

# Moeten we prediabetes behandelen?

Jurgen Damen, Marjolein Krul

Onlangs adviseerde het Europees geneesmiddelenbureau rosiglitazon van de markt te halen, maar heel recent werd juist een extra indicatie van het middel voorgesteld in de *Lancet*. Het kritisch blijven lezen van artikelen, zeker als die door farmaceuten worden gesponsord, blijft essentieel – ook in gerenommeerde bladen als de *Lancet*.

## Interventies

Steeds meer mensen hebben een verminderde glucosetolerantie en die uit zich in een gestoord nuchter glucose. Naar schatting voldoet 7 tot 9% van de volwassen bevolking aan de criteria voor verminderde glucosetolerantie.<sup>1</sup> Dit is een belangrijk gegeven, aangezien een groot deel (50%) van deze mensen uiteindelijk diabetes mellitus type 2 ontwikkelt.

In de Nederlandse situatie voeren we bij iemand met een gestoord nuchter glucose bij voorkeur een beleid dat is gericht op het in kaart brengen van het cardiovasculaire risico en op het informatie geven over educatie en leefstijl. Deze interventies zijn bedoeld om de ontwikkeling van een gestoord nuchter glucose tot diabetes mellitus te voorkomen of uit te stellen.<sup>2</sup> In een door de fabrikant gesponsord en recent in de *Lancet* verschenen onderzoek werd echter een farmacologische oplossing voorgesteld, vergezeld van een ondersteunend commentaar dat wees op de heilzame effecten van het verminderen van perifere glucose-intolerantie. In een dubbelblind, placebogecontroleerd en gerandomiseerd onderzoek werd het nieuwe combinatiepreparaat Avandamet® (metformine 500 mg en rosiglitazon 2 mg) gegeven aan de helft van 207 mensen met gestoorde nuchtere glucosewaarden. Na een follow-up van bijna 4 jaar bleek dat significant minder gebruikers van de medicatie diabetes mellitus ontwikkelden dan gebruikers van het placebo. Slechts 4 mensen hoefden het middel te slikken om 1 extra patiënt met diabetes te voorkomen. Bovendien bleken de bijwerkingen van Avandamet® te verwaarlozen.<sup>3</sup>

## De betekenis

Maar wat zegt dit onderzoek ons nu? Dat we iedereen met een gestoord nuchter glucose moeten behandelen met het uiterst effectieve Avandamet®? Naar onze mening niet, er zijn bij dit onderzoek namelijk nogal wat kanttekeningen te plaatsen. Ten eerste is er een aantal zwakke punten in de onderzoeksopzet. Omdat er een duidelijke, effectieve en algemeen geaccepteerde

interventie is voor gestoord nuchter glucose – namelijk leefstijl-interventies, educatie en het monitoren van de glucosewaarden – zou het voor de hand liggen het nieuwe middel te vergelijken met deze reguliere aanpak en niet met placebo, zeker omdat we uit eerdere onderzoeken al weten dat leefstijlinterventies meer effect hebben dan bijvoorbeeld een behandeling met metformine (ARR 20%, NNT = 5).<sup>4,5</sup>

Een tweede punt is dat wordt gesuggereerd dat er minder diabetes voorkomt in de interventiegroep. Avandamet® is bewezen effectief op het verlagen van de glucosewaarden, dus het was te verwachten dat gestoorde nuchtere glucosewaarden zouden normaliseren, waardoor de diagnose diabetes mellitus niet kan worden gesteld. Daarbij wordt echter even vergeten dat ook een keurig behandelde patiënt met diabetes met normale glucosewaarden nog steeds een diabetespatiënt is.

Verder leggen de auteurs wel erg veel nadruk op het ontbreken van eventuele bijwerkingen van dit combinatiepreparaat gedurende het onderzoek; waarschijnlijk omdat er recent veel aandacht was voor de bijwerkingen van rosiglitazon (onder andere myocardischemie en fractures). Gezien de kleine patiëntengroep en de relatief korte duur van het onderzoek is het echter vrijwel onmogelijk om uitspraken te doen over bijwerkingen. Deze worden vaak pas duidelijk in de postmarketingfase, wanneer miljoenen patiënten een middel langere tijd gebruiken. Afgezien hiervan is het opmerkelijk dat de auteurs het ontbreken van bijwerkingen een goed argument vinden om het middel voor te schrijven, terwijl de nadruk zou moeten liggen op de werkzaamheid.

Ten slotte ligt het natuurlijk voor de hand om te kijken of de behandelde groep daadwerkelijk minder complicaties ontwikkelt dan de groep mensen die pas wordt behandeld op het moment dat de diagnose diabetes mellitus wordt gesteld.

## Disease mongering

Het lijkt er dus op dat de fabrikant een nieuwe afzetmarkt voor zijn preparaat probeerde te creëren. Dit fenomeen, waarbij mensen een ‘diagnose’ krijgen die met medicatie kan worden behandeld, heeft inmiddels een naam gekregen: *disease mongering*.<sup>6</sup> Risicofactoren worden vaak misbruikt door ze te bestempelen als ziekten. Dit gaat zover dat zelfs patiënten en sommige artsen het verschil niet meer zien (denk aan hypertensie of een hoog cholesterolgehalte).

Dit onderzoek toont slechts aan dat metformine en rosiglitazon het bloedglucosegehalte verlagen en niet dat ze diabetes daadwerkelijk voorkomen. De geschiedenis van rosiglitazon laat voorts zien dat een trial eigenlijk nooit geschikt is om belangrijke en wat zeldzamere complicaties op te sporen, gewoonweg omdat een trial daarvoor zelden omvangrijk genoeg is. Rosiglitazon is inmid-

## Auteursgegevens

Erasmus MC, afdeling Huisartsgeneeskunde Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam; J. Damen, huisarts; M. Krul, huisarts.  
Correspondentie: j.damen@erasmusmc.nl

dels niet meer verkrijgbaar in Europa. Het Europees geneesmiddelenbureau heeft de registratie beëindigd omdat het middel een verhoogd risico geeft op ischemische hartziekte.

### En de huisarts?

Het blijft belangrijk om kritisch te blijven kijken naar gepubliceerde literatuur.<sup>7</sup> Is de onderzochte kwaal wel relevant, is vergelijking met placebo de juiste vergelijking, worden de goede eindmaten gehanteerd, is de follow-up voldoende lang en compleet en – zoals ook het besproken onderzoek illustreert – is de onderzochte groep wel omvangrijk genoeg om de conclusies te rechtvaardigen? Allemaal vragen die iedereen kan beantwoorden die voldoende gezond verstand en een beetje kennis van gezondheidszorg heeft, en daarover beschikt iedere huisarts.

### Literatuur

1 Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia report of a WHO/IDF consultation. [http://www.who.int/diabetes/publications/en/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes\\_new.pdf](http://www.who.int/diabetes/publications/en/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf).

- 2 The DECODE study group, on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetic Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999;354:617-62.
- 3 Zinman B, Harris SB, Neuman J, Gerstein HC, Retnakaran RR, Raboud J, et al. Low-dose combination therapy with rosiglitazone and metformin to prevent type 2 diabetes mellitus (CANOE trial): a double-blind randomised controlled study. *Lancet* 2010;376:103-11.
- 4 Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *New Engl J Med* 2001;344:1343-50.
- 5 Herman WH, Hoerger TJ, Brandle M, Hicks K, Sorensen S, Zhang P, et al. The cost-effectiveness of lifestyle modification or metformin in preventing type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance. *Ann Intern Med* 2005;142:323-32.
- 6 Moynihan R, Doran E, Henry D. Disease mongering is now part of the global health debate. *PLoS Med* 2008;5:e106.
- 7 Heath I. Dare to use your own intelligence. *BMJ* 2008;337:a1319.

## Intermezzo

# Dokterverslaving

We zagen hem twintig jaar lang zo'n twintig keer per jaar. Geleidelijk aan kreeg hij gevoel voor medisch alarmerende zaken. Pijn op de borst was eerst stekend, later drukkend, doortrekkend naar de kaak, en erger met traplopen. Braken kon hij ook, eerst gewoon, later met misschien een streepje bloed erin. En inderdaad, de ontlasting was toch wel zwart, zoals bij een maagbloeding. Op den duur terroriseerde hij de avond- en weekenddienst, de ene spoedvisite na de andere ziekenhuisopname, allemaal met 'geen afwijkingen gevonden'.

Overdag deden we allang geen spoedvisites meer. Ook niet voor drukkende pijn op de borst doortrekkend naar de kaken. Wegvallen erbij, benauwdheid of bloed braken, hij kreeg steeds dezelfde vriendelijke reactie. Een afspraak voor de volgende dag en de volle aandacht. Tot hij wel een hartinfarct kreeg, een echte maagbloeding en kanker er bovenop. Steeds was hij blij met die diagnoses. Gek genoeg hebben we geen van die ziektes gemist. Een

beetje geluk misschien, of gewoon aandachtig luisteren. Anderen hebben minder geluk. Soms missen we diagnoses. Dit type mensen is een gevaar voor zichzelf, en voor ons. In de herrie van alle heftige klachten horen wij de alarmbellen niet meer. Verslaafd aan de dokter, dat is het eigenlijk. Bij onbehandelbare verslaving weet je wat je moet doen: de dosis strak regelen, liefst lager. Minder aandacht van de dokter dus. Meestal dooft de dokterverslaving uit met de jaren, maar sommigen worden er levenslang door geteisterd. Die mensen krijgen uiteindelijk gelijk. Want iedereen krijgt dodelijke ziektes, op den duur. De medisch verslaafde is dan de enige die daar opgelucht over is. De man met infarct, maagbloeding en kanker is op hoge leeftijd tevreden doodgegaan met de gedachte: zie je wel, het waren toch ernstige ziektes. Daar hebben die dokters mooi tachtig jaar overheen gekeken.

*Nico van Duijn*