



Utrecht, 12 september 2015

NHG-Standpunt Linaclotide bij behandeling van prikkelbaredarmsyndroom

J.S. Burgers, J.W.M. Muris, M.Y. Berger, H.E. van der Horst, A.O. Quartero, N.J. de Wit, M.M. Verduijn, H. Woutersen-Koch

Kernboodschappen

- Linaclotide is een nieuw geneesmiddel dat geregistreerd is voor de behandeling van volwassenen met matig tot ernstige prikkelbaredarmsyndroom met obstipatie (PDS-C).
- De werkzaamheid van linaclotide is aangetoond in twee Noord-Amerikaanse registratieonderzoeken, waarin linaclotide vergeleken is met placebo. Er is echter geen vergelijkend onderzoek beschikbaar naar de klinisch relevante effectiviteit en veiligheid van linaclotide bij patiënten met PDS-C ten opzichte van de in Nederland gebruikelijke eerstelijnszorg.
- De huisarts kan, samen met de patiënt, overwegen om de patiënt te verwijzen naar de maag-darm-leverarts (MDL-arts) voor advies over een eventuele proefbehandeling met linaclotide, volgens protocol uit te voeren door de MDL-arts, bij langer dan een jaar aanhoudende hinderlijke klachten van PDS-C en onvoldoende effect van de behandelingen geadviseerd in de NHG-Standaard Prikkelbaredarmsyndroom (PDS).
- Op basis van de resultaten van de registratieonderzoeken zou circa 20% van deze patiënten mogelijk baat kunnen hebben bij een proefbehandeling met linaclotide. De kans op diarree is eveneens circa 20%.
- De huisarts bespreekt de voor- en nadelen van de proefbehandeling met de patiënt voorafgaand aan de verwijzing.
- De aanbevelingen voor diagnostiek en behandeling in de NHG-Standaard Prikkelbaredarmsyndroom (PDS) blijven ongewijzigd van kracht.

Inleiding

Linaclotide is recent geregistreerd voor de symptomatische behandeling van volwassenen met matig tot ernstig prikkelbare darmsyndroom met obstipatie (PDS-C).¹ Het is een guanylaatcyclase-C-receptoragonist, die voor een afname van viscerale hypersensitiviteit, een toename van intestinaal vocht en een versnelde darmassage zorgt. Recent is het geneesmiddel besproken in het Geneesmiddelenbulletin waarbij geconcludeerd werd dat het middel geen bewezen voordelen heeft boven de reguliere behandeling van PDS-C.²

Effectiviteit

De werkzaamheid van linaclotide is onderzocht in twee placebogecontroleerde onderzoeken die plaatsvonden in de Verenigde Staten en Canada.^{3,4} Deze onderzoeken vormen de basis voor de registratie van het geneesmiddel en werden gefinancierd door de fabrikant.

In het eerste onderzoek werden 805 (van de 2340 gescreende) patiënten met PDS (volgens de aangepaste Rome II criteria) en obstipatie (vijf of minder defecaties per week waarvan twee

of minder tot een volledige evacuatie van het rectum leiden) geïncludeerd. Voorwaarde voor inclusie was tevens de aanwezigheid van dagelijkse buikpijn van gemiddeld 3 punten of meer op een schaal van 0 (geen pijn) tot 10 (ernstige pijn) gedurende 2 tot 3 weken voorafgaand aan de behandeling. In deze periode mochten geen laxantia zijn gebruikt.³ De geïncludeerde patiënten werden gerandomiseerd in twee groepen en kregen een 26 weken durende behandeling met linaclotide (experimentele groep) of placebo (controlegroep). Tijdens de behandeling mochten de deelnemers bisacodyl (volgens een vast protocol), pijnstillers en andere medicatie incidenteel gebruiken mits deze middelen geen obstipatie zouden kunnen veroorzaken. De effecten van de behandeling op de pijn en defecatie werden dagelijks (meermaals) gerapporteerd door de patiënt en vergeleken met de uitkomsten gedurende de twee weken voor de start van de behandeling (baseline). Primaire, enkelvoudige uitkomstmaten waren: 1) verbetering van ten minste 30% in het wekelijkse gemiddelde van de slechtste dagelijkse buikpijnscore, 2) drie of meer volledige defecaties per week waarbij tevens het aantal volledige defecaties per week met tenminste 1 moest zijn toegenomen. Het verschil werd gemeten gedurende de eerste 12 weken van de behandeling waarbij de verbetering ten opzichte van de baseline voor ten minste 9 van de 12 weken moest gelden. Van de 805 patiënten vielen er 206 (26%) patiënten uit (108 in de linaclotidegroep en 98 in de placebogroep). Na 12 weken behandeling had 39% (156/401) van de patiënten die met linaclotide waren behandeld een verbetering op de pijn uitkomstmaat gerapporteerd en 18% (72/401) een verbetering van de defecatie terwijl dit bij 20% (79/403) respectievelijk 5% (20/403) van de patiënten in de placebogroep het geval was (NNT = 5 resp. 7; $p < 0,0001$). Ook na 26 weken was er een significant verschil op deze uitkomstmaten (linaclotidegroep: 37% verbetering pijn en 15% verbetering defecatie; placebogroep: 17% resp. 4,5%; NNT 5 resp. 10, $p < 0,0001$). Over de mate van gebruik van bisacodyl en pijnstillers in de linaclotide- en placebogroepen werd niet gerapporteerd.

In het tweede onderzoek van vergelijkbare opzet werden 803 patiënten volgens vrijwel dezelfde criteria geïncludeerd en eveneens gerandomiseerd in een linaclotide- en placebogroep.⁴ Na 12 weken behandeling werden de patiënten in de linaclotidegroep gerandomiseerd in een groep met voortgezette behandeling met linaclotide en een placebogroep om mogelijke onttrekkingseffecten te bestuderen. De resultaten op de primaire uitkomstmaten gedurende de eerste 12 weken waren vergelijkbaar met die van het eerste onderzoek. De patiënten die na 12 weken behandeling met linaclotide een placebo kregen rapporteerden een significante verslechtering van de pijn in week 14-16 ($p < 0,05$) en van de defecatie in week 13-16 ($p < 0,001$).

De bevindingen van beide onderzoeken zijn nader geanalyseerd volgens de criteria en uitkomstmaten van de European Medicines Agency (EMA).⁵ Naast verlichting van buikpijn of abdominaal ongemak (op een schaal van 0 tot 10) werd ook gekeken naar de afname van de algemene klachten van PDS (op een 7-puntsschaal). De resultaten van deze analyse met de betrekking tot de significantie en grootte van effecten verschillen nauwelijks van die van de analyses in beide oorspronkelijke onderzoeken.

Veiligheid

In het eerste onderzoek viel 10% (41/402) en in het tweede onderzoek 8% (32/406) van de patiënten uit die met linaclotide werden behandeld vanwege bijwerkingen, in de placebogroep was dit 2,5% (10/403 resp. 10/397). In totaal rapporteerde 65% (263/402) resp. 56% (228/406) van de patiënten in de linaclotidegroepen en 57% (228/403) resp. 53% (210/397) van de patiënten in de placebogroepen ten minste één bijwerking ($p < 0,05$). Meest voorkomende bijwerking was diarree: 20% (79/402) resp. 19,5% (79/406) in de met linaclotide behandelde groepen en 2,5% (10/403) resp. 3,5% (14/397) in de placebogroepen ($p < 0,05$). De andere gerapporteerde bijwerkingen in beide groepen verschilden niet significant. Er werden geen ernstige bijwerkingen gemeld. De onderzochte patiëntengroepen zijn te klein om ernstige minder vaak voorkomende bijwerkingen aan te kunnen tonen. Eventuele bijwerkingen op langere termijn zijn niet bekend.

Toepassing in de huisartsenpraktijk

Bij de behandeling van patiënten met PDS volgens de NHG-Standaard Prikkelbaredarmsyndroom (PDS) ligt het accent op voorlichting en niet-medicamenteuze advisering. Behandeling van PDS met geneesmiddelen is slechts bij een gering percentage van de patiënten zinvol gebleken. De patiënten met PDS-C die in aanmerking zouden kunnen komen voor linaclotide, worden volgens de standaard behandeld met laxantia (bijvoorbeeld macrogol of psylliumvezels) en eventueel pijnstilling. Direct vergelijkend onderzoek tussen linaclotide en laxantia ontbreekt echter. Patiënten in de beschreven onderzoeken werden uitgesloten indien zij in de weken voorafgaand aan het onderzoek laxantia hadden gebruikt. Voorts ontbreekt er in de gepubliceerde onderzoeken informatie over het gelijktijdig gebruik van andere laxantia, pijnstillers en mebeverine als *rescue* medicatie. Hierdoor kan de toegevoegde waarde van linaclotide voor de patiënten met PDS-C die de huisarts consulteren, niet bepaald worden.

Toepassing in de tweede lijn

In het voorjaar van 2015 hebben vertegenwoordigers van de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL) en het NHG op initiatief van het Zorginstituut Nederland overleg gevoerd over de toepassing van linaclotide in Nederland. Gezien de onzekere effecten van linaclotide voor de eerstelijns populatie is de eventuele toepassing beperkt tot therapie-refractaire patiënten met PDS-C, nadat de geadviseerde behandelingen in de NHG-Standaard gedurende een jaar onvoldoende effect hebben gehad. Naar schatting gaat het om maximaal 5.000 patiënten per jaar. Bij wijze van experiment is afgesproken dat deze therapie-refractaire PDS-C patiënten in de tweede lijn in aanmerking kunnen komen voor een proefbehandeling met linaclotide volgens een indicatieprotocol dat door de NVMDL is opgesteld. Daarbij zullen de effecten van de behandeling systematisch worden geëvalueerd. Uitgaande van een *number needed to treat* (NNT) van 5 is de verwachting dat circa 20% van de patiënten kunnen reageren op een behandeling met linaclotide. De kans op diarree is eveneens circa 20%. De huisarts dient dit voorafgaand aan de verwijzing naar de tweede lijn met de patiënt te bespreken.

Conclusies en adviezen voor de praktijk

De resultaten van de registratieonderzoeken van linaclotide kunnen niet naar de Nederlandse huisartsenpraktijk worden geëxtrapoleerd. Bovendien is een publicatiebias niet uit te sluiten. Zolang vergelijkend onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van linaclotide bij patiënten met PDS-C ten opzichte van de in Nederland gebruikelijke zorg ontbreekt, wordt het voorschrijven van linaclotide in de Nederlandse huisartsenpraktijk ontraden. De aanbevelingen voor diagnostiek en behandeling in de NHG-Standaard Prikkelbaredarmsyndroom (PDS) blijven ongewijzigd van kracht. In de standaard wordt verwijzing naar de MDL-arts alleen aanbevolen in geval van onzekerheid over de juistheid van de diagnose PDS, niet voor het instellen van een therapie. De uitzondering hierop zal zijn dat de huisarts een verwijzing kan overwegen naar de MDL-arts voor een advies over een geprotocolleerde proefbehandeling met linaclotide, uit te voeren door de MDL-arts, bij patiënten die ondanks de adviezen en behandeling volgens de standaard na een jaar nog steeds matige tot ernstige prikkelbaredarmklachten met obstipatie (PDS-C) hebben. Systematische evaluatie van het effect van het indicatieprotocol op het aantal verwijzingen, bijvoorbeeld na een jaar, en vergelijkend, gerandomiseerd onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van linaclotide ten opzichte van laxantia zijn noodzakelijk voor een adequate plaatsbepaling.

Literatuur

1. Anoniem. Committee for Medicinal Products for Human Use. CMPH Assessment report Constella. International non-proprietary name: linaclotide. European Medicine Agency (EMA): London, 2012. Beschikbaar via: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002490/WC500135624.pdf.

2. Anoniem. Linaclotide. *Geneesmiddelenbulletin* 2014;49:20-22.
3. Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, Shiff SJ, Kurtz CB, Currie MG. Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1702-12.
4. Rao S, Lembo AJ, Shiff SJ, Lavins BJ, Currie MG, Jia XD, et al. A 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1714-24.
5. Quigley EMM, Tack J, Chey WD, Rao SS, Fortea J, Falques M. Randomised clinical trials: linaclotide phase 3 studies in IBS-C- a prespecified further analysis based on European Medicines Agency-specified endpoints. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:49-61.