

Vernieuwde NHG-Standaard DM2 negeert niet-gerandomiseerd onderzoek

Nynke van der Zijl, Nathalie Wilmsen, Hanno Pijl

In mei 2021 is het gedeelte over de niet-medicamenteuze behandeling in de NHG-Standaard Diabetes mellitus (versie 5.4) herzien. Stoppen met roken, voldoende bewegen, gezond eten en afvallen (bij een verhoogd BMI) is het devies. Patiënten die dit niet alleen lukt kunnen steun vinden bij intensieve leefstijlprogramma's. Over dit soort programma's zegt de richtlijn: 'Er is onvoldoende bewijs voor de (mate van) werkzaamheid om ze op grote schaal te kunnen aanbevelen. Wel zijn er aanwijzingen voor gunstige effecten op de glykemische regulering.' Bij deze aanbeveling namen de samenstellers echter alleen bewijs uit RCT's in beschouwing. Wanneer ze al het beschikbare bewijs hadden meegewogen, had de conclusie kunnen luiden dat er aanwijzingen zijn dat leefstijl-interventies effectief kunnen zijn bij DM2.

Voor het definitief publiceren van de herziene NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 is aan diverse partijen uit het veld gevraagd feedback te geven op de concept-versie.¹ Wij hebben daarop aangegeven dat een aantal onderzoeken niet is meegenomen in de beoordeling die wij wel als relevant beschouwen (zie de [bijlage] voor een compleet overzicht). Bij het formuleren van de vernieuwde richtlijn hebben de samenstellers alleen (meta-analyses van) randomized controlled trials (RCT's) meegenomen, zo blijkt uit een toelichting van de richtlijncommissie. Resultaten van onderzoeken naar de effecten van leefstijl-interventies die niet volgens RCT-principes zijn ontworpen en niet strikt voldeden aan de gestelde PICO zijn *niet* meegenomen. Het NHG zegt daarover: 'Zij kunnen wel

relevant zijn, maar dienen dan nader uitgezocht te worden, bij een volgende herziening.'

Een belangrijk knelpunt bij deze aanpak is het feit dat het klassieke RCT-onderzoeksontwerp lang niet altijd toepasbaar is bij de evaluatie van leefstijlbehandelingen. Zo bestaat een placeboleefstijl niet, is het onmogelijk om blinding toe te passen en is leefstijlinterventie veelal multifactorieel: de bijdrage van individuele componenten aan het totaaleffect is niet te bepalen. Bovendien is randomisatie lastig, omdat persoonlijke motivatie voor een specifieke interventie een belangrijke rol speelt in de bereidheid deel te nemen, en deelnemers onvermijdelijk weten in welke groep ze zijn ingedeeld. Een goede leefstijlinterventie is maatwerk en de gegeven adviezen zullen



Er zijn wel degelijk aanwijzingen dat leefstijlinterventies effectief kunnen zijn bij DM2.

Foto: Shutterstock

weliswaar een grote gemeenschappelijke deler hebben, maar op individueel niveau verschillen. De laatste jaren worden vaker andere, meer praktijkgerichte onderzoeksontwerpen gebruikt voor de evaluatie van leefstijlinterventies, bijvoorbeeld bij het onderzoek naar Keer Diabetes2 Om (Nederland) en VIRTa Health (Amerika). De resultaten van deze onderzoeken zijn gepubliceerd in peer-reviewed wetenschappelijke tijdschriften. De Amerikaanse VIRTa-behandeling is een voorbeeld van een intensieve leefstijlbehandeling voor diabetes mellitus type 2 (DM2)-patiënten die niet is geëvalueerd volgens RCT-principes, maar ons wel degelijk iets kan vertellen over de effectiviteit van een intensief leefstijlprogramma. De langetermijneffecten van dit programma zijn onderzocht in een praktijkgericht, gecontroleerd, maar niet-gerandomiseerd onderzoek. Daarin vergeleken de onderzoekers de resultaten van een interventiegroep (n = 262) met die van een controlegroep (n = 87).² De interventiegroep volgde een laagkoolhydraat-dieet en kreeg intensieve online begeleiding. De deelnemers werden aangemoedigd op dagelijkse basis onder andere de bloedglucosespiegel te meten. Bij de interventie werd gestuurd op gedragsverandering en afbouw van diabetesmedicatie. De controlegroep kreeg reguliere zorg. Twee jaar na de start van het programma bleek dat de interventiegroep minder medicatie nodig had, het gemiddelde gewicht in deze groep sterk was verminderd (-12 kg, 10%) en diabetes in een groot gedeelte van de groep omgekeerd (53,5%) c.q. in (gedeeltelijke) remissie gebracht was (17,6%).² Onder omkering verstonden de onderzoekers: HbA1c lager dan 6,5% zonder diabetesmedicatie of alleen metformine, gedeeltelijke remissie behelsde HbA1c tussen 5,7 en 6,5% zonder diabetesmedicatie en volledige remissie betekende een HbA1c onder de 5,7% zonder diabetesmedicatie. In de controlegroep was niemand na 2 jaar (volledig) omgekeerd. Slechts 2,4% kwam in (gedeeltelijke) remissie. Het gemiddelde gewicht was na 2 jaar niet veranderd ten opzichte van de start. In de controlegroep had 14% een gewichtsverlies van meer dan 5%, tegenover 74% in de interventiegroep.² In dit onderzoek is sprake van significante en klinisch relevante effecten, gebruiken de onderzoekers relatief harde (objectieve) eindpunten, is de grootte van de onderzoekspopulatie acceptabel en hebben de onderzoekers over een langere termijn gemeenten. Hoewel de interventie dus niet willekeurig is toegewezen, is het op basis van deze resultaten aannemelijk dat DM2-patiënten voordeel hebben van deelname aan deze leefstijlinterventie. Het niet meewegen van dit soort onderzoeken in invloedrijke richtlijnen belemmert de mogelijke inzet van effectieve leefstijlprogramma's in de behandeling van deze patiëntgroep. Vanzelfsprekend laten niet alle onderzoeken naar het effect van (intensieve) leefstijlinterventies alleen positieve resultaten zien. Een voorbeeld is het onderzoek naar het 12 weken durende WhyWAIT-programma, dat is gericht op het managen van cardiovasculaire risicofactoren, waaraan 129 diabetespatiënten (van wie 120 type 2) met obesitas deelnamen. Belangrijke componenten van het programma zijn beweging, voeding (hypocalorisch dieet), cognitieve gedragstherapie en begeleiding bij de afbouw van diabetesmedicatie. Over een

totale periode van 5 jaar verrichtten de onderzoekers jaarlijks metingen: voor de start van het programma en vervolgens telkens na 1 jaar. Een van de belangrijkste uitkomstmaten was gewicht. Na een jaar bleken 61 deelnemers minder dan 7% gewicht te hebben verloren en 68 deelnemers meer dan 7%. De eerste groep was na 5 jaar gemiddeld 3,5% gewicht kwijt, terwijl dit in de tweede groep gemiddeld 9% was.³ Net zoals bij de effectiviteit van medicatie het geval is, bestaat er niet 1 interventie die effectief is voor elk individu. We zullen telkens moeten kijken voor welke specifieke groep(en) bepaalde interventies van voldoende toegevoegde waarde zijn.

EEN BREDERE BLIK

In december 2019 heeft het Nederlands Innovatiecentrum voor Leestijlgeneskunde (NILG/Lifestyle4Health), dat is opgericht door TNO en LUMC, een bundel uitgebracht waarin wetenschappelijk onderzoek naar leefstijlbehandelingen is verkend en samengevat, inclusief niet-gerandomiseerde onderzoeken.⁴ Het doel was niet om een systematisch literatuuronderzoek uit te voeren, maar om te voorzien in de politiek-bestuurlijke behoefte aan zicht op wetenschappelijk bewijs voor het standpunt dat leefstijlgeneskunde een belangrijke oplossingsrichting is voor de sterk toenemende ziektelast en zorgkosten. Op het gebied van DM2 constateren de samenstellers: 'Uit de gepresenteerde wetenschappelijke onderzoeken mag worden geconcludeerd dat leefstijlinterventies een belangrijk onderdeel kunnen zijn van de behandeling van DM2. De onderzoeken laten zien dat een aanzienlijk deel van DM2-patiënten door het aanpassen van hun leefstijl minder of geen medicatie hoeven te gebruiken, omdat hun bloedwaarden gezond(er) zijn. Deze resultaten worden niet behaald met medicatie. Leefstijlinterventies zijn dus voor veel mensen een effectieve behandelstrategie en substitueren daarmee medicatie. [...] Bij onvoldoende effect van leefstijlinterventies op het verloop van de ziekte DM2 dienen farmacotherapie en/of bariatric overwogen te worden. De verschillende onderzoeken maken bovendien duidelijk dat er niet 1 standaard leefstijlinterventie of -programma is dat voor DM2-patiënten leidt tot remissie of reversie. Van persoon tot persoon verschilt wat de beste leefstijlbehandeling is.'⁴

IMPLEMENTATIE OP BASIS VAN OBSERVATIONEEL ONDERZOEK

Uitsluiting van alle niet-gerandomiseerde onderzoeken op het gebied van leefstijlbehandeling (in dit geval bij DM2) negeert waardevolle bevindingen. Klinisch epidemioloog Olaf Dekkers (LUMC) beschreef eerder dat observationeel onderzoek een valide alternatief kan zijn bij geneesmidelenonderzoek wanneer een (quasi-experimentele) RCT om financiële, praktische en/of ethische redenen niet mogelijk is.⁵ Onzes inziens is dit ook van toepassing bij leefstijlonderzoek. Dekkers stelt dat op basis van degelijk observationeel onderzoek keuzen over implementatie gemaakt moeten kunnen worden, zoals ook medisch specialisten zonder RCT's behandelkeuzen maken. Vanzelfsprekend is niemand gebaat bij de implementatie van een leefstijlinterventie met twijfelachtige effectiviteit. Een goed gestructureerde beoordelingsprocedure

van de beschikbare klinische en wetenschappelijke gegevens, die niet-gerandomiseerde en observationele onderzoeken includeert, is daarom van groot belang. Daarover moet worden nagedacht en consensus worden bereikt.

Uiteraard kent ieder type onderzoek zijn nadelen. Zo zal er bij observationeel (leefstijl)onderzoek eerder sprake zijn van selectiebias (er is een bepaalde mate van intrinsieke motivatie nodig voor deelname). Daarnaast kan het feit dat een deelnemer niet geblindeerd kan worden voor een leefstijlinterventie leiden tot een andere respons op de behandeling, en daardoor resultaten vertekenen. Hierdoor kunnen we het placebo-effect dan ook lastig of helemaal niet inschatten. Wanneer we bij observationeel onderzoek een vergelijkingsgroep includeren (bijvoorbeeld op basis van reguliere zorg) kunnen we wel naar manieren zoeken om detectiebias (ook wel observatie- of evaluatiebias genoemd) zo veel mogelijk te verminderen. Bijvoorbeeld door de evaluatie uit te laten voeren door een onafhankelijk onderzoeker die niet op de hoogte is van de behandeling van de deelnemers. Publicatiebias kan een risico vormen bij het uitvoeren van observationeel onderzoek naar leefstijlinterventies, omdat niet-gerandomiseerd onderzoek niet in een openbaar register hoeft te worden opgenomen. Het is, ook los van het risico op publicatiebias, raadzaam om al het (inter)nationale onderzoek dat op dit gebied wordt uitgevoerd op 1 plek te verzamelen en openbaar te maken. Zo kunnen we mogelijk ook de kans op confirmatiebias verkleinen, omdat dan ook minder gunstige resultaten openbaar worden. Bij de interpretatie en toepassing van de resultaten moeten we met deze beperkingen van observationeel onderzoek rekening houden.

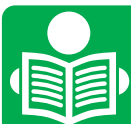
Met in achtname van bovenstaande zou, naar onze mening, een volledige conclusie van de vernieuwde NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 zijn: op basis van beschikbare RCT's is er onvoldoende bewijs voor de effectiviteit van intensieve leefstijlbehandelingen voor DM2. Wordt al het beschikbare bewijs meegenomen, dan kunnen we concluderen dat er aanwijzingen zijn dat leefstijlinterventies effectief kunnen zijn bij DM2.^{2,4,6-}

¹¹ Patiënten zouden door hun behandelaar aangemoedigd moeten worden structureel hun leefstijl aan te passen, zoals het behandelplan volgens de NHG-Standaard al adviseert, en daar dan ook passende mogelijkheden c.q. ondersteuning voor aangereikt moeten krijgen. Huisartsen kunnen afhankelijk van de zorgbehoefte van hun patiënt binnen de praktijk zelf begeleiding bieden, samen met een gespecialiseerde diëtist. Ze kunnen ook verwijzen naar een preventief leefstijlprogramma (gecom-

bineerde leefstijlinterventie, GLI) of een intensieve (curatieve) leefstijlbehandeling volgens het stepped care-principe. ■

LITERATUUR

1. NHG. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (versie 5.4). Utrecht: NHG, 2021. <https://richtlijnen.nhg.org>, geraadpleegd op 3 juni 2021.
2. Athinarayanan SJ, Adams RN, Hallberg SJ, McKenzie AL, Bhanpuri NH, Campbell WW, et al. Long-term effects of a novel continuous remote care intervention including nutritional ketosis for the management of type 2 diabetes: a 2-year non-randomized clinical trial. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:348.
3. Hamdy O, Mottalib A, Morsi A, El-Sayed N, Goebel-Fabbri A, Arathuzik G, et al. Long-term effect of intensive lifestyle intervention on cardiovascular risk factors in patients with diabetes in real-world clinical practice: a 5-year longitudinal study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017;5:e000259.
4. Molema H, Van Erk M, Van Winkelhof M, Van 't Land K, Kieft-de Jong J. Wetenschappelijk bewijs leefstijlgeneskunde. Den Haag: Lifestyle 4Health, 2019.
5. Dekkers O. Bewijskracht: gerandomiseerd of observationeel onderzoek? *Geneesmiddelen Bulletin* 2020;54:1-8.
6. Pot GK, Battjes-Fries MC, Patijn ON, Van der Zijl N, Pijl H, Voshol P. Lifestyle medicine for type 2 diabetes: practice-based evidence for long-term efficacy of a multicomponent lifestyle intervention (Reverse Diabetes2 Now). *BMJ Nutr Prev Health*, 2020;3:188-95.
7. Andrews RC, Cooper AR, Montgomery AA, Norcross AJ, Peters TJ, Sharp DJ, et al. Diet or diet plus physical activity versus usual care in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: the Early ACTID randomised controlled trial. *Lancet* 2011;378:129-39.
8. Gregg EW, Chen H, Wagenknecht LE, Clark JM, Delahanty LM, Bantle J, et al. Association of an intensive lifestyle intervention with remission of type 2 diabetes. *JAMA* 2012;308:2489-96.
9. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
10. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:344-55.
11. Unwin D, Khalid AA, Unwin J, Crocombe D, Delon C, Martyn K, et al. Insights from a general practice service evaluation supporting a lower carbohydrate diet in patients with type 2 diabetes mellitus and prediabetes: a secondary analysis of routine clinic data including HbA1c, weight and prescribing over 6 years. *BMJ Nutr Prev Health* 2020;3:285-94.



Lees ook het artikel 'Meenemen niet-gerandomiseerd onderzoek verandert niks aan de conclusie' van Wiersma Tj. *Huisarts Wet* 2022;65(9):DOI: 10.1007/s12445-022-1540-9.

Van der Zijl N, Wilmsen N, Pijl H. Vernieuwde NHG-Standaard DM 2 negeert niet-gerandomiseerd onderzoek. *Huisarts Wet* 2022;65:DOI:10.1007/s12445-022-1534-7.
Voeding Leeft, Amsterdam: dr. N. van der Zijl, huisarts en medisch adviseur; N. Wilmsen, MSc, voedingswetenschapper, nathalie@voedingleeft.nl. LUMC, afdeling Interne Geneeskunde, Leiden: prof. dr. H. Pijl, internist, endocrinoloog.
Mogelijke belangenverstremming: Hanno Pijl is onderdeel van de Adviesraad van Voeding Leeft, een organisatie die leefstijlprogramma's ontwikkelt voor mensen met chronische aandoeningen, zonder winstoogmerk. Hanno Pijl ontvangt hiervoor geen financiële vergoeding. Nynke van der Zijl heeft een adviserende rol binnen het medisch team van Voeding Leeft en ontvangt hiervoor een vergoeding. Nathalie Wilmsen is in loondienst bij Voeding Leeft.

Bijlage

Literatuurlijst onderzoek naar leefstijl bij DM2

1. Andrews RC, Cooper AR, Montgomery AA, Norcross AJ, Peters TJ, Sharp DJ, et al. Diet or diet plus physical activity versus usual care in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: the Early ACTID randomised controlled trial. *Lancet* 2011;378:129-39.
2. Athinarayanan SJ, Adams RN, Hallberg SJ, McKenzie AL, Bhanpuri NH, Campbell WW, et al. Long-term effects of a novel continuous remote care intervention including nutritional ketosis for the management of type 2 diabetes: a 2-year non-randomized clinical trial. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:348.
3. Unwin D, Khalid AA, Unwin J, Crocombe D, Delon C, Martyn K, et al. Insights from a general practice service evaluation supporting a lower carbohydrate diet in patients with type 2 diabetes mellitus and prediabetes: a secondary analysis of routine clinic data including HbA1c, weight and prescribing over 6 years *BMJ Nutr Prev Health* 2020;3:285-94.
4. Espeland MA, Glick HA, Bertoni A, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, et al. Impact of an intensive lifestyle intervention on use and cost of medical services among overweight and obese adults with type 2 diabetes: the action for health in diabetes. *Diabetes care* 2014;37:2548-56.
5. Gregg EW, Chen H, Wagenknecht LE, Clark JM, Delahanty LM, Bantle J, et al. Association of an intensive lifestyle intervention with remission of type 2 diabetes. *JAMA* 2012;308:2489-96.
6. Hallberg SJ, McKenzie AL, Williams PT, Bhanpuri NH, Peters AL, Campbell WW, et al. Effectiveness and safety of a novel care model for the management of type 2 diabetes at 1 year: an open-label, non-randomized, controlled study. *Diabetes Ther* 2018;9:583-612.
7. Hamdy O, Mottalib A, Morsi A, El-Sayed N, Goebel-Fabbri A, Arathuzik G, et al. Long-term effect of intensive lifestyle intervention on cardiovascular risk factors in patients with diabetes in real-world clinical practice: a 5-year longitudinal study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017;5:e000259.
8. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
9. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, 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.
10. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:344-55.
11. Look AHEAD Research Group, Wing RR. Long term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes: four year results of the Look AHEAD trial. *Arch Int Med* 2010;170:1566.
12. McKenzie AL, Hallberg SJ, Creighton BC, Volk BM, Link TM, Abner MK, et al. A novel intervention including individualized nutritional recommendations reduces hemoglobin A1c level, medication use, and weight in type 2 diabetes. *JMIR Diabetes* 2017;2:e5.
13. Mottalib A, Sakr M, Shehabeldin M, Hamdy O. Diabetes remission after nonsurgical intensive lifestyle intervention in obese patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Res* 2015;2015:468704.
14. Pot GK, Battjes-Fries MC, Patijn ON, Van der Zijl N, Pijl H, Voshol P. Lifestyle medicine for type 2 diabetes: practice-based evidence for long-term efficacy of a multicomponent lifestyle intervention (Reverse Diabetes2 Now). *BMJ Nutr Prev Health*, 2020;3:188-95.
15. Taheri S, Zaghoul H, Chagoury O, Elhadad S, Ahmed SH, El Khatib N, et al. Effect of intensive lifestyle intervention on body-weight and glycaemia in early type 2 diabetes (DIADEM-I): an open-label, parallel-group, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:477-89.
16. Wolf AM, Conaway MR, Crowther JQ, Hazen KY, Nadler JL, Oneida B, et al. Translating lifestyle intervention to practice in obese patients with type 2 diabetes: Improving Control with Activity and Nutrition (ICAN) study. *Diabetes Care* 2004;27:1570-6.