

# 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