

Buflomedil voor cardiovasculaire preventie bij vaatlijden?

- **Klinische vraag** Vermindert een langdurige behandeling met oraal buflomedil het aantal cardiovasculaire accidenten bij patiënten met claudicatio intermittens?
- **Achtergrond** Obstructief perifeer arterieel vaatlijden is een atherosclerotische aandoening die vaak samengaat met andere arteriële letsels en bijgevolg ook met cardiovasculaire accidenten. Buflomedil is geïndiceerd voor de behandeling van vaatlijden. Heeft buflomedil, naast verbetering van perifeer vaatlijden, ook een preventief effect op andere cardiovasculaire accidenten?

Analyse

P. Chevalier

Referentie

Limbs International Medicinal Buflomedil (LIMB) Study Group, Leizorovicz A, Becker F. Oral buflomedil in the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral arterial obstructive disease: a randomized, placebo-controlled, 4-year study. *Circulation* 2008;117:816-22.

Bestudeerde populatie

- inclusie van 2078 patiënten ouder dan veertig jaar met aangetoond obstructief perifeer vaatlijden, claudicatio intermittens (stadium II van de Fontaine-classificatie) en enkelarmindex tussen 0,31 en 0,80 (inbegrepen); gemiddelde leeftijd 61 jaar, 80% mannen, 55% rokers (+16% ex-rokers), met vaak andere risicofactoren of cardiovasculaire aandoeningen
- exclusiecriteria: o.a. Fontainestadium \geq III, stenose of occlusie van de art. iliaca of femoralis, occlusie door embolie, ziekte van Buerger, niet-atherosclerotische arteriopathie van de onderste ledematen, versturende factoren die kunnen interfereren met de evaluatie van de eindpunten (bv. ernstig restletsel van CVA), myocardinfarct of CVA in de 45 voorafgaande dagen; (endo)vasculaire chirurgie in de 45 voorafgaande dagen of gepland; trombofilie.

Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter (123), internationale studie (vooral Frankrijk, Tsjechië, Hongarije, Rusland); inclusie vanaf 2000 tot 2002
- interventie: buflomedil 2 x 300 mg per dag (150 mg indien creatinineklaring $<$ 40 ml/min) (n=1043) versus placebo (n=1035)
- aspirine (of anticoagulans) aanbevolen aan alle patiënten; perifere vasodilatoren uitgesloten
- gemiddelde behandelingsduur: 33 maanden (van minimum 24 maanden tot vier jaar na randomisatie).

Uitkomstmeting

- primaire samengestelde uitkomstmaat: cardiovasculair accident met inbegrip van cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal CVA, symptomatische verslechtering van perifeer vaatlijden, amputatie van een been
- secundaire uitkomstmaten: de verschillende elementen van het primaire samengestelde eindpunt, dood door eender welke oorzaak, alle cardiovasculaire accidenten, pijnvrije en maximale wandelafstand, enkelarmindex, kwaliteit van leven
- veiligheid: ongewenste effecten met specifieke aandacht voor myoclonische aanvallen en convulsies
- analyse volgens **intention to treat**.

Resultaten

- 21,3% van de patiënten zet de behandeling stop (weinig verschil tussen beide groepen)
- primaire uitkomstmaat: 9,1% met buflomedil versus 12,4% met placebo (HR 0,742; 95% BI van 0,603 tot 0,915; p=0,0163 en p=0,005 na correctie)
- secundaire uitkomstmaten: gunstig, maar statistisch niet-significant effect voor elk van de afzonderlijke elementen van de primaire uitkomstmaat (met inbegrip van symptomatische verslechtering van vaatlijden) en voor globale mortaliteit
- enkelarmindex: + 9,2% met buflomedil versus -3,6% met placebo; p<0,001 voor het verschil
- pijnvrije en maximale wandelafstand: significant verbeterd met buflomedil (p<0,001)
- tolerantie voor de behandeling: geen verschil tussen beide onderzoeksgroepen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het gebruik van buflomedil gedurende drie jaar in vergelijking met placebo het aantal cardiovasculaire accidenten reduceert met 26%; in het samengestelde eindpunt is het vooral de vermindering van symptomatische verslechtering van vaatlijden die meest bijdraagt tot dit effect. Zij raden aan om bij patiënten met perifeer vaatlijden en claudicatio intermittens, te overwegen om buflomedil toe te voegen aan de anti-aggregerende behandeling.

Financiering: Firma Cephalon, Frankrijk

Belangenvermenging: één lid van de stuurgroep is werknemer bij Cephalon; de voorzitter en de ondervoorzitter van de stuurgroep, die terzelfdertijd ook voorzitter en ondervoorzitter waren van het redactiecomité, kregen vergoedingen van Cephalon voor 'consultancy'.

Productnamen

buflomedil: Lofty!®
naftidrofuryl: Praxilene®

1. Bruyninckx R. Voorspellen claudicatioklachten perifeer vaatlijden? *Minerva* 2006;5(10):159-61.
2. Chevalier P. Samengestelde eindpunten: hoe klinisch interpreteren? *Minerva* 2009;8(4):56.
3. de Backer TL, Bogaert M, Vander Stichele R. Buflomedil for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 2.

4. Aronson JK. Buflomedil. In: *Meyler's Side Effects of Drugs*. 15th Edition, 2006.
5. de Backer TL, Vander Stichele R, Lehert P, Van Bortel L. Naftidrofuryl for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 2.
6. Chevalier P. Naftidrofuryl voor claudicatio intermittens. *Minerva* 2008; 7(8):124-5.

Methodologische beschouwingen

Het protocol van deze studie is correct opgezet, alhoewel we niet zeker weten of de eindpunten wel degelijk vooraf zijn vastgelegd. Het verloop van de studie is overigens niet erg transparant wat betreft de onderzoekers, de deelnemende centra en het aantal patiënten per centrum. Het is merkwaardig dat deze studie gepubliceerd wordt negen jaar na het begin van de randomisatie. Het heeft ongetwijfeld lang geduurd vooraleer de (gunstige) resultaten te voorschijn kwamen.

Om een power van 90% te bereiken, schatten de auteurs voor de steekproefberekening de incidentie van cardiovasculaire accidenten op 20 tot 24% over drie jaar. In de loop van de studie was de incidentie in de placebogroep niet hoger dan 11%. Toch werd de vastgelegde 25% risicoreductie bereikt (om precies te zijn 26%). Alle cardiovasculaire gebeurtenissen werden door een onafhankelijk comité beoordeeld. De auteurs corrigeerden hun resultaten voor verschillende variabelen, nl. leeftijd, geslacht, creatinineklaring, enkelarmindex, eerder myocardinfaarct, eerder CVA, diabetes.

Interpretatie van de resultaten

Claudicatio intermittens wordt aanzien als een essentieel symptoom van perifere arterieel vaatlijden, maar veel patiënten met perifere vaatlijden worden niet als dusdanig gediagnosticeerd wegens het ontbreken van de 'klassieke' claudicatioklachten¹. De resultaten van deze studie gelden voor patiënten met perifere vaatlijden én met claudicatio intermittens en met bevestigde vaatletsels.

Op basis van een samengesteld eindpunt wordt een globaal resultaat berekend. Op het niveau van alle afzonderlijke elementen van het samengestelde eindpunt is er echter geen enkel resultaat statistisch significant, zelfs niet voor verergering van de symptomen van perifere vaatlijden (zoals de auteurs suggereren). In Minerva gaven we reeds aan dat de evaluatie van het effect aan de hand van een samengesteld eindpunt niet mag geëxtrapoleerd worden naar alle afzonderlijke elementen, indien voor deze laatste geen significante effecten zijn aangetoond². We moeten dus besluiten dat deze studie onvoldoende power heeft en dat er geen reëel effect is aangetoond. Alleen voor wandelafstand en enkelarmindex is het effect gunstig en statistisch significant. Het gaat hier echter over intermediaire uitkomstmaten en niet over cardiovasculaire gebeurtenissen.

Ook in hun discussie bevestigen de auteurs nogmaals dat buflomedil een gunstig effect had op alle elementen van het samengestelde eindpunt, behalve voor niet-fataal myocardinfaarct en CVA en vooral dat de cardiovasculaire mortaliteit

daalde met 30%. Dit is zeer kort door de bocht, omdat zelfs deze gunstige resultaten de drempel van de statische significantie niet haalden. Dit zou erop kunnen wijzen dat men zwaar heeft ingezet op deze studie.

Uit de beschrijving van de co-behandelingen kunnen we afleiden dat de onderhoudsbehandeling verre van optimaal was bij deze populatie (o.a. statines). De auteurs wijten dit aan de tijdsperiode waarin de studie plaatsvond, maar melden tegelijk dat de co-behandelingen een grotere invloed hadden op de daling van de globale incidentie van gebeurtenissen dan voorzien.

Resultaten in perspectief

In een vroegere meta-analyse van de Cochrane Collaboration waren 2 RCT's opgenomen met in het totaal 127 deelnemers³. Deze studies toonden een voordeel aan van buflomedil in vergelijking met placebo op het vlak van pijnvrije en maximale wandelafstand. De betrouwbaarheidsintervallen waren echter zeer ruim, bv. voor de maximale wandelafstand bedroeg het gewogen gemiddelde verschil 80,7 m in de ene en 171,4 m in de andere studie, maar met resp. 95% betrouwbaarheidsintervallen van 9,4 tot 152 m en van 51,3 tot 291,5 m. De auteurs van deze meta-analyse wijzen op de zwakke onderbouwing voor het gebruik van buflomedil, op de exclusie van de meeste studies (4/6) omwille van hun geringe methodologische kwaliteit en op het bestaan van publicatiebias (vier andere studies zonder duidelijk besluit werden niet gepubliceerd). Zij benadrukken ook de toxiciteit van buflomedil die bij een dosis van meer dan zes gram fataal kan zijn (convulsies, hartgeleidingsstoornissen, hartstilstand⁴). Chronische overdosering kan convulsies veroorzaken⁴. Nier- of leverinsufficiëntie verhogen dit risico. Een andere Cochrane review over naftidrofuryl toonde een winst aan op het vlak van pijnvrije wandelafstand op een rollend tapijt⁵. Zoals we in Minerva reeds vermeldden, werd hier niet gezocht naar de winst op het vlak van cardiovasculaire gebeurtenissen of van kwaliteit van leven⁶.

Voor de praktijk

Deze studie die het effect evalueert van buflomedil op cardiovasculaire gebeurtenissen, includeerde veel meer deelnemers dan vorige studies. Toch krijgt de clinicus onvoldoende argumenten om de resultaten te integreren in zijn beleid.

De aanpak van cardiovasculaire risicofactoren zoals tabak, hypertensie, diabetes en dyslipidemie blijven samen met gezonder eten en meer bewegen essentieel voor de preventie van cardiovasculaire aandoeningen.

● Besluit Minerva

Deze studie waarbij buflomedil gedurende twee tot vier jaar toegediend wordt aan patiënten met symptomatisch perifere vaatlijden (met claudicatio intermittens) toont een winst aan voor de primaire samengestelde uitkomstmaat. Een gedetailleerde analyse wijst echter op de afwezigheid van een werkelijke klinische winst op het vlak van preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen. Bij overdosering is het geneesmiddel mogelijk toxisch.