

Naloxegol bij opioïdgeïnduceerde obstipatie

Kirsten Aben, Romy Koning

Obstipatie is een veelvoorkomende en vervelende bijwerking van opioïden. Orale osmotische en contactlaxantia hebben niet altijd voldoende effect. In de NHG-Standaard Obstipatie wordt geadviseerd om bij onvoldoende resultaat van deze middelen te starten met rectale laxantia. Orale middelen zijn echter prettiger in gebruik. Daarom gingen wij in deze CAT na of naloxegol een effectief en veilig oraal alternatief is voor volwassen patiënten met opioïdgeïnduceerde obstipatie in de huisartsenpraktijk.

Naloxegol is een relatief nieuw oraal laxans dat het obstiperende effect van opioïden antagoneert. Recente onderzoeken laten positieve resultaten zien van naloxegol bij opioïdgeïnduceerde obstipatie indien andere orale laxantia niet het gewenste effect hebben. Het beperkte aantal (kwalitatief goed) uitgevoerde onderzoeken over dit onderwerp vraagt echter een voorzichtige interpretatie van de effectiviteit en veiligheid van naloxegol.

HUIDIGE RICHTLIJNEN

Naloxegol is een oraal laxans dat door binding aan mu-opioïd-receptoren in het maag-darmkanaal de obstiperende werking van opioïden tegengaat, zonder het analgetische effect op het centrale zenuwstelsel te inhiberen.¹ In de tweede lijn wordt momenteel methylnaltrexon, een mu-opioïdreceptorantagonist met subcutane toedieningsweg, genoemd als alternatief als orale laxantia niet werken.³ Naloxegol kan hiervoor een patiëntvriendelijk alternatief zijn in de eerste lijn.

Voor de behandeling van opioïdgeïnduceerde obstipatie worden rectale laxantia aangeraden bij onvoldoende effect van orale laxantia.² De NHG-Standaard Obstipatie raadt het voorschrijven van opioïdreceptorantagonisten zoals naloxegol af wegens het ontbreken van kwalitatief goede onderzoeken en de beperkte plaats van de behandeling van opioïdgeïnduceerde obstipatie in de huisartsenpraktijk.² Wij denken echter dat het behandelen van dit type obstipatie relevant is voor huisartsen gezien de verschuiving van de tweedelijnszorg naar de huisartsenpraktijk en gezien de belangrijke rol van huisartsen in de palliatieve fase. De cochrane review die wordt geciteerd door de standaard analyseert het laxerende effect van verschillende mu-opioïdreceptorantagonisten, maar niet van naloxegol.³ Het *Farmacotherapeutisch Kompas* en de richtlijnen voor palliatieve zorg geven naloxegol daarentegen wel een (beperkte) plaats, namelijk om onderhoudsbehandeling met naloxegol te overwegen bij obstipatie die ondanks adequaat laxantiagebruik niet reageert op opioïdrotatie.^{1,4}

ZOEKSTRATEGIE

We zochten in PubMed en de Cochrane Library naar artikelen met MeSH- en vrije zoektermen die waren gerelateerd aan



Bij het voorschrijven van naloxegol is het van belang om de patiënt te blijven monitoren op defecatiepatroon en bijwerkingen.

Foto: Unsplash

opioïdgeïnduceerde obstipatie, opioïden en naloxegol [tabel]. De zoekstrategie leverde respectievelijk 62 en 64 artikelen op, waarvan we 27 artikelen op basis van het abstract geheel hebben gelezen. We vonden uiteindelijk 3 relevante meta-analyses die aansloten op de klinische vraag voor deze CAT.⁵⁻⁷ We bespreken hier de resultaten uit de meest recente meta-analyse van Vijayvargiya et al. aangezien in deze meta-analyse groten-deels dezelfde data zijn gebruikt als in de oudere meta-analyses van Nishie en Nee.⁵⁻⁷ Er waren geen artikelen beschikbaar die uitsluitend zijn gericht op de eerste lijn.

RESULTATEN

Vijayvargiya et al. voerden een meta-analyse uit waarin de effectiviteit en veiligheid van diverse perifeer werkende opioïd-

Tabel

De zoekstrategie is opgebouwd uit deze zoektermen. De zoektermen gerelateerd aan de uitkomst zijn weggelaten in de uiteindelijke zoekstrategie, omdat deze relevante artikelen excludeerden.

	MeSH-term[en]	Vrije term[en]
Patiënt/aandoening [P]	Constipation Opioid-induced constipation	Constipation
	Analgesics, Opioid Morphine	Opioid Morphine
Interventie [I]	Receptors, Opioid, mu	Peripheral μ -Opioid Receptor Antagonists Naloxegol Moxventig
Controlegroep [C]	Placebos	Placebo Placebos
Uitkomst [O]		

receptorantagonisten werden vergeleken.⁷ Bij alle geïncludeerde patiënten was er onvoldoende effect van orale laxantia, deze werden bij inclusie gestaakt. De gemiddelde leeftijd in de onderzoeken varieerde van 47,5 tot 53,6 jaar, met uitzondering van Tummala et al. die een onderzoekspopulatie van 65+ hadden.⁸⁻¹¹ Het overgrote deel van de onderzoeken includeerde alleen patiënten zonder onderliggende maligniteiten, behalve Webster et al. die patiënten met en zonder maligniteit includeerden (2,4% van het totale aantal patiënten geïncludeerd in de meta-analyse).

EFFECTIVITEIT

Bij 2057 van de geïncludeerde patiënten werd de effectiviteit van naloxegol geanalyseerd. Naloxegolgebruikers hadden significant meer defecaties per week dan de patiënten in de placebogroep, zowel bij een dosering van 12,5 mg (gemiddeld verschil 0,53; 95%-BI 0,26 tot 0,8) als bij een dosering van 25 mg (gemiddeld verschil 1,05; 95%-BI 0,78 tot 1,33). De tweede uitkomstmaat was het hebben van meer dan 3 spontane defecaties per week én een toename van 1 spontane defecatie per week ten opzichte van baseline.⁷ Voor zowel naloxegol 12,5 mg als voor 25 mg was er een significant verschil ten opzichte van placebo (respectievelijk OR 1,56; 95%-BI 1,18 tot 2,06 en OR 1,87; 95%-BI 1,42 tot 2,47). Er was geen significant verschil tussen de verschillende doseringen ($p = 0,36$).

BIJWERKINGEN

In totaal werd bij 2336 van de geïncludeerde patiënten gekeken naar het optreden van bijwerkingen. Er was geen significant verschil in ernstige bijwerkingen zoals cardiovasculaire toxiciteit, maagdarmporforaties en verminderde werking van opiaten tussen naloxegol en placebo (naloxegol 12,5 mg

OR 0,80 (95%-BI 0,46 tot 1,41) en naloxegol 25 mg OR 0,66 (95%-BI 0,39 tot 1,13)).⁷ Wel gaf behandeling met naloxegol 25 mg significant vaker niet-ernstige bijwerkingen dan placebo (OR 1,53; 95%-BI 1,19 tot 1,95), terwijl behandeling met naloxegol 12,5 mg niet meer bijwerkingen gaf dan placebo (OR 1,01; 95%-BI 0,79 tot 1,29). De meest gerapporteerde bijwerkingen waren misselijkheid, buikpijn en diarree.

KRITISCHE BESCHOUWING

De meta-analyse is van goede kwaliteit, waarbij de geïncludeerde onderzoeken zijn geëvalueerd met de Cochrane Collaboration risk of bias tool.¹² Verder zijn de geïncludeerde onderzoeken alle van methodologisch hoge kwaliteit en tezamen betreft het een grote groep patiënten. De analyse laat zien dat zowel een dosering van 12,5 mg als 25 mg effectief is, waarbij de gemiddelde toename van het aantal defecaties per week bij 25 mg naloxegol significant hoger was (1 defecatie per week) dan bij 12,5 mg (halve defecatie per week). Deze dosering geeft echter ook significant meer bijwerkingen. Dit sluit aan bij het advies om te starten met 25 mg en bij hinderlijke bijwerkingen deze dosering te halveren.¹

Er is onvoldoende informatie over de effectiviteit en veiligheid van naloxegol bij patiënten met onderliggende maligniteit, met bijbehorend verhoogd risico op maag-darmporforaties, aangezien zij grotendeels uit de klinische onderzoeken werden geëxcludeerd. Gezien het schaarse aantal klinische onderzoeken was verder een statistische analyse naar publicatiebias niet mogelijk, waardoor overschatting van het effect van naloxegol niet kan worden uitgesloten. Ten slotte is het overgrote deel van de gepubliceerde data over naloxegol verkregen uit 4 door de farmaceut gesponsorde onderzoeken.⁸⁻¹¹

CONCLUSIE EN AANBEVELING

Naloxegol is mogelijk een nuttig oraal medicijn voor de behandeling van opioïdgeïnduceerde obstipatie bij onvoldoende effect van reguliere orale laxantia. Omdat de onderzochte onderzoekspopulatie niet goed is te generaliseren naar onze huisartsenpopulatie moeten de positieve onderzoeksresultaten zorgvuldig worden geïnterpreteerd. Voor palliatieve patiënten is naloxegol nog onvoldoende onderzocht. Er is meer onafhankelijk onderzoek nodig om de effectiviteit en veiligheid van naloxegol te bevestigen, bij voorkeur in de eerste lijn met de focus op oudere patiënten en patiënten met maligniteiten (de meest relevante groep). Daarnaast is het zinvol het effect van naloxegol te vergelijken met het effect van rectale laxantia, naast de vergelijking met een placebogroep. De kosten van naloxegol zijn 2 keer hoger dan rectale laxantia: € 5,40 per dag voor naloxegol ten opzichte van € 1,22 tot € 2,44 per dag voor natriumlaurylsulfoacetaat/natriumcitraat/sorbitol (Microlax).^{1,13}

Bij het voorschrijven van naloxegol is het van belang om de patiënt te blijven monitoren op defecatiepatroon en bijwerkingen, de patiënt in te lichten over de minimale klinische ervaring van dit medicijn en eventueel een rectaal 'escape'-laxans mee te geven. ■

LITERATUUR

1. Farmacotherapeutisch Kompas. Naloxegol. www.farmacotherapeutischkompas.nl, geraadpleegd op 17 januari 2021.
2. NHG-werkgroep Obstipatie. NHG Standaard Obstipatie. Versie 1.0. Utrecht: NHG, 2010. richtlijnen.nhg.org, geraadpleegd op 17 januari 2021.
3. McNicol ED, Boyce D, Schumann R, Carr DB. Mu-opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;6:CD006332.
4. Graeff Ad, Krol RJA. Pallialine, richtlijn obstipatie. Versie 2.0. 2009. www.pallialine.nl/obstipatie, geraadpleegd op 17 januari 2021.
5. Nishie K, Yamamoto S, Yamaga T, Horigome N, Hanaoka M. Peripherally acting μ -opioid antagonist for the treatment of opioid-induced constipation. Systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34:818-29.
6. Nee J, Zakari M, Sugarman MA, Whelan J, Hirsch W, Sultan S, et al. Efficacy of treatments for opioid-induced constipation: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:1569-84.e2.
7. Vijayvargiya P, Camilleri M, Vijayvargiya P, Erwin P, Murad MH. Systematic review with meta-analysis: efficacy and safety of treatments for opioid-induced constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52:37-53.
8. Chey WD, Webster L, Sostek M, Lappalainen J, Barker PN, Tack J. Naloxegol for opioid-induced constipation in patients with noncancer pain. *N Engl J Med* 2014;370:2387-96.
9. Tack J, Lappalainen J, Diva U, Tummala R, Sostek M. Efficacy and safety of naloxegol in patients with opioid-induced constipation and laxative-inadequate response. *United European Gastroenterol J* 2015;3:471-80.
10. Tummala R DU, Sostek M. Treatment with naloxegol versus placebo: safety assessment in patients aged >65 years with non-cancer pain and opioid-induced constipation. *Gastroenterology* 2015;148:S314.
11. Webster L, Dhar S, Eldon M, Masuoka L, Lappalainen J, Sostek M. A phase 2, double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-escalation study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of naloxegol in patients with opioid-induced constipation. *Pain* 2013;154:1542-50.
12. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2e druk. Chichester, Groot-Brittannië: John Wiley & Sons, 2019.
13. Farmacotherapeutisch Kompas. Natriumlaurylsulfoacetaat/natriumcitraat/sorbitol. www.farmacotherapeutischkompas.nl, geraadpleegd op 17 januari 2021.

Aben K, Koning R. Naloxegol bij opioïdgeïnduceerde obstipatie. *Huisarts Wet* 2021;64:DOI:10.1007/s12445-021-1233-9. Amsterdam UMC, locatie AMC, afdeling Huisartsgeneeskunde: K.E.E.R.J.M. Aben, aio.s,k.e.aben@amsterdamumc.nl; R. Koning, aio.s. Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

Dit is een critically appraised topic (CAT), waarbij de auteur een evidence based antwoord wil krijgen op een praktijkvraag.