

- 9 Ekeland TJ. The healing context and efficacy in psychotherapy: psychotherapy and the placebo phenomenon. *International Journal of Psychotherapy* 1997;2:77-87.
- 10 Di Blasi Z, Harkness E, Ernst E, Georgiou A, Kleijnen J. Influence of context effects on health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2001;357:757-62.
- 11 Berger J, Mohr J. *Another Way of Telling*. Cambridge: Granta Books, 1989.
- 12 Schers H, Van den Hoogen H, Bor H, Grol R, Van den Bosch W. Familiarity with a GP and patients' evaluations of care. A cross-sectional study. *Fam Pract* 2005;22:15-9.
- 13 Giddens A. *The Consequences of Modernity*. Cambridge: Polity Press, 1990.
- 14 Orwell G. How the poor die. In Bamforth I (ed.) *The Body in the Library: A Literary Anthology of Modern Medicine*. London: Verso, 2003.
- 15 McWhinney IR. The essence of general practice. In Lakhani M. (ed.) *A Celebration of General Practice*. Abingdon: Radcliffe Medical Press, 2003.
- 16 Downie RS, Jodalen H. "I-Thou" and "Doctor-Patient": a relationship examined. In Jodalen H, Vetlesen AJ. (eds.) *Closeness: an ethics*. Scandinavian University Press, 1997.
- 17 Roy DJ. Waiting for the (un) expected - experiences of time in palliative care. *Journal of Palliative Care* 1998;14:3-4.
- 18 Frederiksen HB. Relationship between patient satisfaction, relational continuity and trust. WONCA Europe Poster BP21, August 2006.
- 19 Giddens A. *The Consequences of Modernity*. Cambridge: Polity Press, 1990.
- 20 Eliot TS. *East Coker*. 1940.

Discussie

Onvoldoende bewijs voor thiazolidinederivaten bij diabetes mellitus

Jaap van der Laan, Edmond Walma

Het Farmacotherapeutisch kompas en NHG-Standaarden

Het gebeurt maar zelden dat de medicamenteuze adviezen van een NHG-Standaard niet overgenomen worden in het *Farmacotherapeutisch kompas* (FK). Bij de positionering van pioglitazon bij diabetes mellitus in het FK 2007 is dit wel het geval. De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH), verantwoordelijk voor de uitgave van het FK, weegt op basis van zelfstandig literatuuronderzoek beschikbare richtlijnen en stelt het advies in het Kompas vast. Het terughoudende farmacotherapeutische beleid van de NHG-Standaarden sluit in de meeste gevallen goed aan bij de opvattingen van de Commissie. Het is dan ook opvallend dat de medicamenteuze adviezen van de nieuwe NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 in het FK maar gedeeltelijk gevolgd worden. De standaard beveelt metformine, sulfonylureumderivaten en pioglitazon als bloedglucoseverlagende orale middelen bij diabetes mellitus aan.¹ Pioglitazon is daarbij alleen geïndiceerd als aanvullende behandeling bij diabetespatiënten met centrale obesitas en cardiovasculaire aandoeningen in de anamnese als de diabetes onvoldoende gereguleerd kan worden met metformine alleen en zij geen verhoogde kans hebben op hartfalen. De CFH volgt dit advies niet. Omdat gegevens over de bijwerkingen en effec-

ten op de langere termijn ontbreken, ziet de commissie alleen een plaats voor een thiazolidinederivaat (ook glitazon genoemd) indien de combinatie van metformine met een sulfonylureumderivaat wegens contra-indicaties of intolerantie niet mogelijk is, terwijl de voorkeur uitgaat naar orale behandeling.

Eén trial naar de effectiviteit van glitazonen

Voor de orale behandeling van diabetes mellitus zijn 2 glitazonen op de markt: pioglitazon en rosiglitazon. Inmiddels is één gerandomiseerd dubbelblind onderzoek gepubliceerd. Dit betreft de PROactive-trial bij 5238 patiënten uit de eerste en tweede lijn met diabetes mellitus type 2, centrale obesitas (gemiddelde BMI 30,9) en tevens een cardiovasculaire ziekte in de voorgeschiedenis.² Pioglitazon werd toegevoegd aan bestaande behandelingen met orale antidiabetica en insuline. Gekeken werd naar het effect op cardiovasculaire aandoeningen of overlijden. De in het onderzoeksprotocol gedefinieerde primaire uitkomst was niet statisch significant verschillend tussen placebo- en pioglitazongroep. Het ging hierbij om de gecombineerde uitkomst: mortaliteit door alle oorzaken, niet-fataal hartinfarct, CVA, acuut coronair syndroom of perifeer arterieel vaatlijden met noodzaak tot arteriële interventie of amputatie.

Een secundaire uitkomst in het PROactive-onderzoek was wel significant. Ook hier betrof het een gecombineerde uitkomst: mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct of CVA. In de pioglitazongroep bereikten 301 patiënten deze secundaire uitkomst tegenover 358 patiënten in de placebogroep (RR 0,84; 95%-BI 0,72-0,98; absolute risicoreductie 0,02; NNT 50). De uitval in beide groepen was vergelijkbaar. Patiënten in de pioglitazongroep werden gemiddeld maar liefst 4 kg zwaarder dan in de placebogroep. Deels moet dit het gevolg

Auteursgegevens

J.R. van der Laan, huisarts te Utrecht; Afdeling Huisartsgeneeskunde Erasmus MC, dr. Molewaterplein 50, 3015 GE Rotterdam; dr. E.P. Walma, huisarts.

Correspondentie: info@praktijkbinnenstad.nl

Mogelijke belangenverstrengeling: JvdL en EW zijn beiden lid van de Commissie Farmaceutische Hulp van het College van Zorgverzekeringen.

zijn van vochtretentie want in de behandelde groep rapporteerden 562 patiënten oedeem versus 341 in de placebogroep (21% tegenover 13%). Het aantal patiënten met hartfalen was 281 in de behandelde groep versus 198 in de placebogroep (11% versus 8%). Honderdnegenenveertig patiënten in de pioglitazongroep versus 108 patiënten in de placebogroep moesten voor hartfalen worden opgenomen, maar het overlijden hieraan verschilde niet significant (25 versus 22 patiënten).

Kritiek op PROactive-trial

Het belangrijkste punt van kritiek is dat de conclusie van de onderzoekers alleen betrekking heeft op een gecombineerde secundaire uitkomst. In RCT's heeft het kiezen van secundaire uitkomsten naast de primaire uitkomst van het onderzoek invloed op de berekening van statistische significantie. Ook gaat de keuze voor een gecombineerde klinische uitkomst gepaard met methodologische problemen.³ De onderzoekers van de PROactive-trial hebben gekozen voor zowel een secundaire als gecombineerde uitkomst en dat maakt het lastig om de resultaten te interpreteren. We kunnen vaststellen dat in de PROactive-trial de primaire uitkomst niet statistisch significant is en dat de conclusies gebaseerd zijn op een marginaal significante secundaire, gecombineerde uitkomst. De bewijskracht van zo'n secundaire uitkomst is vergelijkbaar met die van een subgroepanalyse en dus niet erg groot. Verder zijn er aanwijzingen dat in de PROactive-trial de definiëring van de statistisch significante secundaire uitkomst achteraf plaatsvond. Dit vermindert de bewijskracht nog meer. Ten slotte moeten bij het samenstellen van gecombineerde uitkomsten de afzonderlijke componenten een gemeenschappelijk pathofysiologische oorzaak hebben en dient het resultaat in dezelfde richting te wijzen. Bij dit onderzoek gold dat laatste niet voor de component 'revascularisatie van perifere arteriën' die in omgekeerde richting statistisch significant bleek vergeleken met de overige componenten van deze gecombineerde uitkomst. Dit alles bij elkaar maakt de resultaten van PROactive *non-conclusive*.

Het is onbegrijpelijk dat auteurs en redactie van de *Lancet* de zwaktes van dit onderzoek niet duidelijker hebben aangegeven. De sponsoring door en de medezeggenschap van de producenten Takeda en Lilly, het co-auteurschap van 2 medewerkers van deze ondernemingen en daar bovenop nog de financiële banden van 28 van de 30 auteurs met de farma-industrie doen hier het ergste vrezen.

Bijwerkingen pioglitazon

De vochtretentie die optreedt bij gebruik van pioglitazon is een punt van zorg waarvoor nadere analyse nodig is. In het PROactive-onderzoek ontbreekt een evaluatie en diagnostiek van hartfalen en er zijn ook geen gegevens te vinden over de mogelijke gevolgen van deze bijwerking op langere termijn dan 3 jaar. Patiënten met een vergrote kans op hartfalen dienen dan ook geen pioglitazon voorgeschreven te krijgen.

Troglitazon, verwant aan pio- en rosiglitazon, werd in maart 2000 wereldwijd van de markt gehaald na meldingen over ernstige levertoxiciteit.⁴ Ook van pioglitazon en rosiglitazon zijn ernstige leverfunctiestoornissen beschreven, voornamelijk bij patiënten

met andere risicofactoren voor leverschade. Dit blijft een bijwerking die met aandacht gevolgd dient te worden.

Cochrane-review

Een inmiddels verschenen Cochrane-review over de plaats van pioglitazon bij diabetes mellitus type 2 kwam met een overeenkomstige conclusie.⁵ In deze review werden 22 trials met in totaal 6200 patiënten opgenomen. De auteurs concluderen dat de onderzoeken met een duur van ten minste 24 weken, dus ook het PROactive-onderzoek, geen overtuigend bewijs leveren dat pioglitazon een gunstig effect heeft op morbiditeit en mortaliteit. Er trad significant meer oedeem op. De resultaten van de enige trial die relevante eindpunten had, het PROactive-onderzoek, moeten bevestigd worden door andere onafhankelijke onderzoeken. Totdat nieuw bewijs beschikbaar is – er lopen verschillende grote trials – blijft de plaats van pioglitazon bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 onduidelijk.

Conclusie

Er is te weinig en onvoldoende eenduidig bewijs om conclusies over de toepasbaarheid van pioglitazon in de eerste lijn te maken. Ook voor een gunstig effect bij de groep diabetespatiënten met centrale obesitas en cardiovasculaire aandoeningen in de voorgeschiedenis is het bewijs onvoldoende. Dit geldt temeer daar de onderzochte groep in het PROactive-onderzoek naar de huidige standaard niet geheel adequaat behandeld werd omdat slechts 50% een statine kreeg. Het is de vraag of bij een groep met een adequate behandeling met statines het effect nog even groot zal zijn. Daarnaast geldt nog het praktische bezwaar dat pioglitazon aangeraden wordt bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen maar zonder vergrote kans op hartfalen. De selectie van deze groep zal moeilijk zijn. Het is essentieel dat er voldoende bewijs is voor effectiviteit en veiligheid om een nieuw geneesmiddel voor een majeure aandoening als diabetes aan te bevelen. Van dat bewijs is de CFH onvoldoende overtuigd. Het is jammer dat de werkgroep die verantwoordelijk is voor de NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 niet de terughoudendheid heeft betracht die bij de huisarts past om te wachten op meer bewijs alvorens een dergelijk nieuw middel voor de eerste lijn aan te bevelen.

Literatuur

- 1 Rutten GHEM, De Grauw WJC, Nijpels G, Goudswaard AN, Uitewaal PJM, Van der Does FEE, et al. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2, tweede herziening. Huisarts Wet 2006;49:137-52.
- 2 Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. 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.
- 3 Freemantle N. How well does the evidence on pioglitazone back up researcher's claims for a reduction in macrovascular events? *BMJ* 2005;331:836-8.
- 4 Bijl D. Wat heeft 2002 ons gebracht? Nieuwe geneesmiddelen, ontwikkelingen en bijwerkingen. *Gebu* 2003;37:1-8.
- 5 Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Clar C, Ebrahim SH. Pioglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD006060.pub2.