

Literatuur

1. Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:187-95.
2. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001;344:403-9.
3. Fireman B, Black S, Shinefield H, et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:10-6.
4. Appelman C, Van Balen F, Van de Lisdonck E, et al. NHG-Standaard Otitis media acuta (eerste herziening). *Huisarts Wet* 1999;42(8):362-6.
5. O'Brien K, Moulton L, Reid R, et al. Efficacy and safety of seven-valent conjugate pneumococcal vaccine in American Indian children: group randomised trial. *Lancet* 2003;362:355-61.
6. Prescrire Rédaction. Vaccin pneumococcique conjugué à 7 valences. Préviend les (rares) infections invasives du nourrisson, mais l'adéquation à la prévalence des sérotypes en France reste à vérifier. *Rev Prescr* 2001;21(221):645-51.
7. Verhaegen J. Surveillance van de pneumokokkeninfecties in België. Rapport. Leuven: UZ Gasthuisberg, 2002.

Productnamen

23-valent pneumokokkenvaccin: Pneumo-23®

Steno-2 studie: multifactoriële aanpak bij diabetes type 2

Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.

Duiding: P. Sunaert, L. Feyen



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van een intensieve, doelgerichte, multifactoriële interventie op het optreden van cardiovasculaire complicaties bij diabetes type 2-patiënten met microalbuminurie?

Achtergrond

Patiënten met diabetes mellitus type 2 hebben in vergelijking met niet-diabetespatiënten een twee- tot viermaal hoger risico van cardiovasculaire aandoeningen (coronair, perifeer en cerebrovasculair vaatlijden). In verscheidene RCT's is aangetoond dat een intensieve behandeling van bloeddruk en lipidenstoornissen het aantal cardiovasculaire complicaties significant vermindert. Intensieve glykemieregeling toont een dalende trend in cardiovasculaire complicaties, doch tot nu toe ontbreken RCT's die een significante reductie aantonen. Van rookstop en regelmatige fysieke activiteit kan hetzelfde positief resultaat verwacht worden als bij niet-diabetespatiënten¹. Deze onderzoeksresultaten zijn vertaald in (inter)nationale richtlijnen waarin een intensieve, multifactoriële aanpak van de verschillende risicofactoren wordt aanbevolen. Gegevens over het effect van een dergelijke multifactoriële aanpak in de praktijk ontbraken tot nu toe.

Bestudeerde populatie

In de periode 1992-1993 werden 315 diabetes type 2-patiënten gerekruteerd in het Steno Diabetes Center in Kopenhagen². Patiënten tussen 40 en 65 jaar met een urinaire albumine-excretie van 30-300 mg/24 uur (vier van de zes 24-uursstalen positief) kwamen voor het onderzoek in aanmerking. Exclusiecriteria waren: pancreasinsufficiëntie of secundaire diabetes ten gevolge van pancreatitis, alcoholmisbruik, niet-diabetisch nierlijden, kanker en een levensverwachting korter dan vier jaar. Uiteindelijk namen 160 patiënten (onder wie 41 vrouwen), met een gemiddelde leeftijd van 55,1 jaar, deel aan het onderzoek. Hun BMI was gemiddeld ongeveer 30 kg/m², de bloeddruk was gemiddeld 146/85 mm Hg in de interventiegroep en 149/86 mm Hg in de conventioneel behandelde groep.

Onderzoeksopzet

In deze gerandomiseerde open studie werden patiënten na stratificatie voor microalbuminurie (30-100 en 101-300 mg/24 uur) aselect toegewezen aan een interventiegroep (intensieve behandeling) of een controle-groep (conventionele behandeling). Voorafgaand aan de randomisatie kregen beide groepen individueel dieetadvies.

De opvolging in de intensieve groep gebeurde door een team (arts, verpleegkundige, diëtiste) en bestond uit een multifactoriële aanpak op basis van gedragsmodificatie (dieet, lichaamsbeweging, rookstop) en een stapsgewijze medicamenteuze behandeling van de verschillende risicofactoren. Patiënten kwamen gemiddeld om de drie maanden op consultatie. Patiënten in de conventioneel behandelde groep werden gevolgd door hun huisarts die een beroep kon doen op de richtlijnen van de Danish Medical Association. De vooropgestelde streefdoelen in de intensieve groep waren strikter dan in de conventioneel behandelde groep en werden in beide groepen bijgesteld in de loop van het onderzoek (tabel).

Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt van macrovasculaire complicaties: cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct, coronaire bypass, percutane transluminale angioplastiek, niet-fataal CVA, revascularisatie of amputatie van de onderste ledematen. Alle eindpunten werden beoordeeld door een comité, blind voor de groep waartoe de patiënt behoorde. Secundaire eindpunten waren het optreden van microvasculaire complicaties, namelijk incidentie van nefropathie, ontwikkeling en/of progressie van diabetische retinopathie en neuropathie.

Resultaten

Na een gemiddelde follow-up van 7,8 jaar was er in zake leefstijlaanpassingen tussen beide groepen enkel een significant verschil voor de verhouding vet- en koolhydrateninname per dag: in de intensief behandelde groep was het percentage vetinname met 10,4% afgenomen versus 6,8% in de conventioneel behandelde groep ($p < 0,001$).

Primaire eindpunten

In totaal werden in de loop van het onderzoek 118 cardiovasculaire gebeurtenissen geregistreerd: 33 (bij

19 patiënten) in de intensieve versus 85 (bij 35 patiënten) in de conventioneel behandelde groep. De ongecorrigeerde **hazard ratio** voor cardiovasculair lijden in de intensieve groep versus de conventionele groep was 0,47 (95% BI 0,24-0,73; $p=0,008$). Na correctie voor de duur van diabetes, de leeftijd, het geslacht, de rookstatus en de aanwezigheid van cardiovasculair lijden bij de start van het onderzoek bleef de hazard ratio 0,47 (95% BI 0,22-0,74; $p=0,01$). De intermediaire eindpunten, HbA_{1c}, systolische en diastolische bloeddruk, totale en LDL-cholesterol en triglyceriden, waren in de intensief behandelde groep significant meer gedaald dan in de conventioneel behandelde groep.

Secundaire eindpunten

In de intensieve groep was er significant minder nefropathie, retinopathie en autonome neuropathie. In de loop van het onderzoek werden in de intensief behandelde groep 42 lichte hypoglykemische episodes versus 39 in de conventioneel behandelde groep ($p=0,50$) en vijf versus twaalf ernstige episodes ($p=0,12$) geregistreerd. Er werden geen ernstige bijwerkingen van de intensieve behandeling gemeld.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat een intensieve behandeling van verschillende risicofactoren bij patiënten met diabetes type 2 en microalbuminurie, op lange termijn het risico van cardiovasculaire en microvasculaire gebeurtenissen met 50% vermindert.

Financiering

Niet vermeld.

Belangenvermenging

Drie van de auteurs vermelden belangen in verschillende farmaceutische firma's.

Tabel: Vooropgestelde streefdoelen volgens protocol in de conventionele versus de intensief behandelde groep voor de periode 1993 tot 1999 en 2000 tot 2001.

	Conventionele therapie		Intensieve therapie	
	1993-1999	2000-2001	1993-1999	2000-2001
Systolische bloeddruk (mm Hg)	<160	<135	<140	<130
Diastolische bloeddruk (mm Hg)	<95	<85	<85	<80
HbA _{1c} (%)	<7,5	<6,5	<6,5	<6,5
Totaalcholesterol (mg/dl)	<250	<190	<190	<175
Triglyceriden (mg/dl)	<195	<180	<150	<150

BESPREKING

Selecte groep patiënten

Dit onderzoek includeerde diabetes type 2-patiënten, tussen 40 en 65 jaar oud, met microalbuminurie (geringe verhoging van de albumine-excretie in de urine 30-300 mg/24 uur). Dit komt bij ongeveer 20% tot 25% van de diabetes type 2-patiënten voor. De criteria voor

diagnose van microalbuminurie in deze studie waren zeer strikt. In de dagelijkse praktijk wordt microalbuminurie meestal bepaald op een staal ochtendurine (>20 mg/l). Aanwezigheid van microalbuminurie verhoogt de kans op het ontwikkelen van proteïnurie, maar de relatie met nierinsufficiëntie is minder duidelijke.

lijk. Verder is microalbuminurie een onafhankelijke voorspellende factor voor het optreden van cardiovasculaire morbiditeit (OR 1,8; 95% BI 1,2-2,8) en mortaliteit (OR 3,1; 95% BI 1,5-2,6)³. De patiënten in dit onderzoek hadden dus een hoger risico van cardiovasculair lijden dan de gemiddelde diabetespatiënt in de praktijk. De hoge frequentie waarmee cardiovasculaire complicaties voorkwamen in de conventionele groep bevestigt dat diabetes type 2-patiënten met microalbuminurie een belangrijke risicogroep zijn voor cardiovasculair lijden en een intensieve aanpak vereisen inzake cardiovasculaire risicofactoren.

Elementen van de interventie

In de interventie streefde men naar striktere behandel-doelen (bloeddruk, glykemie, lipidenprofiel) dan tot nu toe werden vooropgesteld: aan alle patiënten werd een ACE-inhibitor gegeven, de indicaties voor aspirinetherapie werden uitgebreid en alle patiënten kregen dagelijks een supplement van vitaminen en mineralen. De criteria werden verscherpt in de loop van de interventie. In het artikel worden de keuze voor de verschillende aspecten van de interventie en de streefdoelen niet gemotiveerd of onderbouwd. In 1993, bij de start van de studie, ontbrak de evidentie voor de meeste van deze opties.

Het absolute risicoverschil van 20% (NNT=5), in dit artikel berekend als het verschil tussen het percentage patiënten dat één of meerdere incidenten doormaakte, is hoog in vergelijking met de absolute risicoverschillen die werden bereikt in andere onderzoeken die één of twee factoren bestudeerden. De interventie in dit onderzoek is complex. Het is daarom moeilijk te achterhalen welke factoren nu het meest hebben bijgedragen tot deze risicoreductie en welke factoren doorgang moeten vinden in de praktijk. Voor de meeste aspecten van de interventie is er momenteel echter wel voldoende evidentie uit andere onderzoeken. Men mag bij diabetespatiënten op cardiovasculair gebied de meeste winst verwachten van een intensieve behandeling van de bloeddruk en het lipidenprofiel. Bij diabetespatiënten met een verhoogd risico van cardiovasculair lijden start men met een aspirinederivaat en een statine, ongeacht de lipidenwaarden^{1,4,5}. Evidentie voor het effect van strikte glykemiecontrole op cardiovasculaire complicaties is enkel beschikbaar uit epidemiologische analyses. Hieruit blijkt dat glykemiecontrole vooral bijdraagt tot de reductie van de microvasculaire complicaties (ook in RCT's aangetoond) en in mindere mate tot een afname van de cardiovasculaire complicaties⁶. Rookstopadvies is oblgaaft bij diabetes-

patiënten, maar deze risicofactor bleek, ondanks het aanbod van rookstoptrainingen, net als de andere leefstijlvariabelen (dieet en lichaamsbeweging) in dit onderzoek moeilijk te beïnvloeden. Het uiteindelijk effect van de gedragsmodificatie op het cardiovasculaire risico zal in dit onderzoek eerder beperkt zijn. Alle patiënten in de intensieve groep kregen een ACE-inhibitor. Er is op dit moment nog geen eenduidigheid of ACE-inhibitoren naast hun bloeddrukverlagend effect een bijkomend positief effect hebben op het cardiovasculaire risico⁷⁻⁹. Voor het routinematig geven van vitaminen en mineralen bestaat geen evidentie¹⁰.

Haalbaarheid in de praktijk

De vraag die de auteurs zich op het einde van het artikel stellen is of de resultaten in deze studie ook in de praktijk haalbaar zijn en hoe men de bevindingen het best kan implementeren. Ook in dit onderzoek, waar gemotiveerde patiënten begeleid werden door een gemotiveerd team, bleken de streefwaarden niet altijd haalbaar. De streefwaarde voor de systolische bloeddruk werd slechts door 50% van de patiënten gehaald, de streefwaarde voor HbA_{1c} door minder dan 20%. Het opnemen van zeer strikte streefwaarden in een protocol moet voldoende gekaderd worden, anders kan dit leiden tot frustratie en demotivatie bij patiënten én zorgverleners. Het blijft belangrijk om in overleg met de patiënt haalbare streefdoelen voorop te stellen.

De opvolging van dergelijk protocol vraagt heel wat discipline van patiënten. De patiënten in dit onderzoek bleken sterk gemotiveerd om de richtlijnen op te volgen, niemand in de onderzoeksgroep haakte in de loop van de acht jaar durende studie af. Men kan verwachten dat dit bij een doorsnee patiëntenpopulatie van huisartsen anders ligt.

Een belangrijk aspect van de interventie was de organisatie van de zorg. De patiënten uit de interventiegroep werden opgevolgd door een team (arts, diëtiste, verpleegkundige) in het Steno Diabetes Center en kregen intensieve educatie rond leefstijlvariabelen (dieet, roken, lichaamsbeweging). De patiënten uit de conventionele groep werden verder bij de huisarts opgevolgd zonder bijkomende ondersteuning. De huisartsen konden gebruik maken van de richtlijnen van de Danish Medical Association. In het artikel krijgen we geen beeld van de kwaliteit van de opvolging door de huisartsen. Uit eerder onderzoek weten we dat de organisatie van de zorg een belangrijke randvoorwaarde is die de uiteindelijke kwaliteit van de zorg mee bepaalt. De resultaten in dit onderzoek moeten dan ook in deze optiek bekeken worden¹¹.

BESLUIT



Dit onderzoek toont aan dat een intensieve, multifactoriële aanpak van de verschillende risicofactoren voor cardiovasculair lijden bij diabetespatiënten met microalbuminurie, het risico van cardiovasculair lijden met de helft doet afnemen in vergelijking met een meer conventionele behandeling. Verder onderzoek moet aantonen hoe dit in de praktijk kan worden geïmplementeerd.

Literatuur

1. Malcolm J, Meggison H, Sigal R. Prevention of cardiovascular events in diabetes. *Clin Evid* 2003;10:690-714.
2. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999;353:617-22.
3. Rutten GEHM, Verhoeven S, Heine RJ, et al. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (eerste herziening). Noot 23. *Huisarts Wet* 1999;42:67-84.
4. Arauz-Pacheco C, Parott MA, Raskin P. The treatment of hypertension in adult patients with diabetes. Technical Review. *Diabetes Care* 2002;25:134-47.
5. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-16.
6. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.
7. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998;317:713-20.
8. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355:253-9.
9. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288: 2981-97.
10. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of anti-oxidant vitamin supplementation in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:23-33.
11. Griffin S, Kinmonth AL. Systems for routine surveillance for people with diabetes mellitus (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software.

Stopt acarbose cardiovasculaire complicaties: de STOP-NIDDM-studie

Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. The STOP-NIDDM Trial. *JAMA* 2003;290:486-94.

Duiding: P. Chevalier

SAMENVATTING

Klinische vraag

Kan acarbose bij patiënten met gestoorde glucosetolerantie het cardiovasculair risico reduceren en arteriële hypertensie voorkomen?

Achtergrond

De cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit van diabetici zijn bijzonder hoog en gevreesd. Een hoog cardiovasculair risico is reeds aanwezig voordat diabetes wordt gediagnosticeerd (nuchtere glykemie >126 mg/100 ml), namelijk in geval van glucose-intolerantie (glykemie <200 mg/100 ml en >140 mg/100 ml twee uur na orale toediening van 75 gram glucose). Acarbose, een inhibitor van het alpha-glucosidase, was eerder effectief gebleken¹ (echter niet in vergelijking met veranderingen in leefstijl) in de preventie van diabetes bij personen met gestoorde glucosetolerantie². Maar gaat dit gepaard met een vermindering van het cardiovasculaire risico en het optreden van arteriële hypertensie?

Bestudeerde populatie

Deze studie includeerde 1 429 personen met een gestoorde glucosetolerantie die werden gerekruteerd in

ambulante klinieken in Noord-Amerika en Europa. Hun leeftijd was tussen 40 en 70 jaar met een gemiddelde van 54,5 (± 7,9 jaar). Zij hadden een BMI tussen 25 en 40 kg/m² (gemiddeld 30,9 ± 4,2 jaar) en 49% was man. De deelnemers hadden een gestoorde glucosetolerantie (volgens WHO-criteria) en een nuchtere glykemie tussen 100 en 140 mg/dl. Exclusiecriteria waren: een recente (minder dan zes maanden) cardiovasculaire gebeurtenis, de inname van verschillende medicamenten (waaronder diuretica en β-blokkers), een nier- of leverinsufficiëntie en schildklierpathologie.

Onderzoekopzet

In deze gerandomiseerde dubbelblinde en placebocontroleerde studie werden de deelnemers gerandomiseerd in blokken van vier en zes en per centrum. In de acarbosegroep kregen de deelnemers (n=714) driemaal 100 mg acarbose per dag. Zij werden driemaandelijks gevolgd door een verpleegster en zesmaandelijks door één van de onderzoekers. Dieetadviezen om het gewicht te doen dalen en aanmoedigingen tot fysieke activiteit werden tijdens ieder contact herhaald. De

