

- **Klinische vraag** Wat is het effect op pijnvrije wandelafstand en wat is de veiligheid van oraal naftidrofuryl bij patiënten met claudicatio intermittens?

Duiding

P. Chevalier

Bespreking van

de Backer TL, Vander Stichele R, Lehert P, Van Bortel L. Naftidrofuryl for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 2.

Achtergrond

Vóór de leeftijd van 49 jaar is claudicatio intermittens zeldzaam (<1%). De frequentie neemt toe met de leeftijd (ongeveer 18% na 70 jaar, 24% na 85 jaar). Vasodilerende geneesmiddelen (naftidrofuryl, pentoxifylline, buflomedil) behoren tot de behandelingen die in aanmerking komen voor symptoomverlichting. Meerdere meta-analyses besloten dat deze geneesmiddelen voor deze indicatie matig werkzaam zijn. De laatste gepubliceerde 'narrative review'¹ vermeldde een klinisch relevante doeltreffendheid van naftidrofuryl, het geneesmiddel met het grootste aantal studies van goede kwaliteit binnen deze klasse.

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Peripheral Vascular Diseases Group Trials Register CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, International Pharmaceutical Abstracts, Science Citation Index (tot december 2007)
- literatuurlijsten en auteurs van gevonden artikels.

Geselecteerde studies

- RCT's met toegang tot individuele gegevens
- die de effectiviteit evalueren van een dosis van 3 x 200 mg naftidrofuryl oraal versus placebo
- exclusie: onvoldoende gegevens over individuele karakteristieken, geen overeenkomst tussen de geschreven en de elektronische gegevens of tussen de originele en de gepubliceerde gegevens
- zeven studies behouden (op elf voorgeselecteerde): één over twaalf maanden, vier over zes maanden en twee over drie maanden.

Bestudeerde populatie

- 1 266 patiënten (142 tot 235 patiënten per studie)
- met claudicatio intermittens (stadium 2 volgens de **classificatie van Fontaine**)
- karakteristieken: gemiddelde leeftijd 62,8 jaar, 18% vrouwen, gemiddelde BMI 24,78 (SD 4,49) kg/m², gemiddelde systolische arteriële bloeddruk 148,86 (SD 21,95) mmHg, enkelarm-index 0,64 (SD 0,17), gemiddelde ziekteduur 3,45 (SD

3,44) jaar, 23,4% obesitas (BMI ≥ 30 kg/m²), 48% actieve rokers, 32,7% hypertensie, 12,6% angor, 13,4% type 2-diabetes, 38,7% hyperlipidemie, 43,6% sedentaire (zonder enige fysieke activiteit) levensstijl.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat voor effectiviteit: wandelafstand zonder pijn in de kuit, uitgedrukt in meter, tijdens een gestandaardiseerde oefening (op roltapijt, uitgezonderd in één studie)
- gebruikte maat: gemiddelde relatieve verbetering van de uiteindelijke wandelafstand in vergelijking met de initiële wandelafstand; een behandelingsrespons wordt gedefinieerd als minstens 50% verbetering in wandelafstand
- secundaire uitkomstmaten: maximale wandelafstand, ongewenste effecten
- veiligheid: verschil tussen het gemiddelde van gerapporteerde ongewenste effecten in beide groepen
- analyse volgens intention to treat met LOCF, behalve bij studie-uitval als gevolg van verergering van arteriopathie
- multilevel (het geheel van de resultaten wordt aanzien als één studie) en random effects model (resultaten per studie samengevoegd) analyse.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: gemiddelde verbetering van 1,60 voor naftidrofuryl versus 1,21 voor placebo; ratio tussen beide waarden: 1,37 (95% BI 1,32 tot 1,51; p<0,001)
- responders: absoluut verschil versus placebo: 22,3% (95% BI 17,1 tot 27,6%); NNT 4,5 (95% BI 3,6 tot 5,8).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met claudicatio intermittens naftidrofuryl in de zes maanden na het opstarten een statistisch en klinisch significant effect heeft op de wandelafstand.

Financiering: Chief Scientist Office, Health Department, the Scottish Executive UK

Belangenvermenging: geen enkele vermeld, behalve statistische 'consultancy' van PL voor de firma (Merck), producent van naftidrofuryl

1. Goldsmith DR, Wellington K. Naftidrofuryl: a review of its use in the treatment of intermittent claudication. *Drugs Aging* 2005;22:967-77.
2. Bruyninckx R. Voorspellen claudicatioklachten perifeer vaatlijden? *Minerva* 2006;5(10):159-61.
3. D'Hooge D, Lehert P, Clement DL. Naftidrofuryl in quality of life (NIQOL). A Belgian Study. *Int Ang* 2001;20:288-94.
4. Boccalon H, Lehert P, Comte S. Claudication intermittente et qualité de vie. Validation des qualités psychométriques de la version française du questionnaire CLAU-S. *J Mal Vasc* 2000;25:98-107.
5. Martindale. *The Complete Drug Reference*. 35th edition. London, Pharmaceutical Press, 2007.

6. Hankey CJ, Norman PE, Eikelboom JW. Medical treatment of peripheral arterial disease. *JAMA* 2006;295:547-53.
7. Lemiengre M. Atorvastatine bij claudicatio intermittens. *Minerva* 2004;3(9):150-1.
8. Chevalier P. Aspirine of aspirine én anticoagulans bij perifeer arterieel vaatlijden? *Minerva* 2008;7(1):6-7.
9. Chevalier P. Clopidogrel plus aspirine versus aspirine alleen in cardiovasculaire preventie? *Minerva* 2006;5(5):76-9.

Claudicatio intermittens en perifere arteriële vaatziekte

De symptomen van claudicatio intermittens zijn goed gedefinieerd (pijn, krampen of gevoel van vermoeidheid in de spieren van het aangetaste been, opkomend bij wandelen en verdwijnend na rust). Geen enkel inspanningsgebonden pijntype is echter voldoende gevoelig of specifiek om een perifere arteriële vaatziekte te bevestigen of uit te sluiten. Heel wat patiënten met perifere arteriële vaatziekte worden niet gediagnosticeerd omwille van de afwezigheid van 'klassieke' klachten van claudicatio².

Methodologische beschouwingen

Deze meta-analyse is uitgevoerd met individuele gegevens. Deze aanpak laat toe om de per protocol analyse van enkele originele studies te corrigeren. Met de beschikbare individuele gegevens wordt opnieuw een intention to treat analyse uitgevoerd. Zo is het mogelijk de heterogeniteit te evalueren en vormt deze niet langer een beperking. De auteurs zorgden voor een goede kwaliteit van de zoektocht in de literatuur: geen taalrestrictie en het opsporen van publicatiebias waarvoor een funnel plot weinig relevant was (klein aantal studies) maar waar geen enkele andere bron op mogelijke publicatiebias wees. De methodologische beoordeling van de studies gebeurde op basis van de Jadad-criteria, maar ook op basis van enkele bijkomende criteria (minstens dertig deelnemers, studieduur \geq drie maanden). In hun conclusie spreken de auteurs nochtans over een effectiviteit na zes maanden. De auteurs gebruikten eveneens technieken, geschikt voor het imputeren van ontbrekende gegevens. Voor de primaire uitkomstmaat gebruikten ze een **geometrisch gemiddelde** in plaats van een **rekendkundig gemiddelde**, omdat deze techniek de centrale tendens correcter weerspiegelt.

Analyse van de resultaten

De resultaten van deze meta-analyse gaan dus niet over perifere arteriële vaatziekte, maar wel over het symptoom claudicatio intermittens. De vastgestelde verbetering met naftidrofuryl was onafhankelijk van de beginwaarde. De drempel voor respons werd vastgelegd op 50% verbetering. Voor een initiële waarde van 200 meter (gemiddelde van de initiële waarden) komt dit neer op een verbetering met 100 meter. Voor enkele auteurs betekent dit een significante verbetering in het behoud van de noodzakelijke activiteiten van het dagelijkse leven³. Een verbetering van 50% voor personen met een initieel lagere wandelafstand is echter niet noodzakelijk relevant. Andere auteurs heb-

ben ook vastgesteld dat bij personen met claudicatio de achteruitgang van levenskwaliteit weinig gecorreleerd was met de vermindering van de wandelperimeter, gemeten op een rollend tapijt. Ze wijzen op de noodzakelijkheid om de levenskwaliteit even goed te evalueren als de pijnvrije wandelafstand⁴. Het is ook nog de vraag of de resultaten geëxtrapoleerd kunnen worden naar oudere personen: de gemiddelde leeftijd van de geïncludeerde personen in deze studies was 62,8 jaar; op deze leeftijd is de incidentie van claudicatio intermittens véél kleiner dan op 70 en zeker na 80 jaar (personen die respectievelijk dikwijls of volledig, op één uitzondering na, werden uitgesloten uit de studies). In de studies wordt weinig rekening gehouden met de initiële risicofactoren, in het bijzonder met roken en sedentaire levensstijl. Verandering van deze twee risicofactoren kan ook hebben bijgedragen (cumulatief of synergisch) tot de resultaten. We mogen ook de relatieve verbetering van 21% in de placebogroep niet vergeten. Dit resultaat kan eventueel geïnterpreteerd worden in het kader van de co-interventies. De auteurs beloven andere analyses om de impact van covariabelen op de initiële wandelafstand te evalueren.

De ongewenste effecten worden karig beschreven: mineure maagsymptomen (zoals oesofagitis, diarree). Andere ongewenste effecten van naftidrofuryl zijn nochtans bekend: occasioneel huidruptie, zeldzaam hepatitis of leverinsufficiëntie, convulsies en verstoring van het hartritme in geval van overdosering⁵.

Voor de praktijk

Zoals we eerder besloten in Minerva, is het primordiaal om bij perifere arteriële vaatziekte de cardiovasculaire risicofactoren zoals roken, hypertensie, diabetes en dyslipidemie aan te pakken². Twee niet-medicamenteuze interventies hebben hun nut bewezen bij patiënten met perifere arteriële vaatziekte: fysieke oefening en rookstop⁶. Een behandeling met statines zou een kleine verbetering kunnen geven van de pijnvrije wandelafstand maar de klinische relevantie van dit voordeel is twijfelachtig⁷. De associatie van warfarine met aspirine biedt geen voordelen⁸. De globale cardiovasculaire winst bij patiënten met (onder andere) een perifere arteriële vaatziekte, maar vooral met een toegenomen cardiovasculair risico, is daarentegen aangetoond voor statines of anti-aggregantia, in hoofdzaak aspirine, misschien ook clopidogrel (methodologische bias in de CAPRIE-studie⁹). In vergelijking met al deze gegevens lijkt een symptomatisch voordeel van naftidrofuryl op perifere arteriële vaatziekte met claudicatio intermittens klinisch weinig relevant en is er geen bewijs van winst op het vlak van levenskwaliteit.

● Besluit Minerva

Deze systematische review wijst op het belang om perifere arteriële vaatziekte goed te diagnosticeren. Verder toont deze publicatie aan dat naftidrofuryl bij patiënten met claudicatio intermittens een gunstig effect heeft op de pijnvrije wandelafstand op een rollend tapijt. Er werd niet gezocht naar winst bij 70-plussers (dikwijls uitgesloten in deze studies), noch naar enig voordeel op het gebied van cardiovasculaire gebeurtenissen en levenskwaliteit. De aanpak van cardiovasculaire risicofactoren blijft essentieel. Specifiek voor de behandeling van perifere arteriële vaatziekte is de aanmoediging van fysieke activiteiten en rookstop zeer belangrijk.



Productnamen

Naftidrofuryl: Praxilene®, pentoxyfylline: Torental®, buflomedil: Lofty!®