



CEBAM



Belgian Centre for Evidence-Based Medicine
Cochrane Belgium

Klinische proeven De patiënt centraal

Patrik VANKRUNKELSVEN
Directeur CEBAM



Hoe het niet moet

- Aan de hand van een concreet onderzoek



STRENGTH

We will be updating this site in phases. This allows us to move faster and to deliver better services.

▲ IMPORTANT: Listing of a study on this site does not reflect endorsement by the National Institutes of Health. Talk with a trusted healthcare professional before volunteering for a study. [Read more...](#)

ClinicalTrials.gov

A service of the U.S. National Institutes of Health

Saved Studies

[Give us feedback](#)

- [Find Studies](#) ▾
- [About Studies](#) ▾
- [Submit Studies](#) ▾
- [Resources](#) ▾
- [About Site](#) ▾

[Home](#) > Study Record Detail

Outcomes Study to Assess S^Tatin Residual Risk Reduction With EpaNova in HiGh CV Risk PatientS With Hypertriglyceridemia (STRENGTH)

This study is ongoing, but not recruiting participants.

Sponsor:

AstraZeneca

Collaborators:

Cleveland Clinic Coordinating Center for Clinical Research (C5R)
Quintiles, Inc.

Information provided by (Responsible Party):

AstraZeneca

ClinicalTrials.gov Identifier:

NCT02104817

First received: April 2, 2014

Last updated: August 9, 2017

Last verified: August 2017

[History of Changes](#)

[Full Text View](#)

[Tabular View](#)

[No Study Results Posted](#)

[Disclaimer](#)

[? How to Read a Study Record](#)

STRENGTH

The study is a randomized, double-blind, placebo-controlled (corn oil), parallel group design that will enroll approximately 13,000 patients with hypertriglyceridemia and low HDL and high risk for CVD to be randomized 1:1 to either corn oil + statin or Epanova + statin, once daily, for approximately 3-5 years as determined when the number of MACE outcomes is reached.



STRENGTH

<u>Condition</u>	<u>Intervention</u>	<u>Phase</u>
Eligible Men or Women Considered High Risk for Atherosclerotic Cardiovascular Disease (CVD)	Drug: Epanova® (omega-3 carboxylic acids) Drug: corn oil control	Phase 3



STRENGTH

13.000 patiënten

683 studielokaties over heel de wereld,

waarvan 11 in België (>> 20 tal pt per lokatie!)



STRENGTH

Belgium

Research Site

Aalst, Belgium, 9300

Research Site

Antwerpen, Belgium, 2060

Research Site

Brugge, Belgium, 8000

Research Site

Brussels (Anderlecht), Belgium, 1070

Research Site

Brussels (Woluwé-St-Lambert), Belgium, 1200

Research Site

Genk, Belgium, 3600

Research Site

Halen, Belgium, 3545

Research Site

Leuven, Belgium, 3000

Research Site

Liège, Belgium, 4000

Research Site

Mol, Belgium, 2400

Research Site

Mons, Belgium, 7000

STRENGTH

Dr. Patrik Vankrunkelsven
Lindestraat 9
2430 Vorst (Kempen)

Help ons een manier te vinden om de cardiovasculaire gezondheid van uw patiënten te beschermen

Beste collega,

Ons centrum neemt momenteel deel aan het STRENGTH-onderzoek* voor patiënten met persistente hypertriglyceridemie, een laag gehalte aan 'high-density' lipoproteïne cholesterol (HDL-C) en andere cardiovasculaire (CV) risicofactoren. Deze brief bevat informatie over het onderzoek waarvan we hopen dat het interessant is voor u en uw patiënten.

Wat is het STRENGTH-onderzoek?

Het STRENGTH-onderzoek is een fase III, multicentrische, gerandomiseerde, placebogecontroleerde (maïsolie), dubbelblinde studie waarin de werkzaamheid wordt geëvalueerd van toevoeging van omega-3 carbonzuren (Epanova®) aan statinetherapie (met of zonder ezetimibe) voor het reduceren van majeure ongewenste CV-voorvallen (MACE) bij volwassenen met persistente hypertriglyceridemie. In deze studie omvat MACE CV-overlijden, niet-fataal



STRENGTH

Dr. Patrik Vankrunkelsven
Lindestraat 9
2430 Vorst (Kempen)

Help ons een manier te vinden om de cardiovasculaire gezondheid van uw patiënten te beschermen

Beste collega,

Ons centrum neemt momenteel deel aan het STRENGTH-onderzoek* voor patiënten met persistente hypertriglyceridemie, een laag gehalte aan 'high-density' lipoproteïne cholesterol (HDL-C) en andere cardiovasculaire (CV) risicofactoren. Deze brief bevat informatie over het onderzoek waarvan we hopen dat het interessant is voor u en uw patiënten.

Wat is het STRENGTH-onderzoek?

Het STRENGTH-onderzoek is een fase III, multicentrische, gerandomiseerde, placebogecontroleerde (maïsolie), dubbelblinde studie waarin de werkzaamheid wordt geëvalueerd van toevoeging van omega-3 carbonzuren (Epanova®) aan statinetherapie (met of zonder ezetimibe) voor het reduceren van majeure ongewenste CV-voorvallen (MACE) bij volwassenen met persistente hypertriglyceridemie. In deze studie omvat MACE CV-overlijden, niet-fataal

STRENGTH

Geschiktheid van de patiënt

Ons centrum rekruteert actief deelnemers voor het STRENGTH-onderzoek en we zouden dankbaar zijn als u zou willen overwegen om patiënten door te verwijzen die aan de volgende criteria voldoen.

- ✓ • 18 jaar of ouder. lijst 1
- ✓ • Triglyceriden ≥ 180 mg/dl ondanks inname van een statinegeneesmiddel.
- ✓ • 'high-density' lipoproteïne cholesterol (HDL-C): < 47 mg/dl ♀ en < 42 mg/dl ♂
- Ten minste één van de volgende risicofactoren voor hartziekte:
 - een atherosclerotische CV-aandoening (infarct, CABG, coronaire interventie, beroerte, perifeer vaatlijden, ...)
 - ○ een voorgeschiedenis van type 1 of 2 diabetes
 - een familiale voorgeschiedenis van vroegtijdige coronaire hartziekte (♂ < 55 j; ♀ < 65 j)
 - ○ een voorgeschiedenis van hypertensie of huidige inname van antihypertensieve medicatie
 - chronisch roker (ten minste één sigaret per dag gedurende > 1 maand) →
 - (○ een voorgeschiedenis van albuminurie)
 - ○ gedaalde nierfunctie (eGFR < 45 mL/min (Opmerking: patiënten aan dialyse worden uitgesloten.)

We zullen met plezier alle vragen die u hebt over het onderzoek beantwoorden of de mogelijke participatie van één van uw patiënten met u bespreken; aarzel dus niet om contact met mijzelf of [redacted] op te nemen.

U kan haar bereiken via mail of telefoon (coördinaten infra bijgevoegd)

Met dank en vriendelijke groeten,

STRENGTH

Geschiktheid van de patiënt

Ons centrum rekruteert actief deelnemers voor het STRENGTH-onderzoek en we zouden dankbaar zijn als u zou willen overwegen om patiënten door te verwijzen die aan de volgende criteria voldoen.

- ✓ • 18 jaar of ouder. lijst 1
- ✓ • Triglyceriden ≥ 180 mg/dl ondanks inname van een statinegeneesmiddel.
- ✓ • 'high-density' lipoproteïne cholesterol (HDL-C). < 47 mg/dl ♀ en < 42 mg/dl ♂
- Ten minste één van de volgende risicofactoren voor hartziekte:
 - een atherosclerotische CV-aandoening (infarct, CABG, coronaire interventie, beroerte, perifere vaatlijden, ...)
 - ○ een voorgeschiedenis van type 1 of 2 diabetes
 - een familiale voorgeschiedenis van vroegtijdige coronaire hartziekte (♂ < 55 j; ♀ < 65 j)
 - ○ een voorgeschiedenis van hypertensie of huidige inname van antihypertensieve medicatie
 - chronisch roker (ten minste één sigaret per dag gedurende > 1 maand) →
 - (○ een voorgeschiedenis van albuminurie)
 - ○ gedaalde nierfunctie (eGFR < 45 mL/min (Opmerking: patiënten aan dialyse worden uitgesloten.)

We zullen met plezier alle vragen die u hebt over het onderzoek beantwoorden of de mogelijke participatie van één van uw patiënten met u bespreken; aarzel dus niet om contact met mijzelf of op te nemen.

U kan haar bereiken via mail of telefoon (coördinaten infra bijgevoegd)

Met dank en vriendelijke groeten,

STRENGHT

e-mail

Geachte collega

Naar aanleiding van de brief aan huisartsen om patiënten te detecteren voor STRENGHT om het effect van omega-3 carbonzuren te onderzoeken bij patiënten met gestoorde lipiden, doe ik graag enkele suggesties omdat ik het wel een mooi project vind waar huisartsen op een interessante manier kunnen worden bij betrokken.

- Ik denk dat het moeilijk is voor huisartsen om hier en daar losweg een patiënt uit te pikken die evt voldoet aan deze voorwaarden (tenzij de huisartsen vele namen doorgaven, dan vergis ik me)
- Ik denk dat zulke zoektocht best gestructureerd verloopt, ik deed zelf een search in onze patiëntenbestand (1 fulltime en ½ time huisarts). De zoekmethode geef ik hieronder gedetailleerd en is in een keer handleiding voor collega's. Moderne patiëntendossiers zijn daar handig voor. Zoekmethode en resultaat hieronder. Ik vond **26 patiënten** met heel hoge kans tot inclusie; het zal in andere praktijken niet anders zijn. Dus er zijn heus wel vele patiënten die kunnen geïnccludeerd worden.
- Een tweede punt dat ik wil maken: als men huisartsen vraagt om een inspanning te doen (search, aanspreken van patiënten, en evt verdere handelingen, cfr infra) denk ik dat hij mits engagement voor x patiënten daar ook een vergoeding voor moet krijgen.
- Tot slot, zeker voor patiënten die wat verder weg wonen zijn 15 verplaatsingen naar Leuven, moeilijk. Dat kan ik hen niet vragen. Ofwel zou men zich echt moeten beperken tot artsen in de omgeving van Leuven, ofwel een systeem moeten voorzien waarbij huisartsen zelf bloed kunnen afnemen op gestandaardiseerde wijze, via eigen labo (dat dan zelf bepalingen doet of de stalen doorstuurt naar UZ). Ik denk dat een labo zoals Practimed Tessenderlo ook een intermediaire rol kan spelen.

STRENGHT

- * In e-mail 3 aspecten
 1. 1. Recruteer op werkbare manier
 2. 2. Respect voor huisarts
 3. 3. Comfort voor patiënt

- 4. * Bijkomende bedenkingen Q van studie.

STRENGTH 1. Recruteren in HA praktijk

- 18 jaar of ouder.
- Triglyceriden ≥ 180 mg/dl ondanks inname van een statinegeneesmiddel.
- 'high-density' lipoproteïne cholesterol (HDL-C). < 47 mg/dl ♀ en < 42 mg/dl ♂
- Ten minste één van de volgende risicofactoren voor hartziekte:
 - een atherosclerotische CV-aandoening (infarct, CABG, coronaire interventie, beroerte, perifere vaatlijden, ...)
 - een voorgeschiedenis van type 1 of 2 diabetes
 - een familiale voorgeschiedenis van vroegtijdige coronaire hartziekte (♂ < 55 j; ♀ < 65 j)
 - een voorgeschiedenis van hypertensie of huidige inname van antihypertensieve medicatie
 - chronisch roker (ten minste één sigaret per dag gedurende > 1 maand)
 - een voorgeschiedenis van albuminurie
 - gedaalde nierfunctie (eGFR < 45 mL/min (Opmerking: patiënten aan dialyse worden uitgesloten.)

Dit soort script zit niet in het hoofd van een huisarts
Bespreek het met huisartsen (universiteit,
wetenschappelijke vereniging, ...): hoe pakken we dat aan.

STRENGHT 1. Recruteren in HA praktijk

Gebruik maken van EMD!

A. Vrouwen

- 1) Vrouwen > 18 jaar én (trigl > 180 en HDL < 47 gedurende laatste 24 maanden) en sla op in file
- 2) Selecteer daaruit de vrouwen die tevens statine nemen bv na 1 jan 2016 en sla op in file
 - a. selecteer uit (2) de vr die antihypertensiva nemen (duid ook terug HDL en trigl en statine aan, zo worden die waarden ook weergegeven in resultatenblad) en sla op in file
 - b. selecteer uit (2) de vr die diagnose diabetes hebben (duid ook terug HDL en trigl en statine aan, zo worden die waarden ook weergegeven in resultatenblad) en sla op in file
 - c. selecteer uit (2) de vr die eGFR <45 hebben (duid ook terug HDL en trigl en statine aan, zo worden die waarden ook weergegeven in resultatenblad) en sla op in file

Resultaat: 2 (30 dossiers); 2.a (27 dossiers) 2.b (8 dossiers) 2.c (3 dossiers)



STRENGHT 1. Recruteren in HA praktijk

Gebruik maken van EMD!

Uiteindelijk na verdere uitzuivering (mobiliteit van patiënten)
resten er: 16 vrouwelijke en 10 mannelijke patiënten

STRENGHT 1. Recruteren in HA praktijk

Gebruik maken van EMD!

Uiteindelijk na verdere uitzuivering (mobiliteit van patiënten)
resten er: 16 vrouwelijke en 10 mannelijke patiënten

Algemeen resultaat: 26 patiënten die in aanmerking komen
voor STRENGHT in één praktijk. (1,5 FTE artsen)

STRENGHT 1. Recruteren in HA praktijk

Gebruik maken van EMD!

Uiteindelijk na verdere uitzuivering (mobiliteit van patiënten)
resten er: 16 vrouwelijke en 10 mannelijke patiënten

Algemeen resultaat: **26 patiënten die in aanmerking** komen
voor STRENGHT in één praktijk. (1,5 FTE artsen)

Een gemotiveerd arts kan makkelijk de helft van die patiënten
mobiliseren.



STRENGTH 2. Respect voor huisarts

- Voorafgaand overleg
- Eerlijke verloning in functie van werk

STRENGHT **3. Comfort voor de patiënt**

- 15 verplaatsingen naar [stad x] moeilijk.
 - Ofwel beperken tot artsen in de omgeving van [stad x]
 - ofwel huisartsen zelf bloed laten afnemen op gestandaardiseerde wijze (analyse in of via eigen labo).



STRENGTH **Antwoord**

...

We beseffen dat er veel potentieel zit in een samenwerking met de eerste lijn voor inclusie van patiënten in studies zoals de STRENGTH trial.

Daarom is het in de toekomst onze bedoeling om jullie van bij het begin te betrekken in de contractonderhandelingen met de sponsor. Hierdoor kan er een vergoeding voorzien worden als sub investigator.

Voor de STRENGTH studie zal dit niet meer mogelijk zijn aangezien het einde van de inclusieperiode voorzien is in april.

...

STRENGTH 4. Kwaliteit van de studie

Beoordelen, specifiek in functie van belang van patiënt.

- Dmv klassieke critical appraisal van RCT (blinding, randomizatie, toewijzing, onafhankelijkheid van onderzoekers,
- Specifiek:
 - Is studiegroep generaliseerbaar naar doorsneepatiëntenpopulatie
 - Worden adverse events grondig bevraagd?

STRENGTH 4. **Kwaliteit van de studie**

Beoordelen, specifiek in functie van belang van patiënt.

- Dmv klassieke critical appraisal van RCT (blinding, randomizatie, toewijzing, onafhankelijkheid van onderzoekers,)
- Specifiek:
 - Is studiegroep generaliseerbaar naar doorsneepatiëntenpopulatie
 - **Worden adverse events grondig bevraagd?**

Adverse effects onderbelicht

Clinical trials provide the “...best (and only) opportunity for assessing the frequency and severity of common side effects from a new medication in a controlled setting.”^{50(p442)} This opportunity to identify and characterize drug toxicity may be lost when investigators do not use validated, effective methods for detecting adverse events, grading their severity, and evaluating causality.



Adverse effects onderbelicht





Adverse effects onderbelicht

Original Investigation

Adverse Event Reporting in Clinical Trials of Finasteride for Androgenic Alopecia A Meta-analysis

Steven M. Belknap, MD; Imran Aslam, BS; Tina Kiguradze, BS; William H. Temps; Paul R. Yarnold, PhD; John Cashy, PhD; Robert E. Brannigan, MD; Giuseppe Micali, MD; Beatrice Nardone, MD, PhD; Dennis P. West, PhD



Adverse effects onderbelicht

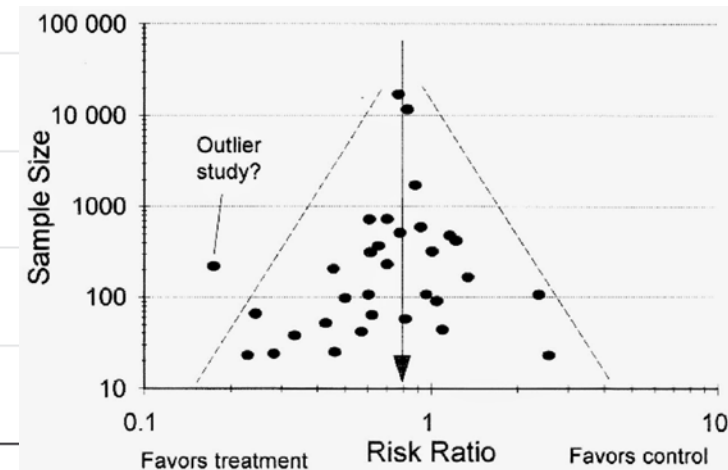
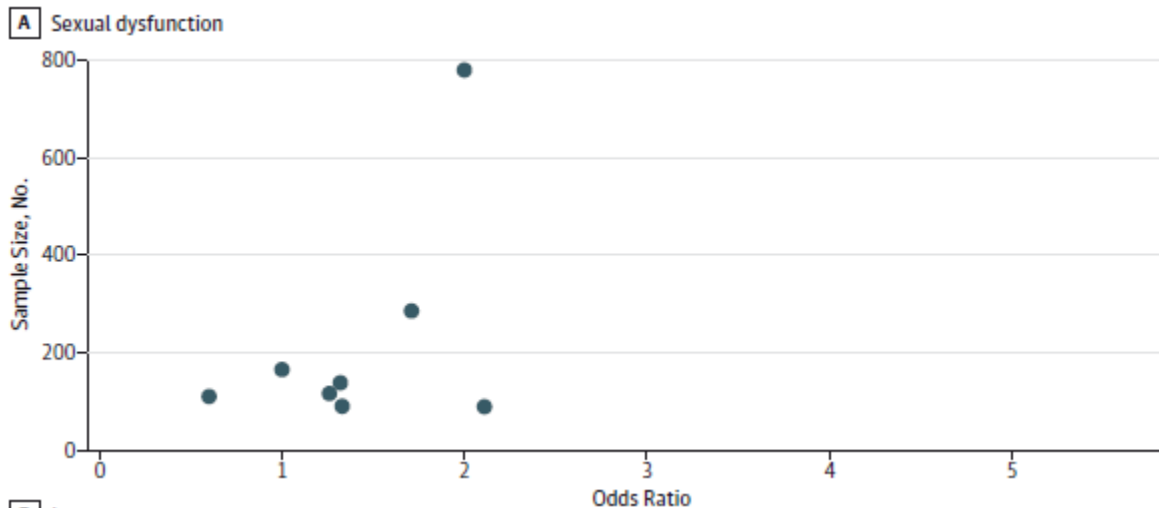
Remarkably, the sole study⁴⁰ that used validated methods to assess depression in men found a strong association between finasteride exposure and depression, while only 1 of the remaining 33 trials reports “mood disorder” as an adverse event and determined this to be not significant.

Adverse effects onderbelicht

Most provided no description of the duration or severity of signs or symptoms of sexual dysfunction and failed to distinguish between mild, reversible sexual dysfunction and severe, permanent sexual dysfunction.

Adverse effects onderbelicht

Most provided no description of the duration or severity of signs or symptoms of sexual dysfunction and failed to distinguish between mild, reversible sexual dysfunction and severe, permanent sexual dysfunction.



Adverse effects onderbelicht: gevolgen...

Most provided no description of the duration or severity of signs or symptoms of sexual dysfunction and failed to distinguish between mild, reversible sexual dysfunction and severe, permanent sexual dysfunction.



Adverse effects onderbelicht

RESULTS Of 34 clinical trials, none had adequate safety reporting, 19 were partially adequate, 12 were inadequate, and 3 reported no adverse events. Funnel plots were asymmetric with a bias toward lower odds ratio for sexual adverse effects, suggesting systematic underdetection. No reports assessed adequacy of blinding.

Conclusies

1. 1. Huisartsen zijn goed geplaatst om te recrutereren.
 - → overleg vooraf
 1. → gebruik EMD en query-tools voor patiëntenselectie/recrutereren
 2. → eerlijke verloning
 3. → geen ingewikkelde verzendingen, registraties (plaatselijke labo's als intermediair relais)

Conclusies

1. 2. Patiënten verdienen respect

2. → Zorg voor comfort

3. → Beperk verplaatsingen, delegeer naar huisarts, plaatselijke labo's

4. → Goede voorlichting (schakel huisarts in, groot vertrouwen van patiënt)

6. → Eerlijke communicatie; misbruik 'gezag niet' om patiënten te overtuigen

Conclusies

1. 3. Eerlijke studies

➔ Kwaliteit (blinding,)

2. ➔ Meer aandacht voor adverse events

3. ➔ Generaliseerbare populaties



Bedankt!