

open techniek wordt door de Nederlandse chirurgen beschouwd als de standaardoperatie voor een ongecompliceerde liesbreuk ¹. Er zijn ook laparoscopische technieken ontwikkeld. Volgens een Cochrane Review duurt een laparoscopische ingreep langer en brengt de operatie ernstigere complicaties teweeg (aan blaas en bloedvaten) ². Daartegenover staat dat de patiënten minder last van blijvende pijn en gevoelloosheid hebben en hun dagelijkse activiteiten sneller kunnen hervatten. Een vergelijking van een afwachter houding met een laparoscopische operatieve techniek kan een beter resultaat opleveren voor de actieve ingreep. Tot nu toe werd een dergelijke studie niet uitgevoerd. In de bestaande chirurgische richtlijnen ^{3,4} wordt het vermijden van een acute inklemming genoemd als de voornaamste reden om een operatie niet uit te stellen. Uit deze studie blijkt echter dat inklemming zeker geen frequente complicatie is. Er zijn geen precieze cijfers

beschikbaar. De NHS spreekt in zijn richtlijn over 5% urgente ingrepen voor gecompliceerde liesbreuken ³. Hoewel de auteurs zelf aangeven dat inklemmingen meestal optreden bij oudere mannen en wel vrij snel na het ontstaan van de liesbreuk, heeft de studie een te korte follow-up om een juist incidentiecijfer te geven ⁵. Hinderlijke pijn kan een tweede valabele reden zijn voor een chirurgisch herstel, mede omdat in deze studie de pijn na de ingreep duidelijk afnam. Daartegenover staat dat een ingreep niet zonder risico is (hematoom, wondinfectie en gevoelloosheid naast de algemene risico's van een chirurgische ingreep). Ook na de ingreep komt chronische pijn voor (tot 30% lichte en 1-3% ernstige pijnklachten) en kan er een recidief van de liesbreuk optreden (tot 14%) ¹. De Nederlandse Vereniging voor Heelkunde gaf eerder het advies om bij asymptomatische liesbreuken een afwachter houding aan te nemen ¹.

BESLUIT



Deze studie toont aan dat bij volwassen mannen met een liesbreuk met minimale symptomen en klachten er geen verschil is in pijn met hinder in het dagelijkse functioneren tussen een operatief herstel en een afwachter houding. Een afwachter houding lijkt verantwoord bij een asymptomatische liesbreuk, gezien het weinig voorkomen van acute inklemmingen. Die aanpak moet herzien worden zodra er meer pijnklachten optreden.

Literatuur

- 1 Simons MP, de Lange D, Beets GL, et al. Richtlijn Liesbreuk van de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:2111-7.
- 2 McCormack K, Scott NW, Go PMNYH, et al. Laparoscopic techniques versus open techniques for inguinal hernia repair (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 3.
- 3 National Institute of Clinical Excellence. Laparoscopic surgery for inguinal hernia repair. NICE 2004. Technology Appraisal Guidance, no 83.
- 4 Society for Surgery of the Alimentary Tract (SSAT). Surgical repair of groin hernias. Manchester (MA): Society for Surgery of the Alimentary Tract (SSAT); 2003. www.guideline.gov/summary/summary.aspx?ss=15&doc_id=8120&nbr=4522
- 5 Rai S, Chandra SS, Smile SR. A study of the risk of strangulation and obstruction in groin hernias. *Aust N Z J Surg* 1998;68:650-4.

Cardiovasculair voordeel van een intensieve aanpak bij type 1-diabetici

The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.

Duiding: P. Van Crombrugge



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het langetermijneffect op cardiovasculaire gebeurtenissen van een intensieve versus een conventionele diabetesaanpak bij type 1-diabetici?

Achtergrond

Diabetes type 1 wordt geassocieerd met microvasculaire complicaties en neuropathie. De Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) ¹ en de daarop-

volgende Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC) ² hebben aangetoond dat een intensieve aanpak een afremmende invloed heeft op het ontstaan en de progressie van retinopathie ^{1,2}, nefropathie ^{1,2} en neuropathie ³. Intussen suggereerden sommige studies een relatie tussen hyperglycemie en cardiovasculair lijden ⁴. Een reductie van het aantal cardiovasculaire gebeurtenissen als gevolg van een langdurige intensieve diabetesthera-

pie bij diabetes type 1 en 2 kon tot nu toe echter niet worden aangetoond.

Bestudeerde populatie

In de oorspronkelijke DCCT-studie includeerde men 1441 diabetici (uit Canada en de V.S.) tussen 13 en 40 jaar oud. De ene helft had sinds 1 tot 5 jaar diabetes zonder tekenen van retinopathie of nefropathie, en de andere helft had sinds 1 tot 15 jaar diabetes met lichte tekenen van retinopathie en/of nefropathie. Patiënten met een cardiovasculaire voorgeschiedenis, hypertensie (>140/90 mm Hg) en hypercholesterolemie (>3 SD boven het leeftijd- en geslachtsgebonden gemiddelde) werden uitgesloten. Na een gemiddelde studieduur van 6,5 jaar werden 1394 patiënten (97%) gedurende elf jaar verder opgevolgd in de EDIC-studie. De waarden voor lipiden, de bloeddruk en het aantal rokers verschilden niet significant tussen beide groepen, noch bij het begin of het einde van het DCCT-onderzoek, noch op het einde van de EDIC-studie.

Onderzoekopzet

De multicenter, observationele EDIC-studie is het vervolg op het DCCT-onderzoek. In de DCCT werden de patiënten gerandomiseerd in een groep met intensieve diabetesbehandeling (≥ 3 insuline-injecties per dag of insulinepomp met als streefdoel nuchtere glycemie <120 mg/dl, postprandiale glycemie <180 mg/dl en HbA_{1c} <6,05%), en een groep met een conventionele diabetesbehandeling (zonder specifieke glycemiestreefwaarden). Vanaf inclusie in de EDIC-studie kregen alle patiënten een intensieve behandeling.

Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was de tijd tot een van de volgende cardiovasculaire gebeurtenissen zich voordeed: niet-fataal myocardinfarct of beroerte, dood door cardiovasculaire ziekte, subklinisch myocardinfarct, angor bevestigd door ischemische afwijkingen tijdens een cyclo-ergometrie of door aanwezigheid van klinisch significante stenoses op coronarografie, noodzaak van

CABG of PTCA. De analyse gebeurde volgens **intention-to-treat** op basis van inclusie in de DCCT.

Resultaten

Na 17 jaar traden er 46 cardiovasculaire gebeurtenissen op bij 31 patiënten uit de oorspronkelijk intensief behandelde groep, versus 98 gebeurtenissen bij 52 patiënten uit de oorspronkelijk conventioneel behandelde groep ($p=0,007$). Wanneer we de cardiovasculaire gebeurtenissen afzonderlijk bekijken, zijn de verschillen echter niet significant. De absolute risicoreductie van 52 gebeurtenissen bij ongeveer 590 personen over een periode van 17 jaar komt overeen met een NNT van 10 om één gebeurtenis over een periode van 20 jaar te vermijden. Op het einde van het DCCT-onderzoek was in de intensief behandelde groep het HbA_{1c} significant lager dan in de conventioneel behandelde groep (7,4 versus 9,1%), maar op het einde van de EDIC-studie bleek dat verschil niet meer significant (7,9 versus 7,8%). Na correctie voor het verschil in HbA_{1c} tijdens de DCCT was de risicoreductie van cardiovasculaire gebeurtenissen in de intensief behandelde groep niet meer significant. De microalbuminurie was significant lager in de intensief behandelde groep, zowel op het einde van de DCCT als op het einde van de EDIC-studie. Na correctie voor de lagere microalbuminurie bleef de reductie van het aantal cardiovasculaire gebeurtenissen in de intensief behandelde groep significant.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat een intensieve behandeling van patiënten met diabetes type 1 leidt tot langdurige gunstige effecten op het risico van cardiovasculaire ziekten.

Financiering

'National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases' en 'National Center for Research Resources' (V.S.)

Belangenvermenging

Geen aangegeven

BESPREKING

Eerste langetermijnresultaten bij DM type 1

Het ontbreken van RCT's die het cardiovasculair beschermende effect van een intensievere diabetesregeling aantonen, stond in schril contrast met de onderbouwing van het beschermende effect van lipidenverlagende interventies (HPS, CARDS enzovoort) en bloeddrukcontrole (UKPDS, HOT, Systeur enzovoort) op het cardiovasculaire risico van diabetes. De Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) includeerde jonge patiënten (gemiddeld 27 jaar bij inclusie), met een korte diabetesduur (gemiddeld vijf jaar), bij wie de absolute cardiovasculaire risico's laag waren. Het was daarom te verwachten dat men geen significant verschil kon aantonen na de 6,5 jaar studieduur; de studie had daarvoor onvoldoende power. Bovendien had niemand hypertensie of hyperlipidemie bij aanvang van de DCCT (exclusiecriteria). Slechts 3% had hypertensie

en 28% hyperlipidemie op het einde van de 6,5 jaar. Toch vond men op dat moment al een niet-significante reductie van 41% ($p=0,06$) van cardiovasculaire problemen (vooral perifere vaatlijden)⁵.

Beschermend effect van glycemiecontrole?

Hoewel de twee cohorten van de DCCT (intensieve of conventionele diabetesaanpak) vanaf inclusie in de EDIC-studie een gelijke (= intensief in routinepraktijk) behandeling kregen met vergelijkbare HbA_{1c} kon men in 2000 al aantonen dat het beschermende effect op retinopathie en nefropathie na vier jaar bleef bestaan². In 2006, acht jaar na het beëindigen van de DCCT, werden analoge resultaten gepubliceerd voor neuropathie³. Men sprak van een zogenaamd 'memory effect' van de goede metabole controle. Dat effect wordt voor cardiovasculaire complicaties nu ook doorgetrokken

over een veel langere follow-upperiode (17 jaar!). Dat is zeer belangrijk: het is immers de eerste keer dat men het gunstige effect van deze diabetesaanpak op cardiovasculaire uitkomsten kan aantonen. De klinische relevantie is des te groter, omdat deze complicatie bij diabetes type 1-patiënten voorkomt op relatief jonge leeftijd, wanneer ze het meest productief zijn en belangrijke familiale verantwoordelijkheden hebben. Hoewel de voordelen absoluut gezien eerder aan de lage kant lijken (ongeveer 0,5 incidenten per jaar), moeten ze worden toegevoegd aan de bekende voordelen op gebied van microvasculaire complicaties en neuropathie. Tevens moeten deze voordelen vermenigvuldigd worden met de lange periode van verlies aan gezonde jaren, wanneer cardiovasculaire ziekte of dood op middelbare leeftijd optreedt.

Men kan bovendien speculeren dat de voordelen veel groter hadden kunnen zijn, als men tijdens de follow-up in de EDIC-studie het verschil van glycemiecontrole van de DCCT had kunnen volhouden tussen de twee behandelgroepen (ethisch uiteraard onaanvaardbaar!). Nu werd dat slechts de eerste vijf jaar geïmplementeerd. Een voor de hand liggende vraag is of het beschermende effect het gevolg is van de glycemiecontrole of van een ander aspect van de intensieve behandeling (bijvoorbeeld de dieetaanpak in de intensieve groep van de DCCT). We weten het niet zeker, maar alles wijst in de richting van de glycemiecontrole. De andere cardiovasculaire risicofactoren waren immers grotendeels gelijk in de twee groepen (de BMI was zelfs hoger in de intensieve groep). De regressieanalyse suggereert dat het HbA_{1c} het grootste deel van de winst kan verklaren. De afwezigheid van microalbuminurie was eveneens belangrijk in de bescherming tegen cardiovasculaire ziekte, maar glycemiecontrole lijkt de doorslaggevende factor te zijn (gevolgd door bloeddruk) om nierschade bij diabetes type 1 te vermijden. Er zal zeker nog veel worden gedebatteerd over het mechanisme van het 'memory

effect', dat nu bij microvasculaire alsook macrovasculaire problemen wordt aangetoond.

Vroeg intensief behandelen

Het lijkt in elk geval zinvol om zo vroeg mogelijk in het verloop van de aandoening te starten met een goede diabetescontrole. Over hoe scherp die controle juist moet zijn, krijgen we in het artikel geen informatie. De meeste klinici zullen vermoedelijk meer dan vroeger kiezen voor een intensieve aanpak van patiënten met type 1-diabetes, door bijvoorbeeld te streven naar een HbA_{1c} <7,0%, op voorwaarde dat die waarde bereikt kan worden zonder hinderlijke hypoglycemieën en zonder verlies van veel levenskwaliteit. Om dat te implementeren is, net als in de DCCT, een multidisciplinaire aanpak noodzakelijk met inbreng van diabetoloog, huisarts, diabetesverpleegkundige, diëtiste en patiënt. Het Initiatief voor Kwaliteitsbevordering en Epidemiologie (IKED), waaraan alle 130 Belgische diabetesconventiecentra deelnamen, toonde aan dat dit geen gemakkelijke, maar wel een haalbare uitdaging is ⁶. Uit een aselecte steekproef bleek dat ongeveer een kwart van de type 1-diabetici een HbA_{1c} ≤7% of lager bereikten en dat de mediane HbA_{1c}-waarde voor alle type 1-diabetici 7,9% was (vergelijkbaar met de EDIC-onderzoekresultaten, maar dan in een niet-geselecteerde 'real life'-populatie). Het onderzoek werd verwezenlijkt door multidisciplinaire teams (diabetoloog, diabetesverpleegkundige, diëtiste), in samenwerking met de huisarts, en met gebruik van diabeteseducatie en zelfmonitoring van bloedglucose. In tegenstelling tot de besproken studies was er in de IKED geen patiëntselectie; niet alleen gemotiveerde, maar gewoon alle soorten patiënten, ook de 'hopeloze gevallen', maakten dus deel uit van het onderzoek. Daarbij waren de ondersteunende maatregelen veel beperkter dan tijdens de studies. In de dagelijkse praktijk is een behoorlijke glycemiecontrole in een multidisciplinaire setting dus wel degelijk mogelijk.

BESLUIT



Deze studie toont aan dat een intensieve diabetesbehandeling van patiënten met diabetes type 1 op lange termijn de incidentie van cardiovasculaire gebeurtenissen kan reduceren. Naast de eerder aangetoonde gunstige effecten op microvasculaire complicaties en neuropathie is dit een bijkomend argument om zo snel mogelijk een intensieve diabetesaanpak te starten bij patiënten met type 1-diabetes.

Literatuur

- 1 Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
- 2 Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000;342:381-9.
- 3 Martin CL, Albers J, Herman WH, et al; DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care* 2006;29:340-4.
- 4 Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999;22:233-40.
- 5 Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes management on macrovascular disease and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Cardiol* 1995;75:894-903.
- 6 Debacker N, Nobels F, Scheen A, et al. Initiatief voor kwaliteitsbevordering en epidemiologie. Rapport 2003-2004. www.iph.fgov.be/Keywords.asp?Lang=NL&ReportID=2693.