-traumatische schouderpijn te situeren. Een RCT toonde geen significant verschil aan tussen een open acromioplastie, een artroscopische acromioplastie en kinesitherapie, 2 tot 3 jaar na de interventie bij 87 Zweedse patiënten met een subacromiaal syndroom (10). Een opvolging van gemiddeld 12 jaar bij 90 patiënten van de oorspronkelijk 140 geïncludeerde patiënten in een RCT toont vergelijkbare resultaten voor chirurgische decompressie versus oefentherapie (11).

Besluit van Minerva

Deze Britse multicenter RCT van goede kwaliteit met inclusie van patiënten met aanhoudende subacromiale schouderpijn (subacromiaal conflict) toont geen klinisch relevant verschil na 6 maanden (en na 1 jaar) tussen een diagnostische artroscoopie alleen, een artroscoopie met decompressie en een opvolging zonder interventie.

Voor de praktijk

Op de website van Ebpracticienet vinden we bij het intikken van de term ‘rotator cuff’ een buitenlandse praktijkrichtlijn «klachten van de rotator cuff van de schouder» van Duodecim (12).

Wat betreft het rotator cuff syndroom en het subacromiaal conflict preciseert dit document dat een acromioplastie overwogen kan worden bij een subacromiaal conflict wanneer de symptomen langer duren dan 6 maanden, de conservatieve behandeling ineffectief is en de patiënt niet in staat is om te werken. Voor deze acromioplastie wordt geen niveau van bewijskracht vermeld noch een referentie gegeven. De resultaten van de hier geanalyseerde RCT (CSAW) en andere RCT's tonen aan dat er momenteel geen bewijs bestaat voor een klinisch relevant voordeel van acromioplastie versus andere therapeutische opties of de natuurlijke evolutie bij subacromiale schouderpijn.

Noot

Ter informatie, het aantal terugbetaalde behandelingen van acromioplastie door het RIZIV de laatste jaren (afgeronde cijfers)

- in 2012 : 2 680 (kostprijs: 435 000 euro)
- in 2014 (nieuwe nomenclatuur) : 7 900 (kostprijs: 2 394 000 euro)
- in 2015 : 9 000 (2 831 000 euro)
- in 2016 : 9 400 (2 944 000 euro).

Referenties zie website

* Oxford Shoulder Score:

Problemen met de schouder

Vink (✓) één hokje aan bij elke vraag zonder een te vergeten.

1. Tijdens de laatste vier weken...					
Hoe beschrijft u de ergste schouderpijn ?					
Geen enkele pijn	Lichte pijn	Middelmatige pijn	Erge pijn	Ondragelijke pijn	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2. Tijdens de laatste vier weken...					
Had u <u>door uw schouderpijn</u> moeilijkheden om u alleen aan te kleden?					
Geen moeilijkheden	Enkele moeilijkheden	Middelmatige moeilijkheden	Heel veel moeilijkheden	Onmogelijk	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3. Tijdens de laatste vier weken...					
Had u <u>door uw schouderpijn</u> moeilijkheden bij het in- of uitstappen van de wagen of bij het gebruik van het openbaar vervoer?					
Geen moeilijkheden	Enkele moeilijkheden	Middelmatige moeilijkheden	Heel veel moeilijkheden	Onmogelijk	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4. Tijdens de laatste vier weken...					
Was u in staat om <u>gelijktijdig</u> een mes en een vork te gebruiken?					
Ja, gemakkelijk	Met enkele moeilijkheden	Met middelmatige moeilijkheden	Met veel moeilijkheden	Neen, onmogelijk	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

5. Tijdens de laatste vier weken...				
Kon u (of had u kunnen) boodschappen doen alleen?				
Ja, gemakkelijk	Met enkele moeilijkheden	Met middelmatige moeilijkheden	Met veel moeilijkheden	Neen, onmogelijk
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Tijdens de laatste vier weken...				
Kon u (of had u kunnen) een eetschaal door een kamer dragen?				
Ja, gemakkelijk	Met enkele moeilijkheden	Met middelmatige moeilijkheden	Met veel moeilijkheden	Neen, onmogelijk
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Tijdens de laatste vier weken...				
Kon u (of had u kunnen) uw haar kammen <u>met uw pijnlijke arm</u> ?				
Ja, gemakkelijk	Met enkele moeilijkheden	Met middelmatige moeilijkheden	Met veel moeilijkheden	Neen, onmogelijk
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Tijdens de laatste vier weken...				
Hoe beschrijft u de de pijn die u het meest had <u>aan uw schouder</u> ?				
Geen pijn	Zeer lichte pijn	Lichte pijn	Middelmatige pijn	Erge pijn
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Tijdens de laatste vier weken...				
Kon u (of had u kunnen) <u>met uw pijnlijke arm</u> kledij ophangen in een kast?				
Ja, gemakkelijk	Met enkele moeilijkheden	Met middelmatige moeilijkheden	Met veel moeilijkheden	Neen, onmogelijk
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Tijdens de laatste vier weken...				
Was u in staat zich te wassen of af te drogen met beide armen?				
Ja, gemakkelijk	Met enkele moeilijkheden	Met middelmatige moeilijkheden	Met veel moeilijkheden	Neen, onmogelijk
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Tijdens de laatste vier weken...				
Hoezeer hadden uw werk of dagelijkse bezigheden te lijden <u>onder uw schouderpijn</u> ?				
Niet	Een beetje	Middelmatig	Veel	Heel veel
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Tijdens de laatste vier weken...				
Ondervond u 's nachts last <u>van uw schouderpijn</u> ?				
Nooit	Slechts 1 of 2 nachten	Enkele nachten	Het merendeel van de nachten	Elke nacht
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Langdurige remissie van type 2-diabetes mellitus met een intensief gewichtscontroleprogramma

Referentie

Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. Lancet 2018;391:541-51. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33102-1

Duiding

Pierre Chevalier,
médecin généraliste

Klinische vraag

Kan bij obese personen tussen 20 en 65 jaar met een diagnose van type 2-diabetes mellitus in de voorbije 6 jaar, die wel of niet behandeld worden met antidiabetica (niet met insuline), een intensieve gewichtscontrolebehandeling in de eerstelijnszorg leiden tot een remissie van type 2-diabetes zonder antidiabetische medicatie gedurende een follow-up van 12 maanden?

Achtergrond

Het voorkomen van type 2-diabetes mellitus is gelinkt aan erfelijke, genetische factoren en aan omgevingsfactoren. Obesitas (vooral abdominaal) en het tekort aan lichaamsbeweging zijn de belangrijkste uitlokkende factoren (1). Type 2-diabetes mellitus kan ernstige, vooral macrovasculaire complicaties uitlokken, en die zijn in grote mate verantwoordelijk zijn voor de hogere mortaliteit bij patiënten die lijden aan diabetes mellitus. Voor patiënten met type 2-diabetes mellitus en overgewicht wordt een gewichtsdeling van minstens 5 tot 10% sterk aanbevolen (GRADE 1A); observationele studies tonen een significante verbetering van cardiovasculaire risicofactoren met dergelijke gewichtsdeling. Het voordeel kan nog toenemen naarmate de gewichtsdeling sterker wordt (2). Observationele studies hebben ook aangetoond dat een remissie van diabetes mellitus frequenter voorkomt 2 jaar en 15 jaar na bariatrische heelkunde (3). Een remissie van diabetes mellitus met een behandeling die gericht is op gewichtsdeling, werd nog niet aangetoond met een RCT in de eerstelijnsgezondheidszorg.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria : patiënten van 20 tot 65 jaar met een diagnose van type 2-diabetes mellitus, gesteld in de voorbije 6 jaar, met een Body Mass Index (BMI) van 27 tot 45 kg/m²; geen specifieke criteria voor de eerstelijnspraktijken
- criteria voor de diagnose van diabetes mellitus: de meest recente HbA1c-waarde >6,0%; indien HbA1c <6,5% moesten patiënten een antidiabeticum innemen
- exclusiecriteria : behandeling met insuline, HbA1c ≥12%, gewichtsdeling van meer dan 5 kg in de laatste 6 maanden, GFR <30 ml/min/1,73 m², ernstig of instabiel hartfalen, middenmisbruik, kanker, myocardinfarct in de voorbije 6 maanden, leermoeilijkheden, lopende behandeling voor gewichtsreductie, voedingsproblemen of frequente lavementen, zwangerschaps(wens), hospitalisatie voor depressie, gebruik van antipsychotica
- inclusie van 306 deelnemers (op 1 510 deelnemers die in aanmerking kwamen) met als belangrijkste karakteristieken: gemiddelde leeftijd van 54,5 jaar, 41% vrouwen, gemiddelde BMI 34,7 kg/m², gemiddelde HbA1c 7,6%, 76% onder een oraal antidiabeticum (slechts 1 (48,5%) of minstens 2 (27,5%)), diagnose van diabetes mellitus gemiddeld sinds 3 jaar.

Studieopzet

- multicenter (49 praktijken in de eerste lijn in Schotland en Noordoost-Engeland) **open-label studie met clusterrandomisatie**
- de eerstelijnspraktijk vormde de eenheid van randomisatie en men stratificeerde naargelang de grootte van de praktijk (populatie $>5\ 700$ of $\leq 5\ 700$)
- interventie: ofwel starten met het Counterweight-Plus gewichtscontroleprogramma gericht op het bekomen en behouden van een gewichtsverlies van minstens 15 kg bij zoveel mogelijk deelnemers met nadruk op individuele flexibiliteit, met behulp van een dieet van 825 tot 853 kcal/d (gedurende 3 maanden met een mogelijke verlenging tot 5 maanden) gevolgd door een progressieve herintroductie van voeding gedurende 2 tot 8 weken, met maandelijkse opvolging van het gewichtsverlies bij een hiertoe opgeleide practicus (verpleger, diëtist), met stopzetten van antidiabetica en antihypertensiva (met herstart indien nodig volgens de praktijkrichtlijnen), met aanmoediging om de fysieke activiteiten verder te zetten (maar niet te verhogen (interventiegroep, $n=149$), ofwel een controlegroep zonder specifieke interventie ($n=149$): in beide groepen werden de diabetici behandeld volgens de praktijkrichtlijnen van SIGN of NICE
- geblindeerde gegevensverzameling
- analyse volgens intention to treat; ontbrekende gegevens werden beschouwd alsof ze de primaire uitkomstmaat niet bereikten.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: gewichtsddaling van minstens 15 kg en remissie van diabetes mellitus ($HbA1c < 6,5\%$ na minstens 2 maanden stopzetten van alle antidiabetica, vanaf het begin van de studie tot 12 maanden) op 12 maanden
- secundaire uitkomstmaten op 12 maanden: levenskwaliteit (**EQ-5D**), bloedvetten, fysieke activiteit

Resultaten

- voor 8% van de geïncludeerde patiënten niet beschikbaar na 12 maanden
- 21% van de patiënten in de interventiegroep zijn niet begonnen met (4%) of stopten hun behandeling tijdens de eerste 12 maanden (17%)
- primaire uitkomstmaten:
 - minstens 15 kg gewichtsddaling: 24% van de deelnemers in de interventiegroep, 0% in de controlegroep; $p < 0,0001$
 - remissie van diabetes: respectievelijk 46% (68 deelnemers) en 4% (6 deelnemers), overeenkomend met een OR van 19,7 met 95% BI van 7,8 tot 49,8; $p < 0,0001$
- secundaire uitkomstmaten :
 - EQ-5D-score: verbetering van 7,2 (SD 21,3) in de interventiegroep en verslechtering van 2,9 (SD 15,5) punten in de controlegroep wat overeenkomt met een gecorrigeerd gemiddeld verschil van 6,4 punten (met 95% BI van 2,5 tot 10,3; $p=0,0012$)
 - triglyceriden: 20% (met 95% BI van 11 tot 28) lager in de interventiegroep
 - fysieke activiteit : geen verschil tussen beide groepen
- ongewenste effecten gerapporteerd in de interventiegroep: constipatie, toegenomen sensitiviteit voor koude, hoofdpijn, evenwichtsstoornissen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat er na 12 maanden een remissie van diabetes mellitus zonder antidiabetica optreedt bij bijna de helft van de deelnemers. De remissie van type 2-diabetes mellitus is een realiseerbaar doel in de eerstelijnsgezondheidszorg.

Financiering van de studies

Strategic Research Initiative by Diabetes UK; het programma Counterweight-Plus weight management werd aangeleverd door het privé-instituut Cambridge Weight Plan; de sponsors zijn niet tussengekomen in het onderzoek noch in de publicatie.

Belangenconflicten van de auteurs

3 auteurs, onder wie de eerste, verklaren geld te hebben ontvangen van de Counterweight (en het Cambridge Weight Plan); 2 andere auteurs zijn er tewerkgesteld; 1 auteur verklaart buiten dit onderzoek geld te hebben ontvangen van verschillende farmaceutische bedrijven; de overige auteurs verklaren geen belangenvermenging te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze RCT berust op een protocol en analyses van zeer goede methodologische kwaliteit. De randomisatie is op een geblindeerde manier uitgevoerd, met een stratificatie volgens de grootte van de populatie in de eerstelijnspraktijk. De auteurs berekenden dat er 280 patiënten gerekruteerd moesten worden om met een power van 80% een percentage van 22% remissie in de interventie-versus 5% in de controlegroep te kunnen aantonen; het percentage in de interventiegroep bedroeg 46% versus 4% in de controlegroep wat wijst op betere resultaten dan verwacht. De auteurs corrigeerden de resultaten in functie van de clusterrandomisatie. Met regressiemodellen corrigeerden ze per praktijk en per aantal patiënten in de praktijk. Nochtans moeten we enkele tekortkomingen signaleren. De analyses bevatten geen correctie van de **p-waarde voor multiple vergelijkingen**; daarentegen is er wel een sensitiviteitsanalyse met multiple imputaties voor ontbrekende gegevens uitgevoerd. De auteurs geven aan dat de initiële patiëntenkarakteristieken ‘vergelijkbaar’ zijn tussen de twee groepen. Nochtans moeten we opmerken dat er belangrijke verschillen bestaan voor het initiële voorkomen van cardiovasculaire aandoeningen (9% in de interventiegroep, 16% in de controlegroep) en voor de aanwezigheid van microalbuminurie (19% in de interventiegroep, 7% in de controlegroep). Een (micro)albuminurie wijst op nierschade en is een voorspellende factor voor cardiovasculaire mortaliteit en voor de evolutie naar nierinsufficiëntie (1).

Diagnostische criteria voor diabetes mellitus

Volgens de Belgische aanbeveling voor goede medische praktijkvoering (1) kan een diagnose van type 2-diabetes gesteld worden na twee nuchtere glykemieën ≥ 126 mg/dl, gemeten op twee verschillende dagen (GRADE 1A). Wanneer het niet mogelijk is om de nuchtere glykemie te bepalen, bestaat er een andere (minder gevoelige) methode om de diagnose te stellen die bestaat uit twee opeenvolgende HbA1c-waarden $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol) (GRADE 2A). De in deze studie aangepaste criteria voor de diagnose van diabetes mellitus komen indirect overeen met de definitie van de Belgische richtlijn (HbA1c $< 6,5\%$ kan alleen onder antidiabetische medicatie), wat toelaat om patiënten te includeren met een recente diagnose van diabetes mellitus maar die wel al behandeld worden met een oraal antidiabeticum.

Interpretatie van de gegevens

Deze studie toont het effect aan van een programma gericht op significant gewichtsverlies en uitgevoerd in de eerste lijn door een specifiek daartoe opgeleide verpleger of diëtist, op vlak van remissie van diabetes mellitus, bij obese patiënten met type 2-diabetes sinds maximaal 6 jaar. In de analyse van de resultaten van hun studie onderlijnen de auteurs:

- voor alle geïncludeerde patiënten samen is geen remissie vastgesteld bij patiënten die niet vermagerd waren
- de 6 deelnemers van de controlegroep met remissie van diabetes, waren vermagerd in de loop van de studie

- het percentage patiënten dat remissie bereikte, nam toe naarmate het gewichtsverlies toenam (bijvoorbeeld 7% bij een gewichtsverlies tussen 0 en 5 kg, 57% in geval van gewichtsverlies tussen 10 en 15 kg, 86% bij gewichtsverlies van minstens 15 kg).

Na 12 maanden nam 74% van de deelnemers in de interventiegroep geen antidiabetische medicatie meer tegenover 18% in de controlegroep. Een antihypertensieve medicatie werd in dit opzicht gebruikt door 32% van de patiënten in de interventiegroep en 61% van de deelnemers in de controlegroep.

Deze winst wordt bekomen dankzij een programma dat een zekere flexibiliteit toelaat in de duur van een strikt dieet en van progressieve herstart van meer voeding, in een populatie die ook haar fysieke activiteit onderhoudt. Ondanks de relatieve flexibiliteit van het programma moeten we onderlijnen dat in deze populatie van vrijwilligers 25% van de deelnemers het programma stopten in de loop van de studie. Deze studie bevestigt ook het belang van gewichtsverlies op de daling van de bloeddruk en op vlak van levenskwaliteit. De auteurs geven aan dat ze voor deze cohort een opvolging van 4 jaar voorzien wat ons misschien elementen zal opleveren over de uiteindelijke doelstellingen van dit type van interventie, namelijk de preventie van complicaties, vooral cardiovasculaire (macrovasculaire) complicaties die gelinkt zijn met diabetes.

Controle, remissie van diabetes en preventie van macrovasculaire verwikkelingen

In Minerva (4) publiceerden we een bespreking van een Amerikaanse multicenter gerandomiseerde gecontroleerde studie (5) die personen includeerde met overgewicht of obesitas en een diagnose van type 2-diabetes mellitus, die gedurende gemiddeld 9,6 jaar opgevolgd werden. Het vooropgestelde gewichtsverlies in deze studie was minstens 7%. Ondanks een betere diabetescontrole dankzij onder andere het gewichtsverlies zag men in deze studie op lange termijn geen effect van een intensieve leefstijlverandering op het voorkomen van cardiovasculaire gebeurtenissen. Een post-hoc analyse van deze studie (6), met alle onzekerheden die met dit type post-hoc analyse verbonden zijn, toont gedurende een mediane follow-up van 10,2 jaar aan dat de patiënten die een gewichtsverlies van minstens 10% bereikten in het eerste jaar van de studie, een lager risico hadden (HR van 0,79 met BI van 0,64 tot 0,98 ; $p=0,034$) op het voorkomen van de primaire samengestelde uitkomstmaat (cardiovasculair overlijden, niet fataal myocardinfarct, niet fataal CVA, hospitalisatie wegens angor). Deze gewichtsddaling van minstens 10% is vergelijkbaar met de vooropgestelde gewichtddaling in de DiRECT-studie.

In perspectief: noch prediabetes, noch bariatrische heelkunde

De patiënten die in deze DiRECT-RCT geïncludeerd zijn, hebben een diagnose van type 2-diabetes mellitus. Het gaat dus niet om een populatie met prediabetes, een populatie waarvoor een meerwaarde van langetermijninterventies op leefstijlaanpassingen is aangetoond voor de preventie van type 2-diabetes (7-10). Als alternatief voor een vermageringsprogramma met dieet, en frequenter na het falen van dergelijke programma's bij patiënten met diabetes en obesitas, wordt soms bariatrische heelkunde voorgesteld. Ook al is een voordeel na 5 jaar voor dit type interventie versus geen interventie aangetoond op vlak van remissie van diabetes, micro- en macrovasculaire complicaties (3), gaat het om observationele gegevens die bevestigd moeten worden in RCT's.

Besluit van Minerva

Deze DiRECT-RCT toont na een follow-up van 12 maanden aan dat een programma gericht op een significante en bewaarde gewichtsddaling uitgevoerd in de eerstelijnszorg met een opgeleide verpleger of diëtist, winst oplevert op vlak van remissie van type 2-diabetes, zelfs na het stoppen van orale antidiabetica, bij obese patiënten die voldoen aan de diagnostische criteria van type 2-diabetes sinds maximaal 6 jaar.

Voor de praktijk

De Belgische aanbeveling voor goede medische praktijkvoering voor type 2-diabetes (1) beveelt een daling van het lichaamsgewicht met minstens 5 tot 10% sterk aan bij patiënten met type 2-diabetes mellitus en overgewicht (GRADE 1A). Om de voedingsgewoonten van diabetici te veranderen raadt de aanbeveling aan om een diëtist in te schakelen. Deze DiRECT-RCT bevestigt het effect van een vermageringsprogramma met een daartoe opgeleide verpleger of diëtist in de eerstelijnsgezondheidszorg bij obese patiënten met type 2-diabetes op het vlak van een remissie van diabetes mellitus gedurende een opvolging van 1 jaar. Een verbetering op lange termijn en vooral op vlak van de preventie van cardiovasculaire complicaties van diabetes moet nog bevestigd worden.

Referenties

1. Koeck P, Bastiaens H, Benhalima K, et al. Diabetes mellitus type 2. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering. Domus Medica 2015.
2. Wing RR, Lang W, Wadden TA et al; Look AHEAD Research Group. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:1481-6. DOI: 10.2337/dc10-2415
3. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *JAMA* 2014;311:2297-304. DOI: 10.1001/jama.2014.5988
4. Wens J. Heeft een intensieve leefstijlaanpassing een gunstig cardiovasculair effect bij type 2-diabetespatiënten? *Minerva bondig* 15/03/2014.
5. The Look AHEAD Research Group; Wing RR, Bolin P, Brancati FL. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:145-54. DOI: 10.1056/NEJMoa1212914
6. Look AHEAD Research Group; Gregg EW, Jakicic JM, Blackburn G, et al. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:913-21. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30162-0
7. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:866-75. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00291-0
8. Wens J. Effect na 15 jaar van leefstijlaanpassingen of metformine op de ontwikkeling van type 2-diabetes mellitus? *Minerva bondig* 18/05/2016.
9. Vanhaeverbeek M. Is opsporing en behandeling van prediabetes effectief voor de preventie van type 2-diabetes? *Minerva bondig* 01/04/2018.
10. Barry E, Roberts S, Oke J, et al. Efficacy and effectiveness of screen and treat policies in prevention of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of screening tests and interventions. *BMJ* 2017;356:i6538. DOI: 10.1136/bmj.i6538



Is er een verschil in globale mortaliteit vastgesteld tussen de klinische studies die als behandeling bij patiënten met type 2-diabetes een gliflozine, een incretinemimeticum of een gliptine onderzoeken?

Referenties

Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, et al. Association between use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, glucagon-like peptide 1 agonists, and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors with all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018;319:1580-91.
DOI: 10.1001/jama.2018.3024

Duiding

Michel Vanhaeverbeek, Groupe d'épistémologie appliquée et de clinique rationnelle des Hôpitaux publics du Pays de Charleroi, CHU de Charleroi; Laboratoire de Médecine Factuelle, ULB

Minerva besteedt veel aandacht aan de kritische opvolging van de evidentie over de cardiovasculaire veiligheid van antidiabetica bij de behandeling van type 2-diabetes. Laten we meer in het bijzonder 3 artikels citeren over gliptines (inhibitoren van dipeptidyl peptidase 4, alias DPP-4) (1,2), een gliflozine (inhibitor van sodium-glucose cotransporter 2, alias SGLT2 inhibitoren) (3,4) en een incretinemimeticum (agonisten van de glucagon-like peptide-1 receptor, alias GLP-1-mimetica (5,6). Het gaat om een zeer complex domein. We kunnen niet spreken over een algemene cardiovasculaire veiligheid voor deze 3 klassen: herinner de toename van het aantal amputaties met canagliflozine (7) en de toename van hartfalen met saxagliptine (8). Een globaal gunstig cardiovasculair effect wordt toegewezen aan gliflozines (via een verbetering van hartfalen) (3,4) en aan incretinemimetica (5,6), alhoewel deze laatste studie moeilijk te interpreteren is. Bovendien, ook al zijn er goede redenen om te denken dat een vroegtijdige interventie op de glykemie later een gunstig effect op cardiovasculaire gebeurtenissen zal hebben (9), is het causale verband tussen glykemie en cardiovasculaire ziekten opmerkelijk zwak voor patiënten met een hoog cardiovasculair risico én diabetes (10).

In deze context zou de huidige systematische review nieuwe informatie kunnen aanbrengen (11). De gebruikte techniek is deze van de netwerkmeta-analyse (die toelaat om indirecte vergelijkingen te maken tussen moleculen die niet rechtstreeks met elkaar vergeleken zijn) (12), mathematisch **Bayesiaans**, waarbij de resultaten - hier 'hazard ratios' of HR - voorgesteld worden met **geloofwaardigheidsintervallen (CrI)**. Deze systematische review includeert 236 studies met een totaal van 176 310 patiënten en rapporteert 6 meta-analyses met de bestudeerde uitkomstmaat.

Wat de globale mortaliteit betreft, vergelijkt men gliptines met gliflozines en incretinemimetica (HR 1,28 (met 95% CrI van 1,11 tot 1,47) en HR 1,17 (met 95% CrI van 1,04 tot 1,30)), dus ten nadele van de gliptines; gliptines verschillen niet van placebo (HR 1,02 (met 95% CrI van 0,94 tot 1,11)). Onderling vergeleken is de HR voor globale mortaliteit met gliflozines versus incretinemimetica 0,91 (met 95% CrI van 0,79 tot 1,04).

De methodologische kwaliteit van de systematische review kan niet in twijfel getrokken worden. Toch ontbreekt er op kwalitatief vlak echt nieuwe informatie. Op de 236 geïncludeerde studies zijn er 9 opgezet om een primaire cardiovasculaire uitkomstmaat te bestuderen. De resultaten die hiermee gevonden worden, bepalen de globale mortaliteit van de systematische review, want de hoger beschreven systematische review includeert 40 tot 60% van de patiënten uit deze studie (naargelang de bestudeerde molecule).

Ten tweede moeten we de validiteit van de kwantitatieve resultaten die hier beschreven zijn, in twijfel trekken de geïncludeerde populaties zijn verschillend (in gewicht, HbA1c, duur van diabetes, enzovoort) en de gevonden resultaten verschillen naargelang de onderdelen van de samengestelde uitkomstmaten. Bij gebrek aan nieuwe informatie moet de voorschrijver van een behandeling voor patiënten met type 2-diabetes bedachtzaam blijven. Zich concentreren op de glykemie (via HbA1c) is een goed idee om micro-angiopathie te voorkomen. Het is verdedigbaar om te denken dat deze aanpak bij het begin van de ziekte op lange termijn voordelig zal zijn op vlak van macro-angiopathie, maar een gunstig effect op macro-angiopathie toebedelen aan enkele klassen van antidiabetica (door hen een dubbel effect toe te kennen) is onvoldoende genuanceerd. Aangezien hypoglykemie zeer waarschijnlijk gevaarlijk is bij patiënten met macrovasculaire comorbiditeit, moet men zeer voorzichtig zijn om ze te gebruiken (13).

Besluit

Deze systematische review met netwerkmeta-analyse van goede methodologische kwaliteit die 3 orale antidiabetica met elkaar vergelijkt, toont aan dat het gebruik van de SGLT-2-inhibitoren (gliflozines) en van GLP-1-analogen (incretinemimetica) geassocieerd is met een lagere globale mortaliteit in vergelijking met het gebruik van DPP-4-inhibitoren (gliptines) of placebo of geen behandeling.

Voor de praktijk

De huidige aanbevelingen van NICE (14) en van Domus Medica (15) herinneren er ons aan dat men alleen een nieuw antidiabeticum mag introduceren op basis van een individuele overweging, rekening houdend met comorbiditeit, de levensverwachting en het risico op hypoglykemie, waarbij ook de streef-HbA1c individueel moet worden afgewogen, en waarbij men niet mag vergeten om de andere risicofactoren te controleren zoals tabagisme, hypertensie en dyslipidemie. De voorwaarden voor terugbetaling en de potentieel ongewenste effecten moeten tevens in overweging genomen worden (GRADE 1C). De resultaten van deze systematische review met meta-analyse onderbouwen deze aanbevelingen. Wanneer glykemische controle moeilijk te bereiken is, is het beter om een strategie te kiezen zonder gliptines, omdat de ongewenste effecten zwaar doorwegen zonder klinisch voordeel op mortaliteit of cardiovasculaire complicaties en met matig hypoglykemiërend effect (16).

Referenties

1. Wens J. DPP4-inhibitoren cardioprotectief? *Minerva* 2013;12(2):21-2.
2. Patil HR, Al Badarin FJ, AL Shami HA, et al. Meta-analysis of effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2012;111:826-33. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.04.061
3. Wens J. Empagliflozine: ook effect op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met type 2-diabetes? *Minerva* 2016;15(4):98-101.
4. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720
5. Vanhaeverbeek M. Liraglutide voor de behandeling van type 2-diabetes: cardiovasculaire risico's? *Minerva bondig* 15/02/2017.
6. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827
7. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *NEJM* 2017;377:644-57. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925
8. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26. DOI: 10.1056/NEJMoa1307684

9. 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. DOI: 10.1056/NEJMoa0806470
10. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes mellitus - mechanisms, management , and clinical considerations. *Circulation* 2016;133: 2459-502. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022194
11. Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, et al. Association between use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, glucagon-like peptide 1 agonists, and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors with all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018;319:1580-91. DOI: 10.1001/jama.2018.3024
12. Chevalier P. Netwerk meta-analyses: directe en indirecte vergelijkingen. *Minerva* 2009;8(9):136.
13. Lee AK, Warren B, Lee CJ, et al. The association of severe hypoglycemia with incident cardiovascular events and mortality in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2018;41:104-11. DOI: 10.2337/dc17-1669
14. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults : management. NICE guideline [NG28]. Published date: December 2015. Last updated: May 2017.
15. Koeck P, Bastiaens H, Benhalima K, et al. Diabetes mellitus type 2. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering. *Domus Medica* 2015.
16. Prescrire Rédaction. Traitement hypoglycémiant du diabète de type 2 (suite). Deuxième partie. Choisir un hypoglycémiant après la metformine : dans l'incertitude et selon les effets indésirables. *Rev Prescrire* 2014;34:911-23.