



Marketing van primaire en secundaire eindpunten

Ons oog viel op twee verschillende advertenties voor een cholesterolverlagende behandeling, die naast elkaar werden gepubliceerd. De ene advertentie stelt dat 40 mg simvastatine even effectief is als 80 mg atorvastatine. De andere stelt daarentegen dat atorvastatine 80 mg superieur is aan 40 mg simvastatine. Nu, dat zijn we wel gewoon van advertenties. Iedereen kan daarin immers zijn eigen waarheid kwijt. Maar wie schetst onze verbazing als we in de kleinere letters lezen dat deze beweringen allebei gestaafd worden met gegevens uit dezelfde studie, de IDEAL-studie, die in dit nummer van Minerva, samen met de TNT-studie wordt besproken¹. Wat is hier aan de hand?

Het antwoord is simpel. De eerste stelling is gebaseerd op de resultaten van het primaire eindpunt van de IDEAL-studie en de tweede uitspraak op de secundaire eindpunten. Maar de uitspraken lijken tegenstrijdig. Hoe moeten we deze studie interpreteren? De methodologische vraag is hier eigenlijk: *“Hoe moeten we de resultaten van een secundair eindpunt interpreteren als het primaire eindpunt de drempel van de statistische significantie niet haalt?”* Maar eerst een woordje uitleg over het verschil tussen primaire en secundaire eindpunten. Om te onderzoeken of een (nieuw) geneesmiddel het beter doet dan een andere behandeling, doet men een klinische trial (RCT). Men definieert hiervoor eerst een relevant eindpunt dat klinici ervan zal overtuigen om het nieuwe product aan hun patiënten voor te schrijven, het primaire eindpunt dus. Hoeveel patiënten we in de studie moeten opnemen om een eventueel verschil tussen de behandelingen aan te tonen voor het primaire eindpunt, hangt af van hoe zeker we willen zijn dat we ons niet vergissen. We zouden bijvoorbeeld onterecht kunnen vaststellen dat er geen verschil is, terwijl er in werkelijkheid wel een verschil bestaat. Meestal stelt men dat deze kans niet groter mag zijn dan 10 à 20%.

Literatuur

1. Lemiengre M. Statines: hoe hoger de dosis, hoe beter? *Minerva* 2006;5(5):70-3.
2. Freemantle N. Interpreting the results of secondary end points and subgroup analyses in clinical trials: should we lock the crazy aunt in the attic? *BMJ* 2001;322:989-91.

Anders gezegd is de ‘power’ van de studie om een werkelijk bestaand verschil aan te tonen 90 à 80%. Al deze berekeningen zijn gebaseerd op het primaire eindpunt.

Als dit primaire eindpunt niet statistisch significant verschillend is tussen beide groepen, kun je in de publicatie pogen hier weinig aandacht aan te geven en, zoals Freemantle zegt, *“lock the crazy aunt in the attic”* (de zotte tante op zolder opsluiten), dan heeft niemand er nog last van². De tweede advertentie gebaseerd op de IDEAL-studie en ook de in dit nummer van Minerva besproken PROactive-studie³ maken hiervan gebruik. Methodologisch gezien is dit echter niet correct. Wanneer voor het primaire eindpunt in een studie geen statistisch significant verschil wordt gevonden, dan is de statistische ‘power’ van de studie opgebruikt. Dit betekent dat het toeval een belangrijke invloed krijgt, zelfs wanneer secundaire uitkomsten statistisch significant lijken^{2,4}. De secundaire eindpunten hebben dan enkel nog waarde als ‘hypothesevormers’. Maar zelfs wanneer het primaire eindpunt statistisch significant is, moet men voorzichtig blijven bij de interpretatie van resultaten van secundaire eindpunten of subgroepen. Ook hier speelt het toeval een belangrijke rol en zijn de bevindingen minder betrouwbaar². Aanbevelingen voor de praktijk onderbouwen met de resultaten van secundaire eindpunten is, zeker wanneer ze enkel binnen het kader van één enkel onderzoek zijn vastgesteld, op zijn minst een heikele onderneming.

Publiciteit is duur, maar de potentiële winsten van simpele zogenaamde ‘evidence-based’ reclameboodschappen voor artsen zijn groot. Wat goed is voor onze patiënten leren we niet uit advertentieslogans, maar door de resultaten van studies kritisch te interpreteren.

M. Lemiengre en M. van Driel

3. van Driel M, Christiaens T. Pioglitazon bij diabetes: ongefundeerd optimisme. *Minerva* 2006;5(5):74-6.
4. Freemantle N. How well does the evidence on pioglitazone back up researchers’ claims for reduction in macrovascular events? *BMJ* 2005;331:836-9.

Statines: hoe hoger de dosis, hoe beter?

LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.

Duiding: M. Lemiengre

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit en wat is de veiligheid als men patiënten met een stabiel coronair hartlijden behandelt met statines tot een LDL-cholesterol lager dan 100 mg/dl (2,6 mmol/l) wordt bereikt?

Achtergrond

De auteurs van de HPS-studie concludeerden dat bij hoogrisicopatiënten de toevoeging van een standaarddosis statine aan een bestaande behandeling, de cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit significant reduceert, onafhankelijk van de initiële cholesterolwaarde^{1,2}. Of een hogere dosis statine met een grotere daling van de LDL-cholesterol (<100 mg/dl) de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit verder doet dalen, kon uit deze studie niet worden opgemaakt.

Bestudeerde populatie

Mannen en vrouwen tussen de 35 en 75 jaar met een voorgeschiedenis van klinisch bewezen coronair hartlijden, gedefinieerd als: myocardinfarct, angina pectoris en coronaire revascularisatieprocedure, kwamen in aanmerking voor inclusie. Exclusiecriteria (niet vermeld in deze publicatie) waren onder andere: overgevoeligheid voor statines, leverziekte, zwangerschap en borstvoeding, ongecontroleerde diabetes mellitus, ongecontroleerde hypertensie, recent (<1 maand) doorgemaakt myocardinfarct, revascularisatie of onstabiele angor, ejectionfracctie <30%, hemodynamisch instabiel kleplijden en gebruik van andere lipidenverlagende middelen. Uiteindelijk werden ongeveer 10 000 personen (81% man) met een gemiddelde leeftijd van ongeveer 61 jaar in de studie opgenomen. Ongeveer 58% had een myocardinfarct doorgemaakt, 54% een PTCA en 46% een CABG. De gemiddelde LDL-cholesterolwaarde bedroeg 98 mg/dl.

Onderzoeksopzet

Na een inlooffase van acht weken waarin 15 464 personen een **open-label**behandeling kregen met 10 mg atorvastatine, werden 10 003 patiënten met een LDL-cholesterol <130 mg/dl opgenomen in een multicenter dubbelblinde gecontroleerde studie. Er waren twee studiegroepen: één groep werd verder behandeld met 10 mg atorvastatine en de andere groep kreeg 80 mg atorvastatine.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was het optreden van een belangrijke cardiovasculaire gebeurtenis en was samengesteld met dood door coronaire hartziekte, niet-fataal myocardinfarct, reanimatie na hartstilstand en fataal of niet-fataal CVA. Secundaire uitkomsten waren: het optreden van een belangrijke coronaire gebeurtenis (dood door coronaire hartziekte, niet-fataal myocardinfarct of reanimatie na hartstilstand), CVA, hospitalisatie voor chronisch hartfalen, obstructief perifere vaatlijden, totale sterfte, elk cardiovasculair lijden en elk coronair lijden. Ruim twee jaar na het afsluiten van de randomisatie werd CVA toegevoegd als primair eindpunt. Dit gebeurde op basis van nieuwe studiegegevens die het effect van statines op de incidentie van CVA hadden aangetoond. Deze aanvulling gebeurde vóór de eerste interimanalyse van de studie. De studie had een statistische power van 85% om een risicoreductie van 17% van de primaire uitkomst aan te tonen. Alle analyses gebeurden volgens intention-to-treat.

Resultaten

De patiënten werden gemiddeld gedurende 4,9 jaren opgevolgd. De gemiddelde LDL-cholesterol zakte tot 77 mg/dl in de 80 mg- versus tot 101 mg/dl in de 10 mg-atorvastatinegroep. Op het einde van de studie was er een daling van 32% (HR 0,78; 95% BI 0,69 tot 0,89; $p < 0,001$) voor de primaire uitkomstmaat in het voordeel van de 80 mg-atorvastatinegroep (zie tabel 1). Wat de elementen van het samengestelde primaire eindpunt betreft, was er geen enkel verschil tussen de groepen voor sterfte als gevolg van coronair hartlijden ($p = 0,09$), maar wel voor het optreden van niet-fataal myocardinfarct ($p = 0,004$). Voor de secundaire eindpunten was er een significant verschil tussen beide groepen in het voordeel van de 80 mg-atorvastatinegroep, behalve voor totale sterfte en obstructief perifere arterieel vaatlijden. Er was geen verschil in sterfte ten gevolge van kanker en het aantal hemorragische CVA's in beide groepen was gelijk. In de 80 mg-atorvastatinegroep staakten significant meer patiënten de behandeling ten gevolge van nevenwerkingen. Er werden vijf gevallen van rhabdomyolysis gerapporteerd, drie in de 10 mg-groep en twee in de 80 mg-groep. Ondanks exclusie van patiënten die tijdens de inlooperperiode een belangrijke stijging hadden van hun leverenzymen, is er voor deze nevenwerking een duidelijk dosisgebonden effect.



Tabel 1: Samenvatting van de statistisch significante uitkomsten en de totale mortaliteit.

	10 mg atorvastatine n=5 006 (%)*	80 mg atorvastatine n=4 995 (%)*	HR (95% BI)	p-waarde	ARV	NNT
Primaire uitkomsten						
• Alle majeure cardiovasculaire gebeurtenissen ¹	548 (10,9)	434 (8,7)	0,78 (0,69 tot 0,89)	<0,001	2,2	46
• Niet-fataal MI zonder revascularisatie	308 (6,2)	243 (4,9)	0,78 (0,66 tot 0,93)	0,004	1,3	76
• Fataal/niet-fataal CVA	155 (3,1)	117 (2,3)	0,75 (0,59 tot 0,96)	0,02	0,8	125
Secundaire uitkomsten						
• Alle belangrijke coronaire gebeurtenissen ²	418 (8,3)	334 (6,7)	0,80 (0,69 tot 0,92)	0,002	1,6	63
• Cerebrovasculaire gebeurtenis ³	250 (5)	196 (3,9)	0,77 (0,64 tot 0,93)	0,007	1,1	91
• Hospitalisatie voor chronisch hartfalen	164 (3,3)	122 (2,4)	0,74 (0,59 tot 0,94)	0,01	0,9	112
• Totale mortaliteit	282 (5,6)	284 (5,7)	1,01 (0,85 tot 1,19)	0,92		
• Elke cardiovasculaire gebeurtenis	1677 (33,5)	1 405 (28,1)	0,81 (0,75 tot 0,87)	<0,001	5,4	19
• Elke coronaire gebeurtenis ⁴	1 326 (26,5)	1 078 (21,6)	0,79 (0,73 tot 0,86)	<0,001	4,9	21
Veiligheid						NNH
• Stopzetten behandeling voor nevenwerkingen	265 (5,3)	360 (7,2)		<0,001	1,9	53

1. sterfte door coronair hartlijden, niet-fataal MI zonder procedure, reanimatie na hartstilstand, fataal en niet-fataal CVA

2. sterfte door coronair hartlijden, niet-fataal MI zonder procedure, reanimatie na hartstilstand

3. fataal en niet-fataal CVA of TIA

4. belangrijke coronaire gebeurtenis, revascularisatieprocedure, MI met procedure, gedocumenteerde angor

* enkel de eerste gebeurtenis voor elke patiënt is in rekening gebracht

ARV: Absoluut risicoverschil

NNT/NNH: berekend door duider

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat een intensieve behandeling met 80 mg atorvastatine in vergelijking met een behandeling met 10 mg atorvastatine bij patiënten met een stabiele coronaire hartziekte een significant bijkomend klinisch voordeel oplevert. Er is wel een stijging van de serumleverenzymen bij een hogere dosis atorvastatine.

Financiering

Pfizer

BESPREKING

Methodologische bedenkingen

De cardiovasculaire risico's waren na randomisatie gelijk verdeeld over de 10 mg- en de 80 mg-groep en er was een uitval voor analyse van amper 0,84%. Dit wijst op een grote zorgvuldigheid bij de inclusie en een nauwkeurige opvolging van de studipopulatie. Opvallend is wel hoe sterk de sponsor van de studie betrokken is bij de studieopzet en de data-analyse. Daarbij komt dat alle auteurs ooit zijn betaald voor diensten niet alleen op rekening van de betrokken

Belangenvermenging

De sponsor nam het initiatief voor de studie. Het protocol werd samen met de sponsor ontwikkeld en deze was ook betrokken bij de data-analyse en het beheer van de data. De stuurgroep die de studie begeleidde, had onafhankelijk en op elk moment toegang tot de data en nam ook de volle verantwoordelijkheid voor de gepubliceerde data. Alle auteurs vermeldden een of andere vorm van financiële ondersteuning door verschillende farmaceutische bedrijven.

firma, maar ook voor andere farmaceutische bedrijven. Nogmaals een illustratie van hoe afhankelijk klinisch onderzoek is geworden van de financiering door de farmaceutische industrie.

Bij de presentatie van de resultaten vermeldt men geen absolute risicoverschillen (ARV) met 95% BI. Hierdoor kunnen we de grenzen niet berekenen waarbinnen het NNT valt. Verder kiest men voor een zeer breed ingevulde uitkomst. Enerzijds sluit dit dicht aan bij de klinische praktijk: men wil immers de patiënt

een aandoening besparen die te maken heeft met atherosclerose. Anderzijds zijn 'elke coronaire gebeurtenis' of 'elke cardiovasculaire gebeurtenis' zo ruim gedefinieerd dat we vragen kunnen stellen bij de klinische relevantie hiervan. Duidelijk is dat bij deze bijna vijf jaar durende interventie geen verschil is in mortaliteit ten gevolge van coronaire hartlijden en bijgevolg ook niet in totale mortaliteit. Het absolute risico voor het primaire eindpunt was slechts 10,9%, hetgeen laag is met deze brede inclusiecriteria en ook lager dan de verwachte reductie in de powerberekening.

Bij de patiënten die 80 mg atorvastatine kregen, stopte 1,9% meer de behandeling ten gevolge van nevenwerkingen. Oorspronkelijk werden tijdens de inloophase reeds 197 patiënten uitgesloten omwille van nevenwerkingen. Dit betekent voor de praktijk zeker dat opvolging van de leverfunctie bij de start van de behandeling belangrijk is.

Is lager beter?

Geeft deze 'Treating to New Targets'-studie (TNT) ons, samen met de gegevens uit andere analoge studies, voldoende klinische argumenten om de dosis van een statine op te drijven met als doel de LDL-cholesterol verder te laten dalen in plaats van te behandelen met een standaarddosis?

De resultaten van de HPS-studie¹⁻³ toonden een gemiddelde risicoreductie van 25% voor de primaire uitkomst, onafhankelijk van de LDL-cholesterol bij inclusie. Dit wil zeggen dat de geobserveerde daling bij iedereen werd vastgesteld, ook bij patiënten met een initieel laag LDL-cholesterol. De meta-analyse CTC⁴ die alle placebocontroleerde statinestudies heeft gepoold, toonde een daling van 12% van totale mortaliteit wanneer gedurende vijf jaar de LDL-cholesterol met één mmol daalde (HR 0,88; 95% BI 0,84 tot 0,91; $p < 0,0001$), en een daling met 19% van de sterfte door coronaire hartlijden.

Is de discussie hiermee nu afgerond? Na berekening van het cardiovasculaire risicoprofiel van de patiënt, kan men starten met een standaarddosis van een statine. Bij patiënten die reeds een infarct hebben doorgemaakt of bij patiënten met diabetes, hoeft men zelfs geen cholesterol te bepalen: men kan direct starten met een statine. De doeltreffendheid van deze aanpak is wetenschappelijk immers sterk onderbouwd. Dat geldt ook voor diabetici, alhoewel deze houding in dit geval niet stevig onderbouwd is. Als gevolg hiervan zijn placebocontroleerde studies ethisch niet langer verantwoord. Maar op drie vragen is er nog onvoldoende antwoord. Hebben we hier te maken met een klasse-effect, of zijn er toch verschillen tussen de verschillende moleculen? Waren de dosissen die in de placebocontroleerde studies werden gebruikt wel de ideale dosissen? En welke LDL-cholesterolconcentra-

tie is gecorreleerd met de maximale risicoreductie en tegelijkertijd veilig?

De REVERSAL-studie onderzocht de progressie van atheroomplaten in de coronairen bij patiënten die respectievelijk 40 mg pravastatine of 80 mg atorvastatine kregen⁵. Atorvastatine had een groter effect op het afremmen van de progressie van de atheroomplaques en op de LDL-cholesteroldaling. Met dit onderzoek is de discussie gestart over de vraag: is lager beter? Ondertussen zijn reeds vier studies gepubliceerd (waaronder de TNT-studie) die pogen een antwoord te geven op deze vraag⁶⁻⁸ (zie tabel 2). Wat de acute coronaire syndromen betreft, zijn de resultaten niet gelijklopend. De PROVE-IT-studie toont een significant effect op het samengestelde primaire eindpunt, maar geen effect op de sterfte door coronaire hartlijden⁷. De Z-A-studie daarentegen haalt de drempel van de significantie niet voor het primaire eindpunt, maar net wel voor het secundaire eindpunt cardiovasculaire sterfte (HR 0,75; 95% BI 0,57 tot 1,00; $p = 0,05$). Niet onmiddellijk overtuigende argumenten voor de hypothese 'lager is beter'.

Hogere dosis statine?

Hoe sterk zijn nu de argumenten voor het gebruik van een hoge dosis statine, die worden aangereikt door de TNT- en IDEAL-studies? Het gaat telkens om patiënten die (in de meeste gevallen) reeds een infarct hebben doorgemaakt (hoogrisicogroep) en de studieduur was ongeveer vijf jaar. Met een hoge dosis atorvastatine bereikte men een extra daling van respectievelijk 0,6 mmol/l (TNT) en 0,5 mmol/l (IDEAL) van de LDL-cholesterol. Voor het primaire eindpunt haalde de TNT-studie, in tegenstelling tot de IDEAL-studie, wel de drempel van de statistische significantie. Bij de secundaire eindpunten van de IDEAL-studie is er wel een samengestelde uitkomst fataal en niet-fataal CVA toegevoegd aan de primaire uitkomst, waardoor de drempel van de statistische significantie dan wel werd bereikt. Geen van beide studies kon een daling aantonen van de cardiovasculaire mortaliteit, laat staan van de totale mortaliteit. Alle placebocontroleerde onderzoeken konden dit wel aantonen³. Deze studies kunnen dus maar met veel moeite en door gebruik te maken van uitdeinende eindpunten (en secundaire eindpunten in de IDEAL-studie) de hypothese 'hoe lager de LDL-cholesterolconcentratie, hoe beter' ondersteunen^{8,9}. De scepsis wordt nog groter wanneer we kijken naar het stopzetten van de behandeling door nevenwerkingen. In de TNT-studie staakte 1,9% en in de IDEAL-studie 5,4% meer patiënten de behandeling omwille van nevenwerkingen. Voeg hierbij nog minstens een verdubbeling van de kosten, en de voorgestelde winst wordt wel bijzonder dun.

Tabel 2: Overzicht primaire eindpunten in 'statine vs statine'-studies.

Studie	Duur	Interventie	Primair eindpunt	HR	95% BI	p-waarde
Z-A ⁶	2 jaar	Simvastatine 20 vs 80 mg na acuut coronair syndroom	Sterfte door coronair hartlijden, MI, hospitalisatie voor acuut coronair syndroom, fataal en niet-fataal CVA	0,89	0,76 tot 1,04	0,14
PROVE-IT ⁷	2 jaar	Pravastatine 40 mg vs atorvastatine 80 mg na acuut coronair syndroom	Sterfte, MI, instabiele angor met hospitalisatie, revascularisatie-procedure en CVA	0,86	0,74 tot 0,95	0,005
TNT	5 jaar	Atorvastatine 10 vs 80 mg bij stabiel coronair hartlijden	Sterfte door coronair hartlijden, niet-fataal MI zonder procedure, reanimatie na hartstilstand, fataal en niet-fataal CVA	0,78	0,69 tot 0,89	<0,001
IDEAL ⁸	5 jaar	Simvastatine 40 mg vs 80 mg atorvastatine bij stabiel coronair hartlijden	Sterfte door coronair hartlijden, niet-fataal MI zonder procedure, reanimatie na hartstilstand.	0,89	0,75 tot 1,01	0,07

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



De TNT-studie toont aan dat bij patiënten met stabiel coronair hartlijden dagelijks 80 mg atorvastatine vergeleken met 10 mg leidt tot minder cardiovasculaire accidenten. Er zijn echter belangrijke methodologische tekortkomingen. Samen met de andere studies die gebruik maken van een hoge dosis statine, zijn er onvoldoende argumenten om een hoge dosis als standaard toe te passen. Het beleid bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico na een hartinfarct blijft dan ook ongewijzigd: rookstop, gezonde voeding, gewichtscontrole en meer beweging, een standaarddosis statine samen met een lage dosis aspirine en medicamenteuze behandeling van de andere risicofactoren (hypertensie, diabetes), een β -blokker en een ACE-inhibitor in geval van verlaagde ejectiefraction of hartfalen.

De redactie

Literatuur

1. Lemiengre M. Statines en cardiovasculaire preventie: de Heart Protection Study. *Minerva* 2003;2(1):8-13.
2. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. 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.
3. Lemiengre M. Cholesterolverlagende therapie anno 2004. *Minerva* 2004;3(3):41-50.
4. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
5. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1071-80.
6. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes. Phase Z to the A to Z trial. *JAMA* 2004;292:1307-16.
7. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
8. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437-45.
9. Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ. Controversies in stable coronary artery disease. *Lancet* 2006;367:69-78.

Pioglitazon bij diabetes: ongefundeerd optimisme

Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, et al, on behalf of the PROactive Investigators. 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.

Duiding: M. van Driel, T. Christiaens

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van pioglitazon op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij diabetes type 2-patiënten met een hoog cardiovasculair risico? Wat is de veiligheid van behandeling met pioglitazon en hoe wordt het verdragen?

Achtergrond

Patiënten met diabetes hebben een hoog risico van fataal en niet-fataal myocardinfarct en CVA. Pioglitazon is een thiazolidinedione dat de nuchtere en postprandiale glucosespiegels verlaagt en de insulinegevoeligheid stimuleert¹. Op basis van indirecte evidentie uit studies met andere orale antidiabetica suggereert men dat pioglitazon het aantal macrovasculaire complicaties bij diabetici kan reduceren.

Bestudeerde populatie

In huisartspraktijken en cardiologische poliklinieken werden 5 602 diabetes type 2-patiënten gerekruteerd, van wie 5 238 in de studie zijn opgenomen. Macrovasculaire pathologie bij aanvang van de studie was een inclusiecriteria: 48% had objectieve evidentie voor coronaire arteriële pathologie, 47% had een voorgeschiedenis met myocardinfarct, 19% met CVA, 31% had een PTCA of CABG ondergaan en 49% voldeed aan twee of meer macrovasculaire inclusiecriteria. De deelnemende patiënten waren tussen 35 en 75 jaar (gemiddeld 62 jaar en 67% man), hadden een HbA_{1c} >6,5% (gemiddeld 7,9%) ondanks behandeling met dieet met of zonder orale antidiabetica (met of zonder insuline), een gemiddelde BMI van 31, 46% had ooit gerookt (14% rookte nog steeds), 76% had hypertensie en 43% had aanwijzingen voor microvasculaire aandoeningen (retinopathie, nefropathie, neuropathie). Vier procent werd behandeld met alleen dieet, 30% met één oraal antidiabeticum (<1% met insuline), 25% met de combinatie van metformine en sulfonyleurea en de rest met een combinatie van insuline met ofwel metformine, ofwel sulfonyleurea, ofwel beide.

Onderzoekopzet

In deze multicenter gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studie werden de patiënten verdeeld in twee groepen, die naast hun medicatie ofwel 15 tot 45 mg pioglitazon (n=2 605), ofwel placebo (n=2 633) kregen. Streefdoel van de behandeling was een HbA_{1c}<6,5%. Patiënten werden in

de eerste twee maanden maandelijks, vervolgens tot een jaar, tweemaandelijks en daarna driemaandelijks gezien. Bloed- en urineonderzoek en ECG werden op regelmatige tijdstippen uitgevoerd.

Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was (tijd vanaf randomisatie tot) een samengesteld eindpunt met globale mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct (inclusief 'stil infarct'), CVA, acuut coronaire syndroom, interventie van coronaire of beenarteriën of amputatie boven de enkel. Voornaamste secundaire eindpunt in deze publicatie was (tijd tot) één van de volgende eindpunten: globale mortaliteit, myocardinfarct (exclusief 'stil infarct') of CVA. Andere secundaire eindpunten waren: cardiovasculaire mortaliteit en tijd tot de verschillende onderdelen van het primaire eindpunt. Alle analyses werden uitgevoerd met een proportional hazards model en volgens intention-to-treat.

Resultaten

De gemiddelde duur van de follow-up was 34,5 maanden en slechts twee patiënten waren 'lost to follow-up'. In de pioglitazongroep hadden 514 van de 2 605 patiënten één van de componenten van het primaire eindpunt doorgemaakt, vergeleken met 572 van de 2 633 in de placebogroep (HR 0,90; 95% BI 0,80 tot 1,02; p=0,095, dus niet significant). Het secundaire eindpunt (globale mortaliteit, myocardinfarct of CVA) werd vastgesteld bij 301 patiënten in de pioglitazongroep versus 358 in de placebogroep (HR 0,84; 95% BI 0,72 tot 0,98; p=0,027). In de pioglitazongroep werd 6% gehospitaliseerd wegens hartfalen versus 4% in de placebogroep (p=0,007). Er was geen verschil in mortaliteit door hartfalen (1%).

Conclusie van de auteurs

De auteurs concluderen dat pioglitazon het aantal gebeurtenissen van het samengestelde eindpunt globale mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en CVA bij diabetes type 2-patiënten met een hoog cardiovasculair risico reduceert.

Financiering

'Takeda Pharmaceutical Company' en 'Eli Lilly and Company'

Belangenvermenging

De beide sponsors waren elk met een stemgerechtigd



lid vertegenwoordigd in de internationale 'steering committee' en het uitvoerend comité, die de analyse en interpretatie van de data uitvoerden en het artikel

BESPREKING

De publicatie van deze studie is niet ongemerkt voorbijgegaan. Met enige regelmaat wordt u er, ook via wetenschappelijke tijdschriften, aan herinnerd dat u nu 'ook uw diabetespatiënt extra bescherming' kunt geven. En dit keer met een referentie naar een wel zeer gerenommeerde bron, *The Lancet*. Moeten we daar dan nog aan twijfelen? Wij denken van wel.

Methodologische bedenkingen: de bestudeerde populatie

Deze studie behandelt een relevante klinische vraag en rapporteert als eerste een effect van pioglitazon op 'harde eindpunten', inclusief mortaliteit en morbiditeit. De bestudeerde populatie heeft een hoog cardiovasculair risico en vertegenwoordigt een kwetsbare groep in de huisartspraktijk. De resultaten van deze studie zijn dan ook zeer relevant voor deze groep patiënten, maar ze kunnen niet, zoals de auteurs stellen, veralgemeend worden naar *alle* diabetes type 2-patiënten. Het risicoprofiel van de geïncludeerde patiënten is af te lezen uit de karakteristieken van de populatie: myocardinfarct in de voorgeschiedenis (50%), objectieve tekenen van coronaire pathologie (50%) en de helft heeft zelfs twee of meer criteria voor macrovasculaire pathologie. Ook uit de incidentie van cardiovasculaire incidenten tijdens het verloop van de studie kunnen we het risico van de populatie afleiden: binnen drie jaar is bij ongeveer 20% een primair eindpunt vastgesteld. Het is daarom enigszins verrassend en teleurstellend dat er, gegeven deze hoogrisicopopulatie, toch geen statistisch significant effect is op het primaire eindpunt (een samenstelling van mortaliteit en cardiovasculaire morbiditeit). En dat terwijl het bereikte gemiddelde HbA_{1c} wel significant beter was in de pioglitazongroep. De waarde van voorafgaande studies die een plaats voor pioglitazon claimen op basis van een gunstig effect op HbA_{1c}, komt hiermee in het gedrang.

Secundair eindpunt slechts hypothesevormend!

In hun artikel stellen de auteurs dat hun secundaire eindpunt 'predefined' was. Maar in het eerder gepubliceerde studieprotocol is dit eindpunt nergens als zodanig beschreven². Het is, zoals de auteurs zelf in het antwoord op lezersbrieven toegeven, pas achteraf samengesteld toen de studie al liep, maar voordat men de data had geanalyseerd³. Is het toevallig dat één specifiek eindpunt dat in het nadeel van pioglitazon uitviel, namelijk revascularisaties in het been, niet meer in het secundaire eindpunt terug te vinden is? Stel dat ze deze toch vooraf hadden bepaald, dan nog zijn er grote methodologische problemen met hun interpretatie. Freemantle wijst erop dat als de primaire

schreven. Alle auteurs hadden vergoedingen ontvangen van de betrokken firma's of waren medewerkers ervan.

uitkomst niet significant is, een significante secundaire uitkomst alleen als 'hypothesevormend' kan worden beschouwd⁴, om verschillende statistische redenen, bijvoorbeeld omdat de grootte van een studiepopulatie berekend wordt in functie van het primaire eindpunt. De conclusie van de studie hierop baseren, zoals de auteurs doen, is dus methodologisch onjuist^{4,5}.

Misleidend abstract

De auteurs hebben gepoogd om de wat teleurstellende resultaten van hun studie mooier voor te stellen en 'vergeten' in hun conclusie gewoon dat er op het primaire eindpunt geen voordeel van pioglitazon is vastgesteld. Dat is op zijn minst 'misleidend'. De promotiecampagne van pioglitazon heeft hiervan dankbaar gebruik gemaakt. Men heeft niets uit de context moeten halen, het stond immers zwart op wit in *The Lancet*! Dit legt meteen de vinger op één van de zere plekken van evidence-based medicine: de abstractcultuur. Het aanbod aan informatie is zodanig groot dat we niet anders kunnen dan zoeken naar efficiënte manieren om eraan te geraken. Vele tijdschriften komen hieraan tegemoet door hun abstracts vrij ter beschikking te stellen via het internet. Ook PubMed geeft ons gratis toegang tot een grote hoeveelheid abstracts. En meestal is dat de enige kennismaking met de studie. De enigen die ons als lezers kunnen beschermen tegen foutieve en misleidende abstracts, zijn de reviewers en redacteurs van de tijdschriften die wetenschappelijke papers publiceren. In 2001 hielden de hoofdredacteurs van een groot aantal vooraanstaande tijdschriften (New England Journal of Medicine, Lancet, JAMA, ...) in een gezamenlijk editoriaal een pleidooi voor meer objectiviteit bij het rapporteren van wetenschappelijk onderzoek⁶. Jammer dat ze dat bij *The Lancet* in 2005 blijkbaar alweer vergeten waren.

Ongewenste effecten: hartfalen

Alhoewel dit evenmin expliciet wordt vermeld in het abstract, werden patiënten behandeld met pioglitazon, significant vaker gehospitaliseerd wegens hartfalen (6% versus 4% in de placebogroep; $p=0,007$). Als klinici moeten we dus besluiten dat het toevoegen van pioglitazon aan een glucoseverlagende behandeling van patiënten met een hoog cardiovasculair risico, het risico op hospitalisatie voor hartfalen verhoogt. Dit probleem werd al eerder vastgesteld bij de glitazones^{7,8}. Tevens wordt in deze studie bevestigd dat met pioglitazon het gewicht toeneemt: gemiddelde toename van 3,6 kg in de pioglitazongroep versus een afname van 0,4 kg in de placebogroep ($p<0,0001$).

BESLUIT

Deze studie bij diabetes type 2-patiënten met een hoog cardiovasculair risico kan geen significant effect van pioglitazon aantonen op het vooraf vastgelegde primaire eindpunt (globale mortaliteit en cardiovasculaire morbiditeit). De conclusie van de auteurs is gebaseerd op de statistisch significante resultaten van een secundair eindpunt. Deze conclusie is echter niet onderbouwd. Er zijn significant meer hospitalisaties omwille van hartfalen bij gebruik van pioglitazon. Voorlopig blijft de juiste plaats voor pioglitazon, toegevoegd aan een behandeling met dieet met of zonder orale antidiabetica (met of zonder insuline), onduidelijk bij hoogrisicopatiënten en zeker bij de 'gemiddelde' diabeticus.

Literatuur

1. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004; 351:1106-18.
2. Charbonnel B, Dormandy J, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Skene A, on behalf of the PROactive Study Group. The Prospective Pioglitazone Clinical Trial In Macrovascular Events (PROactive). *Diabetes Care* 2004;27:1647-53.
3. The PROactive Study Executive Committee and Data and Safety Monitoring Committee. PROactive study. *Lancet* 2006;367:982.
4. Freemantle N. How well does the evidence on pioglitazone back up researchers' claims for a reduction in macrovascular events? *BMJ* 2005;331:836-8.
5. Lemiengre M, van Driel M. Marketing van primaire en secundaire eindpunten. *Minerva* 2006;5(5):69.
6. Glitazones: risques cardiaques et hépatiques (suite). *Rev Prescr* 2003;23:508.
7. Transparantiefiche Aanpak van diabetes type 2. Juni 2003, update januari 2005. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. http://www.bcfi.be/pdf/tft/TN_DIAB.pdf
8. Davidoff F, DeAngelis CD, Drazen JM, et al. Sponsorship, authorship, and accountability. *Lancet* 2001;358:854-6.

Clopidogrel plus aspirine versus aspirine alleen in cardiovasculaire preventie

Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al., for the CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.

Duiding: P. Chevalier

SAMENVATTING**Klinische vraag**

Is toevoeging van clopidogrel aan acetylsalicylzuur superieur aan monotherapie met acetylsalicylzuur in de preventie van majeure cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten met een cardiovasculaire ziekte of meerdere cardiovasculaire risicofactoren?

Achtergrond

De effectiviteit van acetylsalicylzuur in cardiovasculaire preventie is goed onderbouwd voor personen met een cardiovasculaire ziekte ¹. In primaire preventie vermindert acetylsalicylzuur bij vrouwen het aantal cerebrovasculaire accidenten en bij mannen het aantal myocardinfarcten. Dit gaat ten koste van een toegenomen risico van ernstige bloedingen en de incidentie hiervan is vergelijkbaar met het cardiovasculaire voordeel ². Clopidogrel scoort bij hoogrisicopatiënten (en vooral bij patiënten die een TIA of een CVA hebben doorgemaakt) significant, maar matig beter dan acetylsalicylzuur in de preventie van ernstige vasculaire gebeurtenissen ³. Verschillende studies hebben het effect onderzocht van toevoeging van clopidogrel aan aspirine bij specifieke studiepopulaties: acuut

coronair syndroom ^{4,7}, myocardinfarct met of zonder ST-elevatie en coronaire angioplastiek met plaatsing van stent ⁸. Of toevoegen van clopidogrel aan acetylsalicylzuur bij een grotere populatie met een hoog cardiovasculair risico meer winst oplevert, is nog niet onderzocht.

Bestudeerde populatie

De studie includeerde 15 603 patiënten met een leeftijd van ten minste 45 jaar (gemiddelde leeftijd van 64 jaar) die ambulante of in het ziekenhuis werden behandeld door specialisten en voldeden aan ten minste één van de volgende voorwaarden: multiële cardiovasculaire risicofactoren* (hetzij twee majeure, hetzij drie mineure, hetzij één majeure en twee mineure), coronaire ischemie, cerebrovasculaire of symptomatische, gedocumenteerde (volgens nauwkeurig omschreven criteria) perifere arteriële ziekte. Patiënten die antitrombotica of NSAID's innamen, patiënten bij wie een behandeling met clopidogrel volgens de onderzoekers geïndiceerd was en patiënten in afwachting van een revascularisatie werden uitgesloten. Ongeveer 30% van de deelnemers was vrouw.



BESLUIT

Deze studie bij diabetes type 2-patiënten met een hoog cardiovasculair risico kan geen significant effect van pioglitazon aantonen op het vooraf vastgelegde primaire eindpunt (globale mortaliteit en cardiovasculaire morbiditeit). De conclusie van de auteurs is gebaseerd op de statistisch significante resultaten van een secundair eindpunt. Deze conclusie is echter niet onderbouwd. Er zijn significant meer hospitalisaties omwille van hartfalen bij gebruik van pioglitazon. Voorlopig blijft de juiste plaats voor pioglitazon, toegevoegd aan een behandeling met dieet met of zonder orale antidiabetica (met of zonder insuline), onduidelijk bij hoogrisicopatiënten en zeker bij de 'gemiddelde' diabeticus.

Literatuur

1. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004; 351:1106-18.
2. Charbonnel B, Dormandy J, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Skene A, on behalf of the PROactive Study Group. The Prospective Pioglitazone Clinical Trial In Macrovascular Events (PROactive). *Diabetes Care* 2004;27:1647-53.
3. The PROactive Study Executive Committee and Data and Safety Monitoring Committee. PROactive study. *Lancet* 2006;367:982.
4. Freemantle N. How well does the evidence on pioglitazone back up researchers' claims for a reduction in macrovascular events? *BMJ* 2005;331:836-8.
5. Lemiengre M, van Driel M. Marketing van primaire en secundaire eindpunten. *Minerva* 2006;5(5):69.
6. Glitazones: risques cardiaques et hépatiques (suite). *Rev Prescr* 2003;23:508.
7. Transparantiefiche Aanpak van diabetes type 2. Juni 2003, update januari 2005. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. http://www.bcfi.be/pdf/tft/TN_DIAB.pdf
8. Davidoff F, DeAngelis CD, Drazen JM, et al. Sponsorship, authorship, and accountability. *Lancet* 2001;358:854-6.

Clopidogrel plus aspirine versus aspirine alleen in cardiovasculaire preventie

Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al., for the CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.

Duiding: P. Chevalier

SAMENVATTING**Klinische vraag**

Is toevoeging van clopidogrel aan acetylsalicylzuur superieur aan monotherapie met acetylsalicylzuur in de preventie van majeure cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten met een cardiovasculaire ziekte of meerdere cardiovasculaire risicofactoren?

Achtergrond

De effectiviteit van acetylsalicylzuur in cardiovasculaire preventie is goed onderbouwd voor personen met een cardiovasculaire ziekte ¹. In primaire preventie vermindert acetylsalicylzuur bij vrouwen het aantal cerebrovasculaire accidenten en bij mannen het aantal myocardinfarcten. Dit gaat ten koste van een toegenomen risico van ernstige bloedingen en de incidentie hiervan is vergelijkbaar met het cardiovasculaire voordeel ². Clopidogrel scoort bij hoogrisicopatiënten (en vooral bij patiënten die een TIA of een CVA hebben doorgemaakt) significant, maar matig beter dan acetylsalicylzuur in de preventie van ernstige vasculaire gebeurtenissen ³. Verschillende studies hebben het effect onderzocht van toevoeging van clopidogrel aan aspirine bij specifieke studiepopulaties: acuut

coronair syndroom ⁴⁻⁷, myocardinfarct met of zonder ST-elevatie en coronaire angioplastiek met plaatsing van stent ⁸. Of toevoegen van clopidogrel aan acetylsalicylzuur bij een grotere populatie met een hoog cardiovasculair risico meer winst oplevert, is nog niet onderzocht.

Bestudeerde populatie

De studie includeerde 15 603 patiënten met een leeftijd van ten minste 45 jaar (gemiddelde leeftijd van 64 jaar) die ambulante of in het ziekenhuis werden behandeld door specialisten en voldeden aan ten minste één van de volgende voorwaarden: multiële cardiovasculaire risicofactoren* (hetzij twee majeure, hetzij drie mineure, hetzij één majeure en twee mineure), coronaire ischemie, cerebrovasculaire of symptomatische, gedocumenteerde (volgens nauwkeurig omschreven criteria) perifere arteriële ziekte. Patiënten die anti-trombotica of NSAID's innamen, patiënten bij wie een behandeling met clopidogrel volgens de onderzoekers geïndiceerd was en patiënten in afwachting van een revascularisatie werden uitgesloten. Ongeveer 30% van de deelnemers was vrouw.



Onderzoeksoepzet

In deze prospectieve dubbelblinde, gerandomiseerde multicenterstudie werd de effectiviteit vergeleken van 75 mg/dag clopidogrel in combinatie met 75 tot 162 mg/dag acetylsalicylzuur (clopidogrelgroep n=7 802) versus een zelfde dosis acetylsalicylzuur plus placebo (placebogroep n=7 801). Alle patiënten namen hun benodigde standaardbehandeling verder (onder andere statines en β -blokkers). Follow-up was gepland na één, drie en zes maanden en vervolgens alle zes maanden. Om met een **power** van 90% een significant verschil tussen beide groepen te kunnen aantonen, moesten 1 040 patiënten het primaire eindpunt bereiken. De analyse werd uitgevoerd volgens intention-to-treat.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was samengesteld uit myocardinfarct, CVA of cardiovasculair overlijden. Ook de secundaire uitkomstmaat was samengesteld: myocardinfarct, CVA, cardiovasculair overlijden, hospitalisatie omwille van instabiele angor, TIA, revascularisatie. Andere secundaire uitkomstmaten waren: globale en cardiovasculaire mortaliteit, de afzonderlijke evaluatie van alle criteria die in de samengestelde eindpunten zijn opgenomen. Het primaire eindpunt voor veiligheid was een ernstige bloeding en het secundaire een matige bloeding, intracranieële of fatale hemorragie. In het studieprotocol was een subgroepanalyse voorzien: symptomatische versus niet-symptomatische patiënten.

* Majeure cardiovasculaire risicofactoren: diabetes type 1 of 2 (medicamenteus behandeld), diabetische nefropathie, enkel-arm-index $<0,9$, carotisstenose $\geq 70\%$ van de lumen diameter, ≥ 1 carotisplaque opgemerkt door het dikker worden van de intima media.

Mineure cardiovasculaire risicofactoren: arteriële systolische bloeddruk ≥ 150 mm Hg ondanks een behandeling van minstens drie maanden, primaire hypercholesterolemie, rookt ≥ 15 sigaretten per dag, mannelijk geslacht en ≥ 65 jaar of vrouwelijk geslacht en ≥ 70 jaar.

Resultaten

De mediane follow-up was 28 maanden. De behandeling werd gestopt bij 20,4% van de patiënten in de clopidogrelgroep en bij 18,2% in de placebogroep ($p < 0,001$ voor het verschil). Er was geen verschil in uitval omwille van ongewenste effecten. De voornaamste resultaten zijn in de *tabel* weergegeven.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat het niet voordelig is om clopidogrel toe te voegen aan acetylsalicylzuur ter preventie van myocardinfarct, CVA en cardiovasculaire sterfte. De resultaten suggereren dat de combinatie voordelig is voor patiënten met symptomatische atherotrombose en schadelijk bij patiënten met meerdere risicofactoren.

Financiering

Sanofi-Aventis en Bristol-Myers Squibb. Eén van de auteurs kreeg ook subsidie van de 'National Institutes of Health' (V.S.).

Belangenvermenging

Sanofi-Aventis en Bristol-Myers Squibb namen deel aan de totstandkoming van het protocol (advies), aan het uitvoerend comité (advies zonder rechtsgeldige stem) en de doorlichting van deelnemende centra. Alle auteurs meldden vergoedingen te hebben gekregen van diverse farmaceutische firma's voor consultancy, lezingen en/of ondersteuning.

Tabel: Voornaamste resultaten van de CHARISMA-studie voor de clopidogrel- versus de placebogroep en voor de subgroepen met meerdere risicofactoren en cardiovasculaire ziekte.

	Clopidogrel-groep (%)	Placebo-groep (%)	RR (95% BI)	p-waarde
Primaire uitkomstmaat	6,8	7,3	0,93 (0,83 tot 1,05)	0,22
Secundaire uitkomstmaat	16,7	17,9	0,92 (0,86 tot 0,995)	0,04
Ernstige bloeding	1,7	1,3	1,25 (0,97 tot 1,61)	0,09
Matige bloeding	2,1	1,3	1,62 (1,27 tot 2,10)	$<0,001$
Primaire uitkomstmaat bij patiënten met meerdere risicofactoren	6,6	5,5	1,2 (0,91 tot 1,59)	0,20
CV-sterfte bij patiënten met meerdere risicofactoren	3,9	2,2		0,01
Primaire uitkomstmaat bij patiënten met CV-pathologie	6,9	7,9	0,88 (0,77 tot 0,998)	0,046
CV-sterfte bij patiënten met CV-pathologie*				NS

* cijfers niet vermeld

BESPREKING

Methodologische beschouwingen

Deze studie heeft zich aan een correct protocol gehouden, maar in de publicatie zijn geen gegevens terug te vinden over rekrutering en randomisatie (beschreven in een voorpublicatie ⁹). Een power van 90% werd berekend in functie van een jaarlijkse incidentie van het primaire eindpunt van 3,1% in de placebogroep en een follow-up van 18 tot 42 maanden. Deze cijfers zijn behaald. De karakteristieken van de geïncludeerde personen zijn goed beschreven en er was geen significant verschil tussen beide groepen. Let wel dat het ging om een populatie met een volgens de klassieke criteria belangrijk cardiovasculair risico. Zo had ongeveer 74% arteriële hypertensie, 74% hypercholesterolemie, 42% medicamenteus behandelde diabetes en 13% diabetische nefropathie. Ook de comediatie was belangrijk: ongeveer 77% gebruikte een statine, 55% een β -blokker, 37% calciumantagonisten en 26% sartanen. De incidentiecijfers van cardiovasculaire gebeurtenissen moeten dus worden geïnterpreteerd in functie van deze globale behandeling.

De resultaten

Deze studie kan geen voordeel aantonen van de associatie van twee antitrombotica. Een (net bereikte!) statistisch significante winst op de secundaire uitkomstmaat kan nooit de afwezigheid van verschil voor een primaire uitkomst vervangen. Zoals de onderzoekers in hun bespreking en een auteur van een editoriaal in hetzelfde tijdschrift vermelden, heeft de subgroepanalyse enkel een zuiver hypothesevormende waarde ¹⁰. Bovendien is in deze studie de gekozen graad van nauwkeurigheid (α) onvoldoende voor een subgroepanalyse. Andere studies zijn nodig om dit te onderbouwen ¹¹. De auteurs vermelden dat het aantal bloedingen hoger was dan verwacht, in elk geval in de groep van asymptomatische patiënten. Het risico van een matige bloeding (waarvoor een transfusie nodig is, maar die niet 'ernstig' is) is voor zowel symptomatische als asymptomatische patiënten hoger in de clopidogrelgroep. Zoals de commentator opmerkt, zou een andere nog niet gepubliceerde studie (ACTIVE) bij patiënten met een voorkamerfibrillatie aantonen dat de associatie van clopidogrel met acetylsalicylzuur een bloedingsrisico geeft dat vergelijkbaar is met een orale anticoagulerende behandeling ¹⁰.

Andere studies

We moeten een onderscheid maken tussen studies die enkel clopidogrel evalueren en studies die het toevoegen van clopidogrel aan acetylsalicylzuur of omgekeerd

evalueren. Onder de studies die enkel clopidogrel evalueren, toont de CAPRIE-studie ¹², die methodologische tekorten heeft, dat clopidogrel versus acetylsalicylzuur effectiever is bij patiënten die recent een ischemisch CVA of een myocardinfarct doormaakten of symptomatisch perifeer vaatlijden hebben. De daling in de primaire uitkomstmaat (ischemisch CVA, myocardinfarct of vasculaire dood) was iets beter met clopidogrel dan met aspirine (RRR 8,7%; $p=0,043$). Dit effect is vooral te wijten aan de winst in de groep met perifeer arterieel lijden. De CREDO-studie ¹³ toonde bij patiënten die een coronaire angioplastiek hadden ondergaan en acetylsalicylzuur (81 tot 325 mg per dag) kregen na één jaar behandeling met clopidogrel versus placebo, een reductie van incidenten van de samengestelde uitkomstmaat (overlijden, myocardinfarct, CVA) zonder toename van het aantal majeure bloedingen. De studies die het toevoegen van clopidogrel aan acetylsalicylzuur evalueren, includeren allemaal patiënten met een acuut coronair syndroom met of zonder ST-elevatie ^{4,6,7} of met een interventie op de coronairen met of zonder plaatsing van een stent ^{5,8}. Deze studies toonden een relatief voordeel op korte termijn en op één studie na geen significante stijging van het aantal bloedingen. Alleen de CURE-studie vond een toename van het bloedingsrisico: RR 1,38 voor majeure bloedingen; $p=0,001$ ⁵. De MATCH-studie ^{14,15} onderzocht de toevoeging van acetylsalicylzuur aan clopidogrel bij patiënten die een CVA of TIA hadden doorgemaakt en minstens één andere risicofactor hadden. Men kon hierin geen significante reductie van vasculaire gebeurtenissen (15,7% versus 16,7%) aantonen.

Voor de praktijk

Deze studie laat niet toe om conclusies te trekken over het gebruik van clopidogrel in monotherapie. Eerdere studies helpen ons om het nut te bepalen bij specifieke groepen van patiënten: met angioplastiek, vermoedelijke perifere arteriële ziekte, post-TIA of post-CVA. Een toegenomen bloedingsrisico is bij deze groepen niet gerapporteerd. De effectiviteit van de associatie van clopidogrel met acetylsalicylzuur is aangetoond bij patiënten met een acuut coronair syndroom of angioplastiek, met slechts in de minderheid van de studies een verhoogd bloedingsrisico. In een minder geselecteerde populatie met toch een belangrijk risico (hetzij bewezen cardiovasculaire ziekte, hetzij meerdere risicofactoren) toont deze studie geen voordeel, maar wel een toegenomen bloedingsrisico.

BESLUIT



Deze studie bij patiënten met hetzij cardiovasculaire risicofactoren, hetzij bewezen cardiovasculaire ziekte toont dat de associatie van clopidogrel (75 mg/dag) en acetylsalicylzuur (75 tot 162 mg/dag) geen enkel voordeel biedt, maar het bloedingsrisico doet stijgen.

Literatuur

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
2. Sturtewagen JP. Aspirine in cardiovasculaire preventie bij vrouwen. *Minerva* 2005;4(10):162-4.
3. Hankey GJ, Sudlow CLM, Dunbabin DW. Thienopyridine derivatives (ticlopidine, clopidogrel) versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 1.
4. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR et al, for the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
5. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33.
6. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179-89.
7. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45.852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial (COMMIT). *Lancet* 2005;366:1607-21.
8. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *N Engl J Med* 1998;339:1665-71.
9. Bhatt DL, Topol EJ. Clopidogrel added to aspirin versus aspirin alone in secondary prevention and high-risk primary prevention: rationale and design of the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Am Heart J* 2004;148:263-8.
10. Pfeffer MA, Jarcho JA. The charisma of subgroups and the subgroups of CHARISMA. *N Engl J Med* 2006;354:1744-6.
11. Lemiengre M, van Driel M. Marketing van primaire en secundaire eindpunten. *Minerva* 2006;5(5):69.
12. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
13. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT III, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411-20.
14. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al., for the MATCH Investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331-7.
15. Bogaert M. Aspirine toevoegen aan clopidogrel in secundaire preventie? *Minerva* 2005;4(5):73-5.

Antihypertensiva bij normotensieve patiënten met coronaire hartziekte

Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. The CAMELOT study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2217-26.

Duiding: P. De Cort



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van amlodipine versus enalapril en placebo op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij normotensieve patiënten met coronair lijden?

Achtergrond

In de preventie van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bieden calciumantagonisten en ACE-inhibitoren bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie geen substantiële voordelen boven 'oudere' antihypertensiva^{1,2}. Er is beperkte evidentie dat de ACE-inhibitor perindopril bij patiënten met coronaire hartziekte en normale of borderline verhoogde bloeddruk een gunstig effect heeft op het optreden van nieuwe cardiovasculaire accidenten³. Ook voor amlodipine werd bij dezelfde groep patiënten een vertraging vastgesteld in de progressie van aderverkalking ter hoogte van de halsslagaders⁴.

Bestudeerde populatie

Voorals in de Verenigde Staten en Canada werden man-

nen en vrouwen tussen 30 en 79 jaar gerekruteerd die een coronarografie moesten ondergaan voor acute pijn op de borst of in het kader van een PTCA. Patiënten die bij coronarografie minstens één stenose van ten minste 20% vertoonden en een diastolische bloeddruk hadden van minder dan 100 mm Hg (met of zonder behandeling), werden geïncludeerd. Patiënten met een stenose >50% op de linkerhoofdcoronair en/of met een linkerventrieklejectiefractie <50% en/of matig tot ernstig congestief hartfalen, werden uitgesloten. Uiteindelijk namen 1 997 patiënten onder wie 73% mannen met een gemiddelde leeftijd van ongeveer 58 jaar aan de studie deel. De gemiddelde bloeddruk was ongeveer 129/78 mm Hg. Diuretica, β -blokkers en aspirine, werden gebruikt door respectievelijk 30%, 50% en 95% van de deelnemers.

Onderzoeksopzet

In deze gecontroleerde gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenterstudie werden de patiënten na een placebo-inlooperperiode van twee weken verdeeld over drie studie-

Literatuur

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
2. Sturtewagen JP. Aspirine in cardiovasculaire preventie bij vrouwen. *Minerva* 2005;4(10):162-4.
3. Hankey GJ, Sudlow CLM, Dunbabin DW. Thienopyridine derivatives (ticlopidine, clopidogrel) versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 1.
4. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR et al, for the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
5. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33.
6. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179-89.
7. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45.852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial (COMMIT). *Lancet* 2005;366:1607-21.
8. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *N Engl J Med* 1998;339:1665-71.
9. Bhatt DL, Topol EJ. Clopidogrel added to aspirin versus aspirin alone in secondary prevention and high-risk primary prevention: rationale and design of the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Am Heart J* 2004;148:263-8.
10. Pfeffer MA, Jarcho JA. The charisma of subgroups and the subgroups of CHARISMA. *N Engl J Med* 2006;354:1744-6.
11. Lemiengre M, van Driel M. Marketing van primaire en secundaire eindpunten. *Minerva* 2006;5(5):69.
12. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
13. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT III, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411-20.
14. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al., for the MATCH Investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331-7.
15. Bogaert M. Aspirine toevoegen aan clopidogrel in secundaire preventie? *Minerva* 2005;4(5):73-5.

Antihypertensiva bij normotensieve patiënten met coronaire hartziekte

Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. The CAMELOT study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2217-26.

Duiding: P. De Cort



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van amlodipine versus enalapril en placebo op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij normotensieve patiënten met coronair lijden?

Achtergrond

In de preventie van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bieden calciumantagonisten en ACE-inhibitoren bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie geen substantiële voordelen boven 'oudere' antihypertensiva^{1,2}. Er is beperkte evidentie dat de ACE-inhibitor perindopril bij patiënten met coronaire hartziekte en normale of borderline verhoogde bloeddruk een gunstig effect heeft op het optreden van nieuwe cardiovasculaire accidenten³. Ook voor amlodipine werd bij dezelfde groep patiënten een vertraging vastgesteld in de progressie van aderverkalking ter hoogte van de halsslagaders⁴.

Bestudeerde populatie

Voorals in de Verenigde Staten en Canada werden man-

nen en vrouwen tussen 30 en 79 jaar gerekruteerd die een coronarografie moesten ondergaan voor acute pijn op de borst of in het kader van een PTCA. Patiënten die bij coronarografie minstens één stenose van ten minste 20% vertoonden en een diastolische bloeddruk hadden van minder dan 100 mm Hg (met of zonder behandeling), werden geïncludeerd. Patiënten met een stenose >50% op de linkerhoofdcoronair en/of met een linkerventrieklejectiefractie <50% en/of matig tot ernstig congestief hartfalen, werden uitgesloten. Uiteindelijk namen 1 997 patiënten onder wie 73% mannen met een gemiddelde leeftijd van ongeveer 58 jaar aan de studie deel. De gemiddelde bloeddruk was ongeveer 129/78 mm Hg. Diuretica, β -blokkers en aspirine, werden gebruikt door respectievelijk 30%, 50% en 95% van de deelnemers.

Onderzoeksopzet

In deze gecontroleerde gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenterstudie werden de patiënten na een placebo-inlooperperiode van twee weken verdeeld over drie studie-

armen: één groep kreeg dagelijks 5 mg amlodipine (n=665), één groep dagelijks 10 mg enalapril (n=675) en één groep placebo (n=657). Indien de patiënt dit goed verdroeg, werd de dosis na twee weken verdubbeld. Met uitzondering van calciumantagonisten, ACE-inhibitoren en angiotensine-II-receptorantagonisten was het toegelaten om de vroegere medicatie tijdens de studie verder te nemen. De totale studieduur bedroeg 24 maanden.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was de incidentie van cardiovasculaire accidenten (cardiovasculaire dood, niet-fataal myocardinfarct, gereanimeerde hartstilstand, coronaire revascularisatie, hospitalisatie voor angor of hartfalen, fataal en niet-fataal CVA of TIA, perifere vaatziekte). Secundaire uitkomstmaten waren de incidentie van cardiovasculaire accidenten in de enalapril- versus de placebogroep en in de amlodipine- versus de enalaprilgroep. Additionele eindpunten waren totale sterfte en revascularisatie na eerdere stenting. Bij een groep van 274 patiënten werd tevens door middel van intravasculaire ultrasound (IVUS) de progressie van atherosclerose in een coronaire arterie opgevolgd.

Resultaten

Van de 1 997 gerandomiseerde patiënten beëindigen er 1 856 de studie. De gemiddelde bloeddruk bleef ongeveer constant in de placebogroep, maar daalde significant met circa 4,8/2,5 mm Hg bij alle actief behandelde patiënten ($p < 0,001$ versus placebo). In de amlodipine-

versus de placebogroep was er een significante daling van het totale aantal cardiovasculaire eindpunten (HR 0,69; 95% BI 0,54 tot 0,88; $p < 0,003$), hetgeen vooral het gevolg was van een significante daling in coronaire revascularisatie en hospitalisatie omwille van hartfalen. De incidentie van cardiovasculaire accidenten was niet significant verschillend tussen de enalapril- en de placebogroep en evenmin tussen de enalapril- en de amlodipinegroep. Er werden in de amlodipinegroep significant minder patiënten gehospitaliseerd voor angor (HR 0,59; 95% BI 0,42 tot 0,84; $p = 0,003$). Er was geen significant verschil in globale mortaliteit tussen de drie studiegroepen. In de IVUS-substudie zag men evenmin significante verschillen in progressie van atherosclerose.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met coronaire hartziekte en normale bloeddruk een behandeling met amlodipine het aantal cardiovasculaire accidenten reduceert en de progressie van atherosclerose vertraagt. Vergelijkbare maar niet-significante resultaten worden bekomen met enalapril.

Financiering

De studie werd gesponsord door Pfizer. De sponsor nam onder meer deel aan de ontwikkeling van het studieprotocol.

Belangenvermenging

Drie auteurs ontvingen vergoedingen en vier auteurs zijn werknemer van Pfizer. Slechts één auteur had geen banden met de sponsor.

BESPREKING

Methodologische overwegingen

Deze studie kampt met een serieus powerprobleem. Volgens de berekeningen moesten 3 000 patiënten in de studie worden opgenomen om de nulhypothese te kunnen verwerpen (namelijk dat amlodipine bij deze patiënten niet beter is dan placebo op harde eindpunten). Maar de auteurs besloten om de studie vroegtijdig te beëindigen en de rekrutering te beperken tot 2 000 proefpersonen, nadat een publicatie in 2000^{5,6} aantoonde dat toevoeging van een ACE-inhibitor (ramipril) bij hoogrisicopatiënten hun outcome significant verbeterde. De rekrutering verliep overigens al moeizamer sedert deze publicatie. Dit verklaart waarschijnlijk ook waarom het primaire eindpunt een samengesteld eindpunt is. Men is blijkbaar verplicht om verschillende 'zwakkere' eindpunten op te tellen om significanties te bekomen. Coronaire revascularisatie, hospitalisatie wegens angor en/of hartfalen zijn typische voorbeelden van zulke 'subjectievere' eindpunten waarvan de criteria dikwijls voor discussie vatbaar zijn. En het is bedenkelijk wanneer men enkel door gebruik te maken van zulke rekensommen, significante 'verbeteringen' door een behandeling met amlodipine wil 'bewijzen'.

Relevantie voor de praktijk

Alhoewel dit nergens uitdrukkelijk staat vermeld,

vindt de rekrutering van patiënten waarschijnlijk plaats in de tweede of derde lijn. De resultaten van coronarografie zijn immers een inclusie criterium. Nochtans kan de huisarts deze patiënten in zijn praktijk gemakkelijk herkennen. Het zijn vooral mannelijke (75% van de studiepoulatie) 50-plussers (gemiddelde leeftijd 57 jaar) met behandelde hypertensie (60% van de patiënten hebben een hypertensieve voorgeschiedenis en zijn bij inclusie waarschijnlijk normotensief dankzij de medicatie) en met coronair lijden. Inderdaad, 95% neemt aspirine en 75% een β -blokker, 30% onderging reeds een PTCA, 8% een CABG en 37% maakte een myocardinfarct door. Daarenboven wordt circa 83% van de studiepoulatie behandeld met een statine en heeft 17% diabetes. Over het eventuele gebruik van nitraten is jammer genoeg niets bekend. Het zijn dus cardiovasculair belaste hypertensiepatiënten die door behandeling hun streefbloeddruk hebben bereikt en die vooral door de huisarts worden opgevolgd.

Andere publicaties

De NHG-Standaard 'Stabiele angina pectoris'⁷ argumenteert dat bij de onderhoudsbehandeling van patiënten met coronair lijden, de calciumantagonisten een derde plaats bekleden (na β -blokkers en nitraten) en dat de voorkeur uitgaat naar diltiazem of verapamil.

In geval van contra-indicaties komen de langwerkende dihydropyridines in aanmerking. Na een myocardiinfarct is de consensus gelijk⁸: calciumantagonisten pas als vierde stap (na aspirine, β -blokkers, ACE-inhibitoren) en dan enkel als men zeker is dat er geen hartfalen aanwezig is. Ook hier is verapamil het voorkeursmedicament. De enige systematische review⁹ hierover vindt zelfs een niet-significante verhoogde mortaliteit met dihydropyridines vergeleken met placebo (OR 1,16; 95% BI 0,99 tot 1,35) in afwezigheid van een β -blokker. Interessant in dit verband is de EUROPA-studie³, die met een ongeveer gelijkaardig studieprotocol het effect van de ACE-inhibitor perindopril onderzoekt bij patiënten met stabiele coronaire hartziekte, maar zonder hartfalen of onvoldoende gecontroleerde hypertensie. Men selecteerde hier 13 655 patiënten (gemiddeld 60 jaar, 85% man, 12% diabetes). De follow-up bedroeg 4,2 jaar, en pas na drie jaar was er een significant voordeel voor het gebruik van perindopril, vooral een vermindering van (recidief) infarcten. Het minste resultaat werd geboekt bij patiënten met diabetes, bij patiënten die geen β -blokkers gebruikten of geen myocardiinfarct in de voorgeschiedenis hadden. De NNT was 52 op vier jaar. Dat betekent dat 52 van dergelijke patiënten naast hun klassieke medicatie gedurende vier jaar 8 mg perindopril moeten innemen om één cardiovasculaire gebeurtenis te vermijden. Tijdens dit onderzoek was de bloeddruk gemiddeld 5/2 mm Hg lager in de perindoprilgroep dan in de placebogroep. Ook de duiders van deze studie in het Geneesmiddelenbulletin¹⁰ vragen zich terecht af of het gevonden effect niet grotendeels is toe te schrijven aan de bekomen bloeddrukdaling, alhoewel een supplementair cardioprotectieve en anti-atherogene eigenschap van de ACE-inhibitoren niet is uit te sluiten. De klinische relevantie van deze studie is niet meteen duidelijk, want tenslotte vragen dergelijke hoogrisicopatiënten steeds een combinatietherapie om de streefwaarden voor de bloeddruk te bereiken, en in deze behandeling ontbreken ACE-inhibitoren (en thiazidediuretica) vrijwel nooit.

De CAMELOT-studie

In deze studie is de NNT voor toevoeging van amlodipine (versus placebo) 16 gedurende twee jaar voor het samengestelde primaire eindpunt. Bemerkt dat deze resultaten enkel opgaan bij een gelijktijdige behandeling met β -blokkers, statines en aspirine! Voor het vermijden van coronaire revascularisatie is de NNT voor de toevoeging van amlodipine in dit geval 25 en voor vermijden van hospitalisatie 24. Deze uitkomsten zijn te vergelijken met die voor ramipril in de EUROPA-studie³! In de amlodipinegroep had 32% van de patiënten last van perifere oedemen, vergeleken met 9,5% in de placebogroep. Van de patiënten behandeld met enalapril moest 3,9% hun behandeling stoppen wegens droge hoest.

Het significante verschil van amlodipine ten opzichte van placebo voor het samengestelde primaire eindpunt wordt niet vastgesteld voor de vergelijking met enalapril. Beide zijn blijkbaar even werkzaam. Er is enkel een significante vermindering van het aantal hospitalisaties in het voordeel van amlodipine. Dit is ook het geval met de IVUS-substudie. Er wordt geen significant verschil gevonden tussen enalapril en amlodipine voor progressie van de aderverkalking, ook niet bij de patiënten met hogere bloeddruk. Er bestaat enkel een significant verschil tussen behandeling met amlodipine en placebo. Grafisch toont men dat een continue reductie in bloeddruk gepaard gaat met een progressieve vermindering van de coronaire atherosclerose, maar de niet-significante ($p=0,07$) correlatiecoëfficiënt bedraagt slechts 0,19, zodat we ons moeten afvragen of we hier wel mogen spreken van een correlatie. Er bestaat hoogstens een tendens. Deze resultaten moeten zeker nog worden bevestigd in grotere studies. Daarnaast is er nog steeds de prangende vraag wat de klinische relevantie is van een vertraging van progressieve atheromatose bij dergelijke bejaarde hoogrisicopatiënten? We wijzen erop dat niet-medamenteuze benaderingen, zoals verbetering van levensstijl, in dergelijke farmacologische studies nooit aan de orde komen, maar onmiskenbaar zeer belangrijk zijn.

BESLUIT



Deze studie bij patiënten met coronaire hartziekte en een normale bloeddruk (met of zonder behandeling) toont aan dat het toevoegen van amlodipine aan een bestaande behandeling het aantal coronaire revascularisaties en het aantal hospitalisaties voor angor reduceert. Gelijkaardige resultaten worden vastgesteld voor de ACE-inhibitor ramipril in de Europa-studie. Deze eindpunten zijn echter geen 'harde eindpunten', waardoor de waarde van deze bevindingen wetenschappelijk discutabel blijft. Verder onderzoek is nodig om ook het effect op harde eindpunten (mortaliteit) te evalueren.

Literatuur

1. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calciumantagonists, and other blood pressure lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000;356:1955-64.
2. De Cort P. Het effect van antihypertensiva: een overzicht. *Huisarts Nu (Minerva)* 2001;30(7):324-7.
3. Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362:782-88.

4. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al., for the PREVENT Investigators. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000;102:1503-10.
5. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
6. De Cort P. ACE-inhibitoren bij secundaire preventie. *Huisarts Nu (Minerva)* 2000;29(7):331-2.
7. Rutten FH, Bohnen AM, Schreuder BP, et al. NHG-Standaard Stabiele angina pectoris (tweede herziening). *Huisarts Wet* 2004;47:83-95. <http://nhg.artsennet.nl/upload/104/standaarden/M43/start.htm>
8. Grundmeijer HGLM, Van Bentum STB, Rutten FH, et al. NHG-Standaard Beleid na een doorgemaakt myocardinfarct. *Huisarts Wet* 2005;48:220-31. <http://nhg.artsennet.nl/upload/104/standaarden/M83/start.htm>
9. Teo KK, Yusuf S, Furberg CD. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. An overview of results from randomized controlled trials. *JAMA* 1993;270:1589-95.
10. Preventie van cardiovasculaire recidieven door ACE-remming (Europa-onderzoek). *Geneesmiddelenbulletin* 2004;38:31-2.

Cholinesterase-inhibitoren: wetenschappelijke evidentie?

Kaduszkiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornholdt HP, van den Bussche H. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *BMJ* 2005;331:321-7.

Duiding: B. Michiels

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is de wetenschappelijke evidentie voor het klinisch gebruik van cholinesterase-inhibitoren in de behandeling van Alzheimerdementie?

Achtergrond

Verschillende RCT's toonden aan dat donepezil, galantamine en rivastigmine bij patiënten met milde tot matige vormen van de ziekte van Alzheimer een gunstig effect hebben op cognitieve en globale uitkomsten. Ondanks dat het voordeel eerder beperkt is, beveelt de 'American Academy of Neurology' (AAN) het gebruik van cholinesterase-inhibitoren aan¹. Het Britse 'National Institute for Health and Clinical Excellence' (NICE) daarentegen lijkt meer terughoudend in de voorpublicaties over de aanpassingen in de bestaande praktijkrichtlijnen^{2,3}.

Methode

Systematische review

Geraadpleegde bronnen

Medline, Embase en Cochrane Database of Systematic Reviews. Aanvullend werden referentielijsten van gevonden studies nagekeken.

Geselecteerde studies

Men includeerde alle publicaties met originele gegevens van dubbelblinde gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies waarin patiënten met de ziekte van Alzheimer werden behandeld met donepezil, rivastigmine of galantamine. Studies met niet-klinische uitkomstmaten, bij patiënten met vasculaire demencie of waarin verschillende cholinesterase-inhibitoren werden vergeleken, zijn geëxcludeerd. Uiteindelijk selecteerde men 22 RCT's, twaalf met donepezil, vijf

met rivastigmine en vijf met galantamine. De duur van de behandeling varieerde van zes weken tot drie jaar en het aantal geïncludeerde patiënten varieerde van 27 tot 978.

Bestudeerde populatie

De basiskarakteristieken van de studiepopulaties zijn niet vermeld.

Uitkomstmeting

In acht van de 22 studies beperkte men zich tot één primaire uitkomstmaat. In de andere studies werden verschillende meetinstrumenten gecombineerd of deed men meerdere analyses met hetzelfde meetinstrument.

Resultaten

In veertien studies gebruikte men de **ADAS-cog-schaal** als primaire uitkomstmaat en in twaalf van deze studies vond men een significant verschil (variërend van 1,5 tot 3,9 punten) tussen cholinesterase-inhibitoren en placebo in het voordeel van cholinesterase-inhibitoren. In twaalf studies werd de werkzaamheid van cholinesterase-inhibitoren gemeten met de **CIBIC-plusschaal**. In vijf studies vond men een significant verschil (variërend van 0,26 tot 0,54) tussen cholinesterase-inhibitoren en placebo in het voordeel van cholinesterase-inhibitoren. In elf studies zag men dat het aantal patiënten met een score op CIBIC-plus van 1 tot 3 (verbetering) of een score van 1 tot 4 (verbetering of ongewijzigd) significant groter was met cholinesterase-inhibitoren. In vijf studies verdween dit significante effect na correctie voor **multipliciteit** (van dosis en meetinstrumenten) of rekening houdend met exclusie van patiënten volgens een 'worst case scenario'. In tien studies werden nog andere meetinstrumenten gebruikt. In één ervan vond men dat donepezil een kli-



4. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al., for the PREVENT Investigators. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000;102:1503-10.
5. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
6. De Cort P. ACE-inhibitoren bij secundaire preventie. *Huisarts Nu (Minerva)* 2000;29(7):331-2.
7. Rutten FH, Bohnen AM, Schreuder BP, et al. NHG-Standaard Stabiele angina pectoris (tweede herziening). *Huisarts Wet* 2004;47:83-95. <http://nhg.artsennet.nl/upload/104/standaarden/M43/start.htm>
8. Grundmeijer HGLM, Van Bentum STB, Rutten FH, et al. NHG-Standaard Beleid na een doorgemaakt myocardinfarct. *Huisarts Wet* 2005;48:220-31. <http://nhg.artsennet.nl/upload/104/standaarden/M83/start.htm>
9. Teo KK, Yusuf S, Furberg CD. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. An overview of results from randomized controlled trials. *JAMA* 1993;270:1589-95.
10. Preventie van cardiovasculaire recidieven door ACE-remming (Europa-onderzoek). *Geneesmiddelenbulletin* 2004;38:31-2.

Cholinesterase-inhibitoren: wetenschappelijke evidentie?

Kaduszkiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornholdt HP, van den Bussche H. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *BMJ* 2005;331:321-7.

Duiding: B. Michiels

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is de wetenschappelijke evidentie voor het klinisch gebruik van cholinesterase-inhibitoren in de behandeling van Alzheimerdementie?

Achtergrond

Verscheidende RCT's toonden aan dat donepezil, galantamine en rivastigmine bij patiënten met milde tot matige vormen van de ziekte van Alzheimer een gunstig effect hebben op cognitieve en globale uitkomsten. Ondanks dat het voordeel eerder beperkt is, beveelt de 'American Academy of Neurology' (AAN) het gebruik van cholinesterase-inhibitoren aan¹. Het Britse 'National Institute for Health and Clinical Excellence' (NICE) daarentegen lijkt meer terughoudend in de voorpublicaties over de aanpassingen in de bestaande praktijkrichtlijnen^{2,3}.

Methode

Systematische review

Geraadpleegde bronnen

Medline, Embase en Cochrane Database of Systematic Reviews. Aanvullend werden referentielijsten van gevonden studies nagekeken.

Geselecteerde studies

Men includeerde alle publicaties met originele gegevens van dubbelblinde gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies waarin patiënten met de ziekte van Alzheimer werden behandeld met donepezil, rivastigmine of galantamine. Studies met niet-klinische uitkomstmaten, bij patiënten met vasculaire demen-tie of waarin verschillende cholinesterase-inhibitoren werden vergeleken, zijn geëxcludeerd. Uiteindelijk selecteerde men 22 RCT's, twaalf met donepezil, vijf

met rivastigmine en vijf met galantamine. De duur van de behandeling varieerde van zes weken tot drie jaar en het aantal geïncludeerde patiënten varieerde van 27 tot 978.

Bestudeerde populatie

De basiskarakteristieken van de studiepopulaties zijn niet vermeld.

Uitkomstmeting

In acht van de 22 studies beperkte men zich tot één primaire uitkomstmaat. In de andere studies werden verschillende meetinstrumenten gecombineerd of deed men meerdere analyses met hetzelfde meetinstrument.

Resultaten

In veertien studies gebruikte men de **ADAS-cog-schaal** als primaire uitkomstmaat en in twaalf van deze studies vond men een significant verschil (variërend van 1,5 tot 3,9 punten) tussen cholinesterase-inhibitoren en placebo in het voordeel van cholinesterase-inhibitoren. In twaalf studies werd de werkzaamheid van cholinesterase-inhibitoren gemeten met de **CIBIC-plusschaal**. In vijf studies vond men een significant verschil (variërend van 0,26 tot 0,54) tussen cholinesterase-inhibitoren en placebo in het voordeel van cholinesterase-inhibitoren. In elf studies zag men dat het aantal patiënten met een score op CIBIC-plus van 1 tot 3 (verbetering) of een score van 1 tot 4 (verbetering of ongewijzigd) significant groter was met cholinesterase-inhibitoren. In vijf studies verdween dit significante effect na correctie voor **multipliciteit** (van dosis en meetinstrumenten) of rekening houdend met exclusie van patiënten volgens een 'worst case scenario'. In tien studies werden nog andere meetinstrumenten gebruikt. In één ervan vond men dat donepezil een kli-



nisch relevante achteruitgang in functioneren met vijf maanden kon vertragen. In een andere studie kon men geen significant verschil aantonen voor de daling van functionaliteit en opname in een instelling. In drie studies werd het gedrag getest en vond men geen significante verbetering met donepezil versus placebo. In één studie vond men een achteruitgang van de **NPI-score** bij stopzetting van donepezil. In drie studies die de **CGIC-schaal** gebruikten, vond men na correctie voor multiplicititeit in slechts één studie een significant voordeel voor donepezil. De **PDS-schaal** werd gebruikt in twee studies met rivastigmine en men zag na correctie

voor multiplicititeit tegenstrijdige resultaten.

Conclusie van de auteurs

De auteurs concluderen dat ten gevolge van gebrekkige onderzoeksmethoden en beperkte gunstige effecten de wetenschappelijke basis om cholinesterase-inhibitoren aan te bevelen bij Alzheimerdementie discutabel is.

Financiering

Geen

Belangenvermenging

Geen aangegeven

BESPREKING

Deze studie focust vooral op een methodologische evaluatie van beschikbare studies, zonder een echte meta-analyse van de effectgrootte uit te voeren. De auteurs zijn hierbij zorgvuldig te werk gegaan, zodat hun analyse betrouwbaar is. De bestudeerde studies lijden aan tal van tekortkomingen, die door een argeloze lezer niet altijd worden opgemerkt of waarvan men de implicaties niet steeds kan inschatten. Zelfs de opstellers van richtlijnen houden vaak onvoldoende rekening met deze fouten, zoals blijkt uit de AAN-richtlijn¹, de Cochrane systematic reviews⁴⁻⁷ en Clinical Evidence⁸.

Overschatting van het effect

De geïncludeerde studies hebben enkele belangrijke methodologische fouten. Door uitsluiting van patiënten na randomisatie of door selectieve uitval tijdens het verloop van de studie worden de basiskennmerken tussen de actief behandelde en placebogroep mogelijk verschillend, met een onjuiste effectmeting als gevolg. In het merendeel van de studies (vijftien van de 22) wordt hiervoor niet gecorrigeerd met een intention-to-treatanalyse. Men baseert de analyse op de resultaten van de nog actief deelnemende patiënten op het einde van de studie zonder volledige rapportering van welke patiënten wel en niet in de analyse zijn opgenomen. Slechts acht studies komen hieraan tegemoet en doen een intention-to-treatanalyse of een **LOCF-analyse**. Maar als er bijvoorbeeld meer en vroeger uitval is in de cholinesterase-inhibitoren-groep, waarbij de uitkomstmeting eerder gebeurt, overschat de berekende effectgrootte het werkelijke effect. Dit gebeurde in acht studies. Ook kan bij berekening van de gemiddelden een vertekening door selectieve uitval van extreem slechte scoorders het resultaat beïnvloeden.

Interpretatie van de uitkomsten

Men gebruikt in de studies verschillende primaire uitkomsten en doet veelvuldige analyses. Als men in een studie verschillende uitkomsten neemt of deze combineert, dan verliest men aan **power** en moet de significantiegraad worden aangepast. Zeven studies hebben dit niet gedaan en sommigen verliezen na correctie voor multiplicititeit hun significant effect. Ook de interpretatie van de gevonden uitkomsten is moeilijk. De meest gebruikte meetinstrumenten zijn

de ADAS-cog- en de CIBIC-plusschalen, die subjectief zijn. Daarom is blinding erg belangrijk. Dikwijls wordt in de publicaties hierover te weinig informatie gegeven. Als men verschillende criteria op een hoop gooit en alles gaat meten met een continue schaal, dan krijgt men sneller een statistisch significant verschil. Dit is niet altijd klinisch relevant en het is dan ook zeer moeilijk en meestal arbitrair om achteraf de implicaties voor de praktijk te bepalen. Bijvoorbeeld, een winst op het kortetermijngeheugen voor woordjes heeft niet dezelfde impact als een verbetering in dagelijks functioneren.

De AAN¹ stelt dat een verschil van vier punten op de ADAS-cogschaal als klinisch relevant mag worden beschouwd. In geen enkele studie haalt het gevonden verschil tussen de groepen deze drempel. Het gemiddelde verschil op de CIBIC-plusschaal is zelfs nooit één volledig punt, de minimale waarde voor klinische relevantie. Ook hier kan men de klinische relevantie dus in vraag stellen. Een belangrijke reden voor opname in een instelling zijn gedragsstoornissen. Dit werd slechts in drie studies beoordeeld; dit was maar in één studie significant verbeterd. In de AD2000-studie kon men voor donepezil versus placebo noch na drie jaar, noch na twee jaar behandeling een verschil vinden voor uitstel tot opname in een instelling⁹⁻¹¹. Slechts één studie met donepezil toonde een winst van vijf maanden vergeleken met placebo. Geen enkele cholinesterase-inhibitor kon een impact aantonen op het onderliggende pathologische mechanisme. Het gaat dus over een zuiver symptomatische behandeling. Patiënten die in de dagelijkse praktijk donepezil voorgeschreven krijgen, verschillen in meer dan 50% van de gevallen van de studiepopulaties¹².

Neveneffecten zoals nausea, braken, diarree en gewichtsverlies zijn een reden voor selectieve uitval in de studies en zijn belastend voor patiënt en verzorgende. Duidelijke neveneffecten brengen ook de blinding in gevaar. Bovendien kunnen demente personen niet altijd communiceren over de neveneffecten die zij ervaren. Ongeveer 10% van de patiënten met Alzheimerdementie is tijdelijk gebaat met een cholinesterase-inhibitor¹³, maar we hebben nog geen instrumenten om responders van non-responders te

onderscheiden. Een ziekte waarbij zorg belangrijk is en opvang door mantelzorgers cruciaal is, vraagt vooral een ondersteuning van deze zorg en mantelzorgers.

Guidelines

De resultaten van deze studie bevestigen reeds eerder ingenomen standpunten. NICE² stelde aanvankelijk voor, mede door de AD2000-studie^{9,10}, om de guideline van 2001 aan te passen en cholinesterase-inhibitoren niet meer aan te bevelen in de behandeling van milde tot matige vormen van Alzheimerdementie³. Zij hebben dit standpunt recent weer gewijzigd in het voordeel van de cholinesterase-inhibitoren, ondanks een overtuigende heranalyse van de AD2000-studie na twee jaar behandeling, op een tijdstip dat er nog

voldoende patiënten in de studie waren¹¹. Het definitieve advies van NICE is nog niet verschenen. De NHG-Standaard beveelt het gebruik van cholinesterase-inhibitoren niet aan¹³. Ook de transparantiefiche over geneesmiddelen bij dementie is in de geactualiseerde versie zeer voorzichtig over het gebruik van cholinesterase-inhibitoren¹⁴. De uitspraken over de cholinesterase-inhibitoren, die terug te vinden zijn in de kernboodschappen van het dementienummer van Minerva en die pleiten voor terughoudendheid in het voorschrijven van deze medicatie, maar ook voor het versterken van de mantelzorg en het terugschroeven van het gebruik van psychofarmaca, worden door deze systematische review nogmaals bevestigd¹⁵.

BESLUIT



Deze systematische review toont aan dat de beperkte en tijdelijke effecten van cholinesterase-inhibitoren op cognitie en algemeen functioneren van patiënten met Alzheimerdementie in vraag kunnen worden gesteld. De beschikbare RCT's hebben belangrijke methodologische tekortkomingen. Er is daarom onvoldoende evidentie voor het systematisch voorschrijven van cholinesterase-inhibitoren bij patiënten met Alzheimerdementie.

Literatuur

1. Doody RS, Stevens JC, Beck C, et al. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1154-66.
2. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guidance on the use of donepezil, rivastigmine and galantamine for the treatment of Alzheimer's disease. January 2001. <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=TA019>
3. National Institute for Health and Clinical Excellence. Donepezil, galantamine, rivastigmine (review) and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. Appraisal consultation document. January 2006. <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=245909>
4. Birks J, Grimley Evans J, Lakovidou V, Tsolaki M. Rivastigmine for Alzheimer's disease (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000, Issue 4.
5. Vermeire E. Rivastigmine. *Minerva* 2002;1(1):4-5.
6. Birks J, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 1.
7. Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 1.
8. Warner J, Butler R, Wuntakal B. Dementia. *Clin Evid* 2005;14:1198-220.
9. Courtney C, Farrell D, Gray R et al, for the AD2000 Collaborative Group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004;363:2105-15.
10. Michiels B. Langetermijnresultaten over donepezil bij Alzheimer. *Minerva* 2005;4(6):99-101.
11. Attia J. What now for Alzheimer's disease? An epidemiological evaluation of the AD2000 trial. *Aust Prescr* 2005; 28:134-5.
12. Gill SS, Bronskill SE, Mamdani M, et al. Representation of patients with dementia in clinical trials of donepezil. *Can J Clin Pharmacol* 2004;11(2):e274-85.
13. Wind AW, Gussekloo J, Vernooij-Dassen MJFJ, et al. NHG-Standaard Dementie (tweede herziening). *Huisarts Wet* 2003;46:754-67. <http://nhg.artsennet.nl/upload/104/standaarden/M21/start.htm>
14. Transparantiefiche. Geneesmiddelen bij dementie. Maart 2003, update 2005. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. http://www.bcfi.be/pdf/tft/TN_DEM.pdf
15. Redactie Minerva. Kernboodschappen dementienummer. *Minerva* 2002;1(1):14.

Productnamen

Donepezil: Aricept®

Galantamine: Reminyl®

Rivastigmine: Exelon®



ADAS-cog

De 'Alzheimer's Disease Assessment Scale' (ADAS) omvat tien items die niet-cognitieve functies (ADAS-noncog) en elf items die cognitieve functies (ADAS-cog) beoordelen. Oriëntatie, geheugen, taalvaardigheid en praxis worden getest. De ADAS-cogscore varieert tussen 0 en 70. Hoe meer fouten worden gemaakt, hoe hoger men scoort. Zo zal een gezond individu tussen 5 en 10 scoren. Een score van 70 betekent dat de patiënt zwaar dement is.

CIBIC-plus

Met de 'Clinician's Interview Based Impression of Change-plus'-schaal kan de arts het klinisch functioneren van de patiënt beoordelen. Hierbij wordt rekening gehouden met de informatie van de zorgverleners. De arts beoordeelt de veranderingen in het cognitief functioneren, het gedrag en het dagelijks functioneren. De score loopt van 1 tot 7: score 4 geen verandering, <4 verbetering en >4 verslechtering.

CGIC-schaal

De 'Clinical Global Impression of Change'-schaal beoordeelt net als de CIBIC-plus het klinisch functioneren van de patiënt.

Last observation carried forward (LOCF)

In een 'Last observation carried forward'-analyse neemt men de laatst gemeten uitkomst van elke patiënt mee in de analyse op het einde van de studie, ook die van patiënten die niet tot het einde hebben deelgenomen.

Multipliciteit

Bij de interpretatie van de uitkomsten van een klinische trial accepteren we een kans van 5% dat een gevonden verschil voor het primaire eindpunt aan het toeval te wijten is (α ofwel de p-waarde). Als de p-waarde kleiner is dan 0,05, noemen we het resultaat statistisch significant. Wanneer men in een studie verschillende primaire uitkomsten analyseert, neemt de kans toe op het vinden van een significante uitkomst die aan het toeval te wijten is. De kans voor elk van de afzonderlijke primaire eindpunten is dan groter dan 5%. We zouden onterecht kunnen besluiten dat voor één van deze uitkomsten een significant verschil tussen groepen bestaat. Om hiervoor te corrigeren, kan men met een zogenaamde 'Bonferroni correctie' de α (en dus ook de p-waarde, die als statistisch significant wordt beschouwd) aanpassen.

NNH (Number Needed to Harm)

Dit getal geeft aan hoeveel behandelde personen aanleiding geven tot één negatieve uitkomst (dit wil zeggen een schadelijke nevenwerking of dood) ten gevolge van een interventie. De NNH wordt als volgt berekend: $1/ARR$ van de negatieve uitkomst (%) x 100.

NNT (Number Needed to Treat)

Dit getal geeft aan hoeveel personen moeten worden behandeld om één extra geval van een bepaalde ziekte te genezen of te voorkomen. De NNT wordt als volgt berekend: $1/ARR$ (%) x 100.

NPI

De 'NeuroPsychiatric Inventory'-schaal omvat de volgende items: waanvoorstellingen, hallucinaties, agitatie, depressie, angst, euforie, apathie, ongeremd gedrag, irritatie en aberrant gedrag. De totale score varieert van 0 tot 120. Hoe hoger de score, hoe meer symptomen.

Open-label

Bij een open-labelonderzoeksopzet zijn artsen en patiënten op de hoogte van de toegewezen interventie of behandeling, dit in tegenstelling tot blind onderzoek.

Power

De power is de mogelijkheid van de studie om een bestaand effect aan te tonen. De power wordt bepaald door een aantal factoren: de prevalentie van de bestudeerde aandoening, de grootte van het effect, de onderzoeksopzet en de grootte van de steekproef.

PDS

Voor de 'Progressive Deterioration Scale' (PDS) moet de hulpverlener op 29 vragen antwoorden over de dagelijkse activiteiten van de patiënt, zoals sociale vaardigheden, zich verplaatsen zonder te verdwalen, zich kunnen redden zonder de hulpverlener, gewone toestellen thuis, zoals de telefoon, kunnen gebruiken.