

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 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.

