

# Wat is de werkzaamheid en veiligheid van prucalopride voor de behandeling van chronische obstipatie bij mannen?

## Referentie

Yiannakou Y, Piessevaux H, Bouchoucha M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of prucalopride in men with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2015;110:741-8.

## Duiding

Raf Bisschops, Universitaire Ziekenhuizen Leuven, KU Leuven, Dienst maag-, darm- en leverziekten

## Klinische vraag

Wat is bij mannen ouder dan 18 jaar met chronische obstipatie volgens de Rome III-criteria het effect van drie maanden behandeling met prucalopride versus placebo op het aantal spontane ontlastingen?

## Achtergrond

Chronische obstipatie is een vaak voorkomend gezondheidsprobleem met een geschatte prevalentie van ongeveer 14% (1). In vele gevallen heeft ze ook een belangrijke impact op de levenskwaliteit (2). Ondanks een optimale behandeling met klassieke laxeer middelen (3,4) blijven sommige patiënten klachten vertonen (5). Prucalopride, een 5-HT<sub>4</sub>-serotoninereceptoragonist die de intestinale motiliteit stimuleert, zou voor deze patiënten een oplossing kunnen bieden. Vier dubbelblinde RCT's (6-9) konden een significante verbetering in stoelgangsfrequentie met prucalopride versus placebo aantonen. Omdat mannen slechts 10% van de studiepopulatie uitmaakten, weten we niet of dit effect veralgemeend kan worden.

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- 374 mannen ouder dan 18 jaar (gemiddelde leeftijd 58,5 (SD 16,91) jaar) met chronische obstipatie volgens de **Rome III-criteria** sedert gemiddeld 9,2 (SD 11,63) jaar; 9,7% en 28% had respectievelijk geen en gemiddeld geen tot één spontane ontlasting per week
- exclusiecriteria: medicatie geïnduceerde obstipatie, secundaire obstipatie (metabool, endocrien, neurologisch, organische aandoeningen van het colon), voorgeschiedenis van colonheelkunde, voorgeschiedenis van kanker, hart- en vaatziekten, lever- en longaandoeningen, endocriene, neurologische, metabole of psychiatrische ziekten, voorafgaand gebruik van prucalopride.

### Onderzoeksopzet

Multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie

- **stratificatie** op basis van land (66 centra in België, Bulgarije, Tsjechië, Denemarken, Frankrijk, Duitsland, Nederland, Polen, Roemenië, Verenigd Koninkrijk) en aantal volledige ontlastingen per week (0 of >0) tijdens een run-in-fase van 2 tot 4 weken
- twee studiegroepen: placebo (n=186) versus prucalopride (n=184) (in te nemen vóór het ontbijt; 1x 2 mg/d voor mannen < 65 jaar of 1x1 mg/d voor mannen ≥ 65 jaar met eventuele verhoging naar 1x2 mg/d bij onvoldoende respons (<3 spontane ontlastingen na 2 tot 4 weken)
- gebruik van prokinetica, cholinesterase-inhibitoren, anticholinergica en laxativa niet toegestaan met uitzondering van bisacodyl als redmedicatie indien er geen ontlasting na drie opeenvolgende dagen plaatsvond

- patiënten vulden een dagboek in met frequentie van ontlasting, consistentie van stoelgang, mate van persen tijdens ontlasting (niet, mild, matig, ernstig, zeer ernstig), gevoel van volledige evacuatie na ontlasting (wel of niet), gebruik van bisacodyl
- follow-up in het studiecentrum na 2,4,8 en 12 weken behandeling.

### **Uitkomstmeting**

- primaire uitkomstmaten: percentage patiënten met een gemiddelde van  $\geq 3$  spontane ontlastingen per week (gedefinieerd als “responder”) tijdens de 12 weken behandeling
- secundaire uitkomstmaten: consistentie van stoelgang, mate van persen tijdens ontlasting, gebruik van bisacodyl, globale inschatting van de patiënt wat betreft de ernst van de obstipatie op een 5 punten-schaal, **Patient Assessment of Constipation – Symptoms (PAC-SYM)** en **Patient Assessment of Constipation – Quality of Life (PAC-QOL)-vragenlijst**, behandelingsgebonden ongewenste effecten
- **modified-intention-to-treat-analyse** (minstens één studiemedicatie en geen inbreuk op “richtlijnen van Good Clinical Practice” (10))

### **Resultaten**

- studie-uitval was 15% in beide groepen; 12 patiënten werden niet opgenomen in de analyse wegens inbreuk op Good Clinical Practice in één centrum
- tijdens de 12 weken behandeling had 37,9% in de prucalopride- versus 17,7% in de placebogroep gemiddeld  $\geq 3$  spontane ontlastingen per week ( $p < 0,0001$  voor het verschil); het verschil was tevens statistisch significant in de weken 1-4, 5-8 en 9-12 alsook voor de subgroepanalyses per land en naargelang 0 versus  $> 0$  ontlastingen per week tijdens de run-in-fase
- gedurende de hele studieperiode vonden in de prucalopride- versus de placebogroep statistisch significant minder patiënten hun obstipatie ernstig tot zeer ernstig (22% versus 30%;  $p < 0,05$  voor het verschil) en hadden de patiënten minder nood aan bisacodyl als redmedicatie (gemiddeld 0,6 (SD 1,56) versus 1 (SD 1,76) per week)
- voor de PAC-SYM-score ( $p = 0,0623$ ) was er geen en voor de PAC-QOL-score ( $p = 0,0158$ ) was er wel een statistisch significante verbetering ten voordele van de prucalopridegroep
- er was geen statistisch significant verschil in aantal therapiegebonden ongewenste effecten (42,4% met prucalopride versus 34,4% met placebo; RR=1,23 met 95% BI van 0,95 tot 1,60) en evenmin in medicatiestop wegens ongewenste effecten (3,3% versus 3,8%); 20% in de prucalopride- versus 14% in de placebogroep had gastro-intestinale klachten en 9% versus 4% klaagde van hoofdpijn.

### **Besluit van de auteurs**

De auteurs besluiten dat prucalopride werkzaam is als behandeling voor chronische obstipatie bij mannen. Er is een gunstig veiligheidsprofiel en de medicatie wordt goed verdragen.

### **Financiering van de studie**

Shire-Movetis nv financierde de studie.

### **Belangenconflicten van de auteurs**

3 van de 11 auteurs vermelden financiële steun voor onderzoek, reisbeurzen of sprekersvergoedingen; 3 auteurs zijn of waren werknemers en/of aandeelhouders van Shire.

## Bespreking

### Methodologische beschouwingen

De selectie van patiënten in deze studie gebeurde op basis van de gevalideerde ROME III-criteria voor chronische obstipatie. Belangrijk is dat hierbij de focus op stoelgangsfrequentie ligt en niet alleen op subjectieve klachten zoals “moeilijke defecatie” en “harde stoelgang”. Het ware wel correcter geweest mochten de onderzoekers ook “therapieresistentie” als inclusiecriteria voor deze studie opgenomen hebben. De randomisatie in deze studie verliep op een correcte en geblindeerde manier. Door stratificatie op basis van aantal spontane ontlastingen per week (0 en >0) kon men de groepen vergelijkbaar maken op vlak van ernst van obstipatie en kon men daarnaast ook subgroepanalyses uitvoeren. Het is niet duidelijk beschreven hoe de blinding van patiënten en onderzoekers gebeurde. De keuze van de primaire uitkomstmaat alsook de powerberekening zijn gebaseerd op het resultaat van eerdere studies (6-9). Hierbij zetten de onderzoekers tussen placebo en prucalopride een verschil van 14% in aantal patiënten met  $\geq 3$  spontane ontlastingen per week voorop maar ze argumenteren onvoldoende waarom dit effect klinisch relevant zou zijn. Het gebruik van elektronische dagboeken om spontane ontlastingen door patiënten te laten rapporteren is eenvoudig maar sluit **rapporteringsbias** niet volledig uit. De dichotomisatie in responders (gedefinieerd als  $\geq 3$  spontane ontlastingen per week) en niet-responders maakt de interpretatie van de resultaten wel eenvoudiger. De secundaire eindpunten zijn afgeleid uit hetzelfde elektronische dagboek maar zijn meer vatbaar voor subjectieve rapportering. De onderzoekers maken daarnaast ook gebruik van enkele gevalideerde scorelijsten om de ernst van de symptomen en de invloed ervan op de levenskwaliteit te evalueren. Het feit dat twaalf patiënten wegens ernstige inbreuken op de Good Clinical Practice (GCP)-richtlijnen (10) in één studiecentrum zijn uitgesloten, wijst op een goede monitoring maar de reden waarom dit gebeurde, blijft vaag.

### Interpretatie van de resultaten

Deze studie toont aan dat prucalopride de stoelgangsfrequentie doet toenemen bij mannen met chronische obstipatie. Over een periode van 3 maanden was het percentage mannen met minstens 3 spontane ontlastingen per week statistisch significant 20% hoger met prucalopride dan met placebo. Op basis van subgroepanalyses bleek deze winst consistent tijdens de volledige studieperiode van 3 maanden en onafhankelijk van de initiële ernst van de obstipatie. Het resultaat komt bovendien overeen met dat van eerdere studies, hoofdzakelijk uitgevoerd bij vrouwen, waar men een effect zag tussen 10 en 20% (6-9). In hoeverre dit resultaat ook klinisch relevant is, wordt niet verder besproken. Voor dergelijke chronische aandoening is een follow-up van drie maanden alleszins zeer beperkt en opmerkelijk is ook dat na de interventie toch nog 40% van de prucalopridegroep bijkomende nood had aan bisacodyl.

Tot slot moet ook vermeld worden dat de vele exclusiecriteria ervoor zorgen dat het hier gaat om een sterk geselecteerde groep patiënten van wie we bovendien niet goed weten welke maatregelen en medicatie ze reeds namen vóór de start van de studie. We weten enkel dat 56,2% van de placebogroep en 67,6% van de prucalopridegroep de obstipatie als ernstig tot zeer ernstig beschreef en dat ongeveer 30%  $\leq 1$  spontane ontlasting per week had.

### Ongewenste effecten

Er waren geen statistisch significante verschillen in ongewenste effecten tussen placebo en prucalopride. Prucalopride gaf in absolute waarde wel meer diarree, nausea en hoofdpijn. Een verlenging van het QT-interval en een toename in de frequentie van ernstige ritmestoornissen kon met deze studie niet aangetoond worden. De uitsluiting van een grote groep patiënten met co-morbiditeit en dus vermoedelijk ook polyfarmacie verplicht tot grote voorzichtigheid bij een eventuele behandeling buiten deze studiegroep.

## Besluit van Minerva

Deze multicenter, dubbelblinde, placebogecontroleerde gerandomiseerde studie toont aan dat prucalopride aan een dosis van 1-2 mg per dag de stoelgangsfrequentie na 3 maanden statistisch significant verbetert bij een geselecteerde groep mannen met ernstige chronische obstipatie. De

klinische relevantie en de duurzaamheid van dit effect is echter nog onduidelijk. Ook wat betreft de veiligheid is nog onderzoek op lange termijn noodzakelijk.

## Voor de praktijk

Voor de behandeling van chronische obstipatie worden dieetmaatregelen zoals meer vezels en meer vloeistoffen alsook meer fysieke activiteit, een regelmatig stoelgangspatroon (bijvoorbeeld elke ochtend na het ontbijt) en het vermijden of verminderen van obstipatie-inducerende geneesmiddelen aanbevolen (3,4). Als na twee weken niet-medicamenteuze therapie verbetering van de klachten uitblijft of de patiënt veel hinder van de klachten ervaart, kunnen laxeremiddelen overwogen worden (4). In de eerste plaats kiest men voor laxeremiddelen die het volume van de ontlasting verhogen (zoals lactulose en macrogol), eventueel gevolgd door contactlaxativa zoals picosulfaat en bisacodyl (alleen voor kortdurend gebruik) of rectale medicatie (bisacodyl of natriumfosfaat) (3,4). Daarnaast kan biofeedbacktraining nuttig zijn bij problemen met het ontlastingsproces (3).

Voor vrouwen met chronische obstipatie die refractair is aan een behandeling met minstens twee laxeremiddelen uit twee verschillende klassen aan de hoogst getolereerde dosis kan prucalopride als tweedelijnsbehandeling geopteerd worden (11). De hoger beschreven studie toont aan dat bij mannen met ernstige obstipatie een gelijkaardig effect als bij vrouwen verwacht kan worden. Het klinisch voordeel moet steeds worden afgewogen ten opzichte van eventuele ongewenste effecten en financiële repercussies. Prucalopride is immers duur en wordt bovendien niet terugbetaald. Verder onderzoek naar ongewenste effecten is bovendien noodzakelijk.

### Productnamen

Prucalopride = Resolor®

### Referenties

1. Suares NC, Ford AC. Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1582-91; quiz 1581, 1592.
2. Belsey J, Greenfield S, Candy D, Geraint M. Systematic review: impact of constipation on quality of life in adults and children. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:938-49.
3. Obstipatie bij de volwassene. Duodecim Medical Publications. Laatste update: 24/06/2013. Laatste review: 05/04/2016.
4. Diemel JM, Van den Hurk AP, Muris JW, et al. NHG-Standaard Obstipatie. *Huisarts Wet* 2010;53:484-98.
5. Johanson JF, Kralstein J. Chronic constipation: a survey of the patient perspective. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:599-608.
6. Tack J, van Outryve M, Beyens G, et al. Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives. *Gut* 2009;58:357-65. Erratum in: *Gut* 2012;61:1298.
7. Camilleri M, Kerstens R, Rykx A, Vandeplassche L. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. *N Engl J Med* 2008;358:2344-54.
8. Quigley EM, Vandeplassche L, Kerstens R, Ausma J. Clinical trial: the efficacy, impact on quality of life, and safety and tolerability of prucalopride in severe chronic constipation - a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:315-28.
9. Ke M, Zou D, Yuan Y, et al. Prucalopride in the treatment of chronic constipation in patients from the Asia-Pacific region: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:999-e541.
10. ICH harmonised tripartite guideline. Guideline for good clinical practice E6(R1), 1996. URL: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6\\_R1\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf) (website geconsulteerd op 21 september 2016).
11. Prucalopride for the treatment of chronic constipation in women. NICE technology appraisal guidance [TA211]. NICE, 2010.