

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 halslagaders⁴.

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 atherosclerosis 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 studiestudiepopulatie) 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 studiestudiepopulatie 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 myocardin-farct 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 myocardin-farct 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

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, placebocontroleerde 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-

