



Minerva

Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

Inhoud april 2019 volume 18 nummer 3

Duiding

- Rivaroxaban toevoegen aan aspirine bij zogezegde secundaire cardiovasculaire preventie?
Pierre Chevalier 28
- Het belang van linaclotide voor de behandeling van chronische idiopathische obstipatie?
Pierre Chevalier 33

Bondig

- Wat is het voordeel van met acrylaat gecementeerde vertebroplastiek in geval van osteoporotische vertebrale compressiefracturen?
Jean-Jacques Rombouts 37

Rivaroxaban toevoegen aan aspirine bij zogezegde secundaire cardiovasculaire preventie?

Referentie

Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. N Engl J Med 2017;377:1319-30. DOI: 10.1056/NEJMoa1709118

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Klinische vraag

Wat is bij volwassen patiënten met een stabiele cardiovasculaire ziekte (stabiel coronair lijden, perifeer vaatlijden of carotisstenose) het verschil in preventieve effectiviteit tussen de dagelijkse toediening van rivaroxaban (2x2,5 mg) plus aspirine (100 mg) versus rivaroxaban (2x5 mg) en versus aspirine (100 mg) alleen op het vlak van een samengesteld eindpunt van cardiovasculair overlijden, cerebrovasculair accident (CVA) of myocardinfarct tijdens een opvolging van gemiddeld 23 maanden?

Achtergrond

Het belang van aspirine in het kader van zogezegde secundaire cardiovasculaire preventie (wat volgens de definities over preventie van de WHO in feite neerkomt op tertiaire preventie) is sinds vele jaren aangetoond (1,2). Het voordeel van directe orale anticoagulantia (DOAC) in dit domein, bv. na een acuut coronair syndroom is daarentegen meer controversieel. De klinische nettowinst is niet duidelijk aangetoond (3-6). In deze studies zag men ook een toename van het risico van majeure bloedingen wanneer een DOAC werd toegevoegd aan aspirine, al dan niet geassocieerd met een thiënoprydine (dikwijls clopidogrel). Bijna alle geïnccludeerde deelnemers stonden achter onder aspirine + een thiënoprydine (in 81 tot 99,2% van de gevallen (6)). Alleen rivaroxaban (2x2,5 of 2x5 mg/d) had een significant voordeel versus placebo voor een samengesteld eindpunt van cardiovasculair overlijden, myocardinfarct of CVA tijdens een gemiddelde periode van 13 maanden (3). Het voordeel (effectiviteit/veiligheid) van de associatie rivaroxaban+aspirine versus de 2 geneesmiddelen afzonderlijk, moest men nog evalueren.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: coronair lijden, perifeer vaatlijden (carotisstenose inbegrepen) of beide; in geval van coronair lijden en een leeftijd van minder dan 65 jaar, was het noodzakelijk om een atherosclerotische aantasting van minstens 2 bloedvaten te documenteren of moesten er minstens 2 bijkomende risicofactoren (actief tabagisme, diabetes mellitus, GFR <60 ml/min, hartfalen, niet-lacunair CVA \geq 1 maand geleden) aanwezig zijn
- exclusiecriteria: toegenomen bloedingsrisico, een recent CVA of een voorgeschiedenis van een hemorragisch of een lacunair CVA, ernstig hartfalen, terminaal nierfalen (GFR <15 ml/min), duale antiplaatjetherapie, anticoagulerende of antitrombotische behandeling, vaatziekte met een slechte prognose
- inclusie van 27 395 deelnemers
- voornaamste kenmerken van de geïnccludeerde patiënten: gemiddelde leeftijd van 68,2 jaar, 22% vrouwen; 90,6% met coronair antecedent, 27,3% met perifeer vaatlijden; 21,5% rokers, 75,5% hypertensieven, 37,5% diabetici; gebruik van hypolipemiërende middelen 89,8% en/of renine-angiotensine-inhibitoren 71,2%.

Studieopzet

- dubbelblinde, dubbelplacebogecontroleerde gerandomiseerde studie in 602 centra in 33 landen; de huidige publicatie rapporteert slechts een deel van de volledige studie, met **factorial design**, waarbij men tegelijk enerzijds 3 antitrombotische behandelingen (deze publicatie) vergeleek en anderzijds pantoprazol versus placebo
- run-in fase (behalve voor de patiënten met een coronaire bypass in de voorbije 4 tot 14 dagen) van niet-vermelde duur: aspirine 100 mg/d plus een placebo van rivaroxaban 2x/d; uitsluiting van niet-therapietrouwe patiënten of van patiënten met ongewenste effecten tijdens deze periode
- interventie : rivaroxaban 2x2,5 mg/d+aspirine 100 mg/d (n=9 152) of rivaroxaban 2x5 mg/d+placebo 1x/d (n=9 117) of aspirine 100 mg/d+placebo 2x/d (n=9 126); aspirine toegediend in maagsapresistente vorm.

Uitkomstmeting

- samengestelde primaire uitkomstmaat: cardiovasculair overlijden, CVA of myocardinfarct
- secundaire uitkomstmaten: samengesteld eindpunt (ischemisch CVA, myocardinfarct, acute ischemie van een lidmaat, coronair overlijden), samengesteld eindpunt (ischemisch CVA, myocardinfarct, acute ischemie van een lidmaat, cardiovasculair overlijden); globale mortaliteit
- tertiaire uitkomstmaten: samengesteld uit delen van de primaire en secundaire uitkomstmaten, cardiovasculaire hospitalisatie, revascularisatie, lidmaatamputatie, angor, hartfalen, veneuze tromboembolie, hartstilstand met resuscitatie, ontdekken van kanker
- uitkomstmaat voor een klinische nettowinst: samengesteld uit cardiovasculair overlijden, CVA, myocardinfarct, fatale bloeding, symptomatische bloeding in een belangrijk orgaan
- belangrijkste uitkomstmaat voor veiligheid: veranderingen in de criteria van de International Society on Thrombosis and Haemostasis voor een majeure bloeding: fatale bloeding, symptomatische bloeding in een belangrijk orgaan, bloeding ter hoogte van een chirurgische ingreep waarvoor een reinterventie noodzakelijk is, bloeding waarvoor een hospitalisatie noodzakelijk is (of zoals in deze studie een aanmelding op de spoedgevallendienst)
- intention-to-treat-analyse (zeer slecht omschreven).

Resultaten

- 2 320 patiënten (8,2% volgens de supplementen) die de run-in fase niet beëindigden, werden niet geïncludeerd in de studie; er deden zich opmerkelijk 3 majeure bloedingen en 23 overlijdens voor tijdens deze periode
- stopten de studiemedicatie: 16,5% onder de gecombineerde behandeling, 17% met rivaroxaban, en 15,7% met aspirine alleen
- samengestelde primaire uitkomstmaat: *zie tabel 1*
- samengestelde of niet-samengestelde secundaire uitkomstmaten: *zie tabel 1*
- veiligheid en klinische nettowinst: *zie tabel 2*.

Tabel 1. Resultaten voor de primaire uitkomstmaat en de secundaire uitkomstmaten voor de vergelijking van rivaroxaban+aspirine versus aspirine alleen (R+A/A) en voor de vergelijking rivaroxaban alleen versus aspirine alleen (R/A) ; met HR (met 95% BI en p-waarde).

Uitkomstmaat		R+A/A	R/A
primaire	cardiovasculair overlijden, CVA of myocardinfarct	0,76 (0,66 tot 0,86) p<0,001	0,90 (0,79 tot 1,03) p=0,12
secundaire niet aangepaste resultaten	ischemisch CVA, myocardinfarct, acute ischemie van een lidmaat, coronair overlijden	0,72 (0,63 tot 0,83) p<0,001	0,88* (0,77 tot 1,01) p=0,06
	ischemisch CVA, myocardinfarct, acute ischemie van een lidmaat, cardiovasculair overlijden	0,74 (0,65 tot 0,85) p<0,001	0,88* (0,77 tot 0,99) p=0,04
	globale mortaliteit	0,82	0,97*

		(0,71 tot 0,96) p=0,01	(0,84 tot 1,12) p=0,67
--	--	---	---------------------------

* Aangezien het resultaat voor de primaire uitkomstmaat niet significant was, heeft dit resultaat louter verkennende waarde.

Tabel 2. Resultaten voor de veiligheid (bloedingen) en de klinische nettowinst (cardiovasculair overlijden, CVA, myocardinfarct, fatale bloeding, symptomatische bloeding in een belangrijk orgaan) voor de vergelijking rivaroxaban+aspirine versus aspirine alleen (R+A/A) en voor de vergelijking rivaroxaban alleen versus aspirine alleen (R/A); met HR (met 95% BI en p-waarde).

Uitkomstmaat	R+A/A	R/A
majeure bloeding	1,70 (1,40 tot 2,05) p<0,001	1,51 (1,25 tot 1,84) p<0,001
fatale bloeding of symptomatische bloeding in een belangrijk orgaan	1,34 (0,95 tot 1,88) p=0,09	1,58 (1,13 tot 2,19) p=0,006
gastro-intestinale bloeding (meest voorkomend)	2,15 (1,60 tot 2,89) p<0,001	1,40 (1,02 tot 1,93) p=0,04
klinische nettowinst	0,80 (0,70 tot 0,91) p<0,001	0,94 (0,84 tot 1,07) p=0,36

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met een stabiele atherosclerotische vaatziekte, het toedienen van rivaroxaban aan een dosis van 2x2,5 mg per dag+aspirine gepaard gaat met betere cardiovasculaire resultaten en meer majeure bloedingen in vergelijking met aspirine alleen. Rivaroxaban alleen (2x5 mg/d) leidt niet tot betere cardiovasculaire resultaten dan aspirine terwijl rivaroxaban wel meer majeure hemorragische gebeurtenissen uitlokt.

Financiering van de studie

De firma Bayer was betrokken bij het organiserend comité van de studie (uitwerking van het protocol, uitvoering en opvolging van de studie).

Belangenconflicten van de auteurs

Van de 49 vermelde auteurs (op de website van het tijdschrift), verklaren er 12 geen relevante belangenconflicten te hebben voor dit onderzoek of voor andere onderzoeken.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Het protocol van deze studie lijkt correct maar wordt onvoldoende beschreven in de publicatie. Men is verplicht om de supplementen op de website van het tijdschrift te consulteren om enkele bijkomende elementen te weten te komen. Zelfs dan hebben we nog onvoldoende informatie over het proces van randomisatie, noch over de uitvoering van concealment of allocation, noch over de blinding. Het is dus onmogelijk om ons hierover uit te spreken, wat eerder zorgwekkend is.

Het artikel toont nog heel wat andere belangrijke tekortkomingen van deze studie. De (definitieve) behandelingsstop in deze studie met een korte follow-up (gemiddeld 23 maanden) is relatief groot (van 15,7 tot 17%). De onderzoekers beëindigden vroegtijdig de studie wanneer uit de resultaten van de geplande intermediaire analyse bleek dat er zich 50% van de voorziene gebeurtenissen voor de evaluatie van de effectiviteit had voorgedaan. We weten dat het vroegtijdig stoppen van een studie de effectgrootte kan vergroten (7,8). Omdat de auteurs de complexe statistische corrigerende analyses hebben gepland op het einde van de studie, heeft de vroegtijdige stopzetting van de studie hen niet toegelaten om de gegevens voor de verschillende afzonderlijke uitkomstmaten te corrigeren. Het aantal centra (602, met

bijvoorbeeld 11 centra in België) en het aantal onderzoekers/voorschrijvers (37 websitecoördinatoren voor België voor een totaal van 455 patiënten) doet sterk vermoeden dat het hier om een ‘**seeding trial**’ gaat (9). Onderlijnen we tevens de aanzienlijke inmenging van de firma bij de opzet en de realisatie van deze studie, zonder hierbij toe te lichten wat haar aandeel is bij het schrijven van het artikel.

Interpretatie van de resultaten

Deze studie lijkt het belang aan te tonen van een associatie van rivaroxaban aan een lage dosis (2x2,5 mg per dag) met aspirine in een maagsapresistente vorm (100 mg per dag) versus aspirine alleen bij patiënten met een coronaire ziekte of een stabiele perifere vaatziekte, veelal met andere cardiovasculaire risicofactoren (hypertensie, diabetes, hypercholesterolemie), meestal ouderen met polyfarmacie (gemiddeld 68,2 jaar). Er is winst in het voorkomen van een samengestelde uitkomstmaat van cardiovasculair overlijden, CVA of myocardinfarct, maar ten koste van een toename van majeure bloedingen. We moeten onderlijnen dat er een eerste selectie gebeurde tijdens een run-in fase die toeliet om niet-therapietrouwe patiënten of patiënten met ongewenste effecten van de studiemedicatie te excluseren. Een significant percentage van de patiënten werd dus uitgesloten uit de randomisatie, 7,8% volgens de supplementen van het artikel.

Benadrukken we ook dat in deze groep geëxcludeerden 3 gevallen van ernstige bloeding en 23 overlijdens zonder bekende oorzaak gerapporteerd zijn. Bovenop de vele exclusiecriteria van deze studie is deze run-in fase nog meer verantwoordelijk voor de selectie van de geïncludeerde en gerandomiseerde patiënten.

Voor hun uitkomstmaat van klinische nettowinst includeerden de auteurs cardiovasculaire overlijdens en niet overlijdens door gelijk welke oorzaak, waarvan er dubbel zoveel voorkomen in de gecombineerde behandelingen. Op basis van de vermelde resultaten kunnen we voor de uitkomstmaat gekozen door de auteurs een NNT van 18 (met 95% BI van 11 tot 40) berekenen, wat eerder gunstig lijkt; wanneer we de overlijdens door gelijk welke oorzaak eerder dan alleen de cardiovasculaire overlijdens includeren, bedraagt de NNT 86 (met 95% BI van 52 tot 232) wat minder gunstig is; met de meest pessimistische hypothese dat de overlijdens tijdens de run-in fase het gevolg zijn van de gecombineerde behandelingen, is de NNT 109 (met 95% BI van 60 tot 576).

Zoals aangetoond in onze tabel 2 voor de uitkomstmaat ‘fatale bloeding of symptomatische bloeding in een belangrijk orgaan’ is het verschil niet statistisch significant tussen gecombineerde behandelingen en aspirine alleen. Maar omdat het hier gaat om een ongewenst effect moet deze tendens tot toename ons tot voorzichtigheid aanzetten. De vroegtijdige stopzetting van de studie versterkt dat gevoel van onzekerheid inzake de veiligheid van de gecombineerde behandelingen nog meer bij oudere patiënten (meer dan 68 jaar), die een groter risico van bloedingen hebben.

Andere studies

Het belang van directe orale anticoagulantia (DOAC), rivaroxaban (3), dabigatran (4), apixaban (5) na een acuut coronair syndroom werd reeds onderzocht. In Minerva (6) onderlijnden we de afwezigheid van een klinische nettowinst voor deze behandelingen bij patiënten van wie de meerderheid onder aspirine stond (99%, 99,2% en 97% respectievelijk), dikwijls in associatie met clopidogrel (respectievelijk 93%, 99,2% en 81%). Er was een significant toegenomen risico van majeure bloeding (of klinisch relevant in de studie met dabigatran) in deze 3 studies. In de studie met rivaroxaban (aan een dosis van tweemaal 2,5 of 5 mg/d) bedroeg over een periode van gemiddeld 13 maanden de hazard ratio (HR) voor de primaire samengestelde uitkomstmaat (cardiovasculair overlijden, myocardinfarct, CVA) versus placebo 0,84 (met 95% BI van 0,74 tot 0,96), terwijl de HR voor majeure bloeding 3,96 (met 95% BI van 2,46 tot 6,38) was. Dat komt overeen met een NNT voor effectiviteit van 81 (met 95% BI van 47 tot 251) tegenover een NNH voor majeure bloeding van 94 (met 95% BI van 74 tot 130). De globale mortaliteit was enkel significant lager versus placebo in de groep met rivaroxaban 2x2,5 mg/d. Ook al lijkt het voordeel in termen van effectiviteit lichtjes beter te zijn in de COMPASS-Investigators-studie (10), is ook de frequentie van majeure bloedingen groter (1,9% onder aspirine tegenover 0,6% in de studie van Mega et al. (3)). De populatie in de COMPASS-Investigators-studie is gemiddeld ouder (68,2 jaar) dan deze in de studie van Mega et al. (62 jaar).

De resultaten van de COMPASS-Investigators-studie (10) zijn het voorwerp van heel wat artikels die focussen op een bepaalde cardiovasculaire pathologie (11,12). Enkele patiënten die lijden aan meerdere ziektes worden echter weerhouden in verschillende publicaties.

Voor de (sub)publicatie over patiënten met een stabiele coronaire ziekte (11), bestaande uit 24 824 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 69 jaar, zijn de resultaten vergelijkbaar met de eerste publicatie (9): HR 0,74 (met 95% BI van 0,65 tot 0,86) voor de samengestelde primaire uitkomstmaat voor effectiviteit en HR 1,66 (met 95% BI van 1,37 tot 2,03) voor majeure bloedingen, met de gecombineerde behandelingen versus aspirine alleen. In deze (sub)populatie is het risico van majeure bloedingen ook groter onder aspirine alleen (2%) dan in de studie van Mega et al. (0,6%). In de andere secundaire publicatie (12) met 7 470 patiënten met perifeer vaatlijden (van wie 26% met carotisstenose), en een gemiddelde leeftijd van 68 jaar, zijn de resultaten vergelijkbaar met deze van de eerste publicatie (10): HR van 0,72 (met 95% BI van 0,57 tot 0,90) voor de samengestelde primaire uitkomstmaat voor effectiviteit en HR van 1,61 (met 95% BI van 1,12 tot 2,31) voor majeure bloedingen, met de gecombineerde behandelingen versus aspirine alleen.

In de 2 subpopulaties (11,12), net zoals met de studie in de globale populatie (10), komen de gastro-intestinale bloedingen het meest frequent voor, en dubbel zoveel onder de gecombineerde behandelingen versus aspirine alleen (1,5% versus 0,7%), zonder verschil in intracranieële bloedingen (0,3% versus 0,3%).

Besluit van Minerva

Deze RCT met belangrijke methodologische tekortkomingen lijkt het belang aan te tonen van een combinatie met rivaroxaban aan lage dosis (2x2,5 mg/d) ten opzichte van aspirine in maagsapresistente vorm van 100 mg/d versus aspirine alleen bij patiënten met coronair vaatlijden of stabiel perifeer vaatlijden, veelal met andere cardiovasculaire risicofactoren, over het algemeen ouderen met polyfarmacie, een belang in termen van preventie van een samengestelde uitkomstmaat van cardiovasculair overlijden, CVA of myocardinfarct, maar ten koste van een toename van het risico van een majeure bloeding.

Voor de praktijk

Het toedienen van aspirine voor zogezegde secundaire cardiovasculaire preventie (na een cardiovasculaire gebeurtenis) wordt sinds vele jaren aanbevolen (13), aanvankelijk met een dosis van 75 tot 150 mg/d, op basis van bewijs aangebracht door de publicaties van de 'Antithrombotic Trialists Collaboration' (1,2,13,14), meer recent met een lage dosis van 75 tot 100 mg/d (15).

De RCT van de Compass Investigators toont het mogelijke belang van de toevoeging van rivaroxaban aan een lage dosis (2x2,5 mg) maar met een winst-risicobalans die moeilijk nader te omschrijven is omdat deze studie vroegtijdig beëindigd werd.

Dankwoord

De auteur heeft gebruik gemaakt van een kritische lezing van het artikel tijdens een workshop met een groep studenten van het project GALCA (Groupe d'apprentissage de la lecture critique d'article) van de faculteit geneeskunde aan de ULB.

Referenties zie website

Het belang van linaclotide voor de behandeling van chronische idiopathische obstipatie?

Referentie

Schoenfeld P, Lacy BE, Chey WD, et al. Low- dose linaclotide (72 µg) for chronic idiopathic constipation: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2017;113:105-14. DOI: 10.1038/ajg.2017.230

Duiding

Pierre Chevalier,
médecin généraliste

Klinische vraag

Wat is bij volwassen patiënten met chronische idiopathische obstipatie het effect en de veiligheid van linaclotide (72 µg en 145 µg per dag) versus placebo op het vlak van een verbetering van de spontane defecatie en het voorkomen van ongewenste effecten tijdens een periode van 12 weken?

Achtergrond

Chronische obstipatie is een vaak voorkomende klacht met een geschatte prevalentie van ongeveer 14% (1). Deze kan evenwel sterk variëren (van 5% tot 35% in Europa) naargelang het gaat om obstipatie volgens de **ROME-III-criteria** dan wel op basis van verklaringen van patiënten: (2). Chronische obstipatie komt meer voor bij vrouwen en de prevalentie neemt toe met de leeftijd (3). Patiënten die lijden aan chronische obstipatie, nemen meestal hun toevlucht tot laxativa, maar ongeveer de helft van deze patiënten (in de V.S. (4)) zijn niet tevreden met deze behandelingen. Linaclotide, een eiwit dat structureel verwant is aan bepaalde enterotoxines afgescheiden door stammen van *Escherichia coli*, werd aan een dosis van 290 µg/dag vooreerst voorgedragen als symptomatische behandeling van matig tot ernstig prikkelbaredarmsyndroom met obstipatie (5). Een recente studie evalueerde een dosis van 72 et 145 µg/dag voor de behandeling van chronische idiopathische obstipatie.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: mannen en vrouwen van minstens 18 jaar oud, die beantwoorden aan de gemodificeerde Rome-III-criteria voor chronische idiopathische obstipatie: minder dan 3 spontane ontlastingen per week en minstens een van de 3 criteria a, b of c*; een spontane ontlasting wordt gedefinieerd als een ontlasting die niet wordt voorafgegaan door het nemen van een laxativum, zetpil of lavement in de voorbije 24 uur; bovendien is het voorkomen van maximaal 6 spontane ontlastingen en minder dan 3 (gevoel van) complete ontlastingen/week vereist tijdens de 14 dagen van de inlooperperiode van de studie
- exclusiecriteria: zachte of waterige stoelgang bij afwezigheid van een laxativum, zetpil of lavement (of ander verboden geneesmiddel) voor meer dan 25% van het aantal ontlastingen gedurende de 12 weken die aan de studie voorafgaan; meer dan zachte stoelgang of elke waterige stoelgang tijdens de inlooperperiode; aanwezigheid van (Rome-III-)criteria voor prikkelbaredarmsyndroom; structurele gastrointestinale afwijking, aandoening die de intestinale motiliteit beïnvloedt, voorgeschiedenis van inflammatoir darmlijden, familiale voorgeschiedenis van darmkanker, peptisch ulcus; voorgeschiedenis van diverticulitis of van een chronische aandoening die geassocieerd kan worden met abdominale pijn of ongemak; voorgeschiedenis van fecale impactie waarvoor hospitalisatie vereist was; voorgeschiedenis van cathartisch colon (luie darm), misbruik van laxativa of lavementen, ischemische colitis of disfunctionele bekkenbodemspieren; voorgeschiedenis van bariatrische heelkunde, intestinale resectie, abdominale of bekkenbodemchirurgie in de afgelopen 6 maanden, van appendectomie of cholecystectomie in de afgelopen 60 dagen, van majeure heelkunde in de afgelopen 30 dagen
- uiteindelijke inclusie van 1 223 deelnemers; gemiddelde leeftijd van 46 jaar, 77% vrouwen, 9 tot 10% ouderen van minstens 65 jaar.

Studieopzet

- dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie met parallelle groepen in 105 centra in de V.S.
- interventie : 72 µg/dag (n=401), ofwel 145 µg/dag (n=411) linaclotide, ofwel placebo (n=411), met stratificatie naargelang de initiële frequentie van spontane ontlastingen per week (>1 en ≤1)
- toegelaten geneesmiddelen tijdens de studie: vezels, zwelmiddelen en osmotische laxativa aan een stabiele dosis gedurende de 30 dagen voor selectie (in totaal <2% van de gerandomiseerde deelnemers); bisacodyl (tablet of zepil) alleen als redmedicatie (bij afwezigheid van defecatie of onhoudbare symptomen gedurende minstens 72 uur) tijdens de inlooperperiode en tijdens het verloop van de studie.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: aantal responders na 12 weken: deelnemers met ≥3 volledige, spontane ontlastingen per week en toename met minstens 1 per week in vergelijking met het begin van de studie, en dat voor minstens 9 van de 12 weken (*NVDR: wat overeenkomt met 75% van de studietijd*); ontlastingen die volgen na de inname van een redlaxativum (bisacodyl) worden niet meegeteld
- belangrijkste secundaire uitkomstmaten: verandering in frequentie van stoelgang, in consistentie van de stoelgang, in de kracht om te persen, in abdominale opzetting en abdominaal ongemak
- de tevredenheid van de patiënten wordt geëvalueerd op een ordinale schaal van 5 punten en met de Patient Assessment of Constipation - Quality of Life (PAC-QOL)-score
- niet-systematische registratie van ongewenste effecten tijdens elk bezoek
- studieduur: selectieperiode (maximaal 21 dagen waarbij constiperende geneesmiddelen zoals anticholinergica en opioïden gestopt worden), inclusie voor een inlooperperiode van 12 weken met dagelijks gebruik van een Interactief Voice Respons System (IVRS) voor registratie van symptomen van constipatie op een numerieke schaal (van 0=geen enkel tot 10=zeer ernstig) + kenmerkern van de ontlasting, gevolgd door randomisatie en opvolging gedurende 12 weken met IVRS en wekelijkse bezoeken op 2, 4, 8 en 12 weken
- gemodificeerde ITT-analyse (inname van minstens 1 dosis van het onderzochte medicament).

Resultaten

- van de 2 244 patiënten die hun informed consent gaven, werden er 1 223 gerandomiseerd; 88,1% beëindigde de 12 weken durende studie; >97% therapietrouw (na telling van de tabletten tijdens de opvolgbezoeken)
- primaire uitkomstmaat : 13,4% onder linaclotide 72 µg/dag versus 4,7% onder placebo ; OR 3,0 met 95% BI van 1,8 tot 5,2 ; p<0,0001
- secundaire uitkomstmaten: significante verbetering onder linaclotide 72 µg/dag versus placebo voor 5 van de 6 belangrijkste secundaire uitkomstmaten
- tevredenheid en PAC-QOL statistisch significant in het voordeel van linaclotide 72 µg/dag
- redmedicatie met bisacodyl : geen statistisch significant verschil (8,7% van de dagen gebruikt met placebo; 9,5% met linaclotide 72 µg/dag)
- ongewenste effecten: 26,7% van de patiënten onder placebo, 34,8% van de patiënten onder linaclotide 72 µg/dag (OR 1,47 met 95% BI van 1,09 tot 1,98 versus placebo) en 35,3% onder linaclotide 145 µg/dag (OR 1,50 met 95% BI van 1,11 tot 2,02 versus placebo); geen significant verschil voor de ernstige ongewenste effecten
- meest voorkomende ongewenste effecten: diarree (19,2% voor de patiënten onder linaclotide 72 µg/dag), belangrijkste reden voor tijdelijk of definitief stoppen van de medicatie (2,9% onder linaclotide 72 µg/dag) ; 1 geval van colitis onder elke dosis met linaclotide.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een dagelijkse dosis linaclotide 72 µg/dag de symptomen van chronische idiopathische obstipatie significant verbetert, zowel bij vrouwen als bij mannen, met weinig stopzetting van de medicatie wegens diarree gedurende een behandelingstermijn van 12 weken.

Financiering van de studie

Forest Research Institute (deel van Allergan PLC) en Ironwood Pharmaceuticals Inc.

Belangenconflicten van de auteurs

Van de 14 auteurs, zijn er 9 in dienst van, 1 is een oud-werknemer en de 4 anderen zijn consultants voor de firma's die sponsoren.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Het protocol van deze studie lijkt op het eerste zicht goed uitgewerkt maar een meer systematische analyse toont enkele zwakke plekken. Er wordt een studiepower vermeld van 93%, maar het is niet duidelijk of het hier gaat om een a-priorikeuze. Ook de schatting van het vooropgestelde (klinisch relevante) verschil wordt niet gepreciseerd. De randomisatie, gecentraliseerd in blokken van 6, lijkt goed te zijn verlopen. De auteurs preciseren niet waarom ze geen statistische analyses geven (maken?) voor de linaclotide 145 µg/dag-arm en de vergelijking tussen de twee linaclotide-armen. Het feit dat linaclotide 145 µg/dag door de FDA reeds werd goedgekeurd, is hiervoor mogelijks een verklaring. Het gevolg is wel dat we deze studie alleen kunnen gebruiken om een uitspraak te doen over een dosis van 72 µg/dag. Het aantal secundaire uitkomstmaten varieert (5 in het protocol, 6 in de resultaten, 10 in de discussie).

Het risico van **informatiebias** kan belangrijk zijn aangezien de opvolging afhangt van de kwaliteit van de rapportering van de gegevens door de patiënten via IVRS. De definitie van diarree lijkt helemaal niet gepreciseerd; bovendien is de verzameling van de ongewenste effecten tijdens elk bezoek op een niet-directieve manier uitgevoerd (geen systematische ondervraging).

Onderlijnen we dat deze studie en haar publicatie volledig onder de controle vallen van de farmaceutische firma's. Eigenaardig is ook dat de auteurs in hun discussie geen enkele beperking van hun studie signaleren. De beperkte studieduur (12 weken) voor een chronische aandoening is eveneens een belangrijke beperking.

Interpretatie van de resultaten

Deze studie behandelt enkel (zeer) lage dosissen van linaclotide en niet de dosis van 290 µg/dag die gebruikt wordt voor de symptomatische behandeling van matig tot ernstig prikkelbaredarmsyndroom met constipatie waarvan het effect eerder onderzocht werd (5,6).

In deze studie die zich beperkt tot een correct onderzoek van de dosis linaclotide van 72 µg/dag versus placebo, zijn de geïncludeerde patiënten sterk geselecteerd (gezien het grote aantal inclusie-, maar vooral exclusiecriteria), maar een belangrijk gegeven ontbreekt: de grote of minder grote resistentie van deze patiënten voor een vroeger op regelmatige basis ingenomen laxativum. Een andere belangrijke tekortkoming is het ontbreken van de vergelijking met een klassiek laxativum. Het is dus niet mogelijk om te bepalen of linaclotide 72 µg/dag meer of minder effectief (en veilig) is dan een ander laxativum. Voor de primaire uitkomstmaat van de studie, het aantal responders over 12 weken, berekenen we een NNT van ongeveer 12 met 95% BI van 8 tot 20. Onderlijnen we dat het hier, volgens de beschrijving van de uitkomstmaat, gaat om een effectiviteit gedurende 75% van de studietijd en niet gedurende de volle 12 weken. De resultaten tonen ook aan dat er geen verschil is versus placebo voor wat betreft het gebruik van redmedicatie met een ander laxativum (bisacodyl).

Ongewenste effecten

Deze studie met een beperkte studieduur laat niet toe om met voldoende zekerheid het profiel van ongewenste effecten met linaclotide te bepalen. De vermelding van een geval van colitis (zonder precisering) in elk van de armen met linaclotide moet verder onderzocht worden. De belangrijkste

ongewenste effecten die gerapporteerd zijn met linaclotide (elke dosis) zijn spijsverteringsklachten (vaak ernstige en langdurige diarree, abdominale pijn, flatulentie, abdominale zwelling, virale gastro-enteritis), hoofdpijn, vertigo, moeheid, bovenste luchtweginfecties (7). De absorptie van andere geneesmiddelen (anticonceptiva, levothyroxine) kan verminderen en in geval van ernstige of langdurige diarree kan ook de effectiviteit van andere geneesmiddelen verminderen en bijdragen tot ionenstoornissen (7).

Besluit van Minerva

Deze RCT die helemaal onder de controle staat van twee farmaceutische firma's, toont het beperkte belang van linaclotide 72 µg versus placebo, bij een geselecteerde groep van volwassenen van gemiddelde leeftijd die klagen van chronische idiopathische obstipatie. Onafhankelijke onderzoeken op lange termijn zijn noodzakelijk waarbij vergeleken wordt met andere laxativa en ongewenste effecten op een nauwkeurige manier geanalyseerd worden.

Voor de praktijk

De NHG-Standaard van 2010 over obstipatie appeleert ons aan het belang van factoren die obstipatie bevorderen (te weinig beweging, te weinig drinken, te weinig vezels in de voeding) maar onderlijnt ook het tekort aan bewijs over de effectiviteit van adviezen op dit domein (8). Ze onderlijnt ook de zwakte van bewijs betreffende de effectiviteit van laxativa. Laxativa die het volume van de stoelgang vergroten (zoals lactulose en macrogol), zijn de eerste keuze en in geval van falen kunnen contactlaxativa zoals picosulfaat en bisacodyl of geneesmiddelen via rectale weg (bisacodyl of bicosulfaatnatrium) gebruikt worden (9,10). We hebben geen gevalideerde richtlijnen gevonden specifiek voor chronische idiopathische obstipatie. Een narratieve systematische review, gepubliceerd in 2016, stelt voor om zich wegens het gebrek aan vergelijkende studies tussen de oude (goedkope) en de nieuwe (zeer dure) laxativa te laten leiden door de kostprijs en het voorkomen van potentieel ongewenste effecten (11). De auteur stelt een algoritme voor met een opeenvolgend gebruik bij onvoldoende respons voor de behandeling van patiënten met een chronische idiopathische obstipatie :

- opdrijven van het gebruik van vezels en/of het geven van zwelmiddelen
- geven van een osmotisch laxativum (PEG 3350) of contactlaxativum (bisacodyl of sennoside B) en te kiezen voor het andere bij afwezigheid van effect
- geven van een secretoir middel (linaclotide aan een dosis van 145 µg/d of lubiproston 24 µg 2x/d) en te kiezen voor het andere bij afwezigheid van effect ; deze geneesmiddelen zijn beter geëvalueerd bij prikkelbaredarmsyndroom met obstipatie.

Prucalopride, een prokinetisch laxativum waarover we reeds onze bedenkingen geuit hebben (12,13), is niet opgenomen in dit algoritme omdat de effectiviteit vergelijkbaar bleek te zijn met deze van PEG3350 in een non-inferiority-studie (14).

De hier besproken studie legt de vele blijvende onzekerheden bloot over het reële (vergelijkende) belang van nieuwe laxativa, in casu van linaclotide 72 µg/d, voor persisterende idiopathische obstipatie, vooral op lange termijn.

* Criteria van Rome III voor chronische idiopathische obstipatie (15)

Minstens 2 criteria van de hiernavolgende in de laatste 3 maanden, met symptomen sinds ten minste 6 maanden en onvoldoende criteria voor prikkelbaredarmsyndroom :

- a. krachtig moeten duwen bij minstens 25% van de ontlastingen
- b. harde of keutelige stoelgang bij minstens 25% van de ontlastingen
- c. gevoel van onvolledige ontlasting bij minstens 25% van de ontlastingen
- d. gevoel van een afgesloten anus of blokkage bij minstens 25% van de ontlastingen
- e. gebruik van manuele manoeuvres (gebruik van de vingers, perinatale druk) om minstens 25% van de ontlastingen te bevorderen
- f. minder dan 3 ontlastingen per week)

Referenties zie website



Wat is het voordeel van met acrylaat gecementeerde vertebroplastiek in geval van osteoporotische vertebrale compressiefracturen?

Referenties

Firanesco CE, de Vries J, Lodder P, et al. Vertebroplasty versus sham procedure for painful acute osteoporotic vertebral compression fracture (VERTOS IV) : randomised sham controlled trial. *BMJ* 2018;361:k1551. DOI: 10.1136/bmj.k1551. Erratum in: *BMJ* 2018;362:k2937.

Duiding

Jean-Jacques Rombouts, professeur émérite, Chirurgie Orthopédique, UCL

Osteoporotische vertebrale compressiefracturen kunnen in de acute fase leiden tot ernstige pijn en een misvorming van de wervelkolom, meestal van de kyfose, met belangrijke consequenties voor de statiek en het evenwicht van de romp. De klassieke behandeling bestaat uit bedrust gedurende enkele dagen gevolgd door regelmatig opstaan met behulp van een anti-kyfoseapparaat. De pijn wordt onder controle gehouden met analgetica (1,2). Percutane met acrylaat gecementeerde vertebroplastiek bestaat uit het injecteren van cement in het gefractureerde wervellichaam via transpediculaire weg. Deze techniek werd vanaf het einde van de jaren 80 gebruikt voor de behandeling van vertebrale angiomen (3). Het gebruik ervan voor osteoporotische compressiefracturen is vanaf de jaren 2000 in ontwikkeling (4). Het biedt vooral analgetische winst. De waarde van deze behandeling wordt sinds 2009 geëvalueerd in gecontroleerde studies. De eerste 2 studies konden het voordeel van deze techniek niet bevestigen (5,6). Minerva besprak in 2011 de VERTOS-II-studie, die vertebroplastiek vergeleek met een conservatieve behandeling. Daarin werd aangetoond dat er een voordeel is op het vlak van de intensiteit en de duur van de pijn alsook in een verbetering van de levenskwaliteit (7,8) bij patiënten met een recente wervelfractuur en een score op een visuele analoge schaal (VAS) ≥ 5 . Het positieve effect werd bevestigd in 2016 met de VAPOUR-studie (9).

De auteurs van de huidige studie die is uitgevoerd in Nederland, trachten sinds 2009 de indicaties en de voordelen van de techniek te specificeren. In hun RCT includeerden ze 180 patiënten ouder dan 50 jaar (gemiddelde leeftijd van 76 jaar) met een osteoporotische vertebrale compressiefractuur die behandeld worden met ofwel vertebroplastiek (n=91) (lokale anesthesie met lidocaïne en bupivacaïne in elk pedikel gevolgd door een injectie met cement) ofwel met een SHAM-procedure (n=89) (bestaande uit dezelfde injectie maar zonder het inbrengen van cement) (10). De evaluatie van de resultaten gebeurde op basis van een inschatting van de pijn op een visuele analoge schaal (VAS) 1 dag, 1 week, en 1, 3, 6 en 12 maanden na de behandeling. Vanaf een verschil van 1,5 punten op de visuele analoge schaal beschouwde men de vermindering van pijn als relevant. In beide groepen stelde men tijdens alle evaluaties op de visuele analoge schaal een significante vermindering van de pijn vast. Na 12 maanden was er bijvoorbeeld, in vergelijking met de pijn bij het begin van de studie, een gemiddeld verschil op de VAS-score van 5,00 punten (95% BI van 4,31 tot 5,70) met vertebroplastiek en van 4,75 punten (95% BI van 3,93 tot 5,57) in de controlegroep. De gemiddelde verschillen op de VAS-scores zijn echter niet statistisch significant tussen beide groepen op gelijk welk tijdstip tijdens de 12 maanden opvolging. De auteurs betreuren dat ze geen derde groep patiënten hebben opgevolgd met een conservatieve behandeling zonder SHAM-procedure. Ze halen ook aan dat het studieprotocol niet toeliet om een inschatting te maken van pijn als gevolg van andere factoren dan de osteoporotische fractuur (zoals discusslijden). Ten slotte betreuren ze patiënten die weigerden om deel te nemen aan de studie, niet te hebben opgevolgd.

De belangrijkste kritiek op deze en andere studies is dat men het effect van vertebroplastiek op statiekproblemen veroorzaakt door de vertebrale compressiefractuur niet geëvalueerd heeft. De kyfose kan een weerslag hebben op de esthetiek, de lichaamsgrootte, de respiratoire en de locomotorische functie (11). De ongewenste effecten van vertebroplastiek zijn uitzonderlijk maar kunnen zeer ernstig zijn (ruggenmergletsel, cementembool).

Met de introductie van cementvertebroplastiek koesterde men hoop op een effect op de statiek. Een bevestiging of ontkenning van dit effect is echter nog niet gebeurd (11). De vraag blijft dus open naar het eventuele voordeel van deze techniek op de statiek op lange termijn.

Besluit

De auteurs besluiten dat vertebroplastiek als behandeling voor osteoporotische vertebrale compressiefracturen niet meer significante klinische verbetering van pijn geeft dan een SHAM-interventie die alleen bestaat uit de injectie van lokale anesthetica tijdens de opvolgingsperiode van 12 maanden. De vraag blijft dus naar het eventuele voordeel op lange termijn van cementvertebroplastiek op de statiek met repercussies op esthetiek, respiratoire en locomotorische functie. Bijkomende studies zijn noodzakelijk.

Voor de praktijk

Met acrylaat gecementeerde vertebroplastiek is een therapie die men in bepaalde situaties kan overwegen (12,13) maar zeker niet de standaardbehandeling kan worden voor alle osteoporotische vertebrale compressiefracturen. De aanbeveling van de NHG-standaard over osteoporose (14) beveelt de huisarts aan om patiënten met een vertebrale compressiefractuur naar de tweede lijn door te verwijzen in geval van onvoldoende verbetering van pijn met medicamenteuze behandeling en bedrust. De hier geëvalueerde studie levert geen bewijs op om deze aanbeveling in twijfel te trekken.

Referenties zie website