



Methylnaltrexon en obstipatie

CATS, critically appraised topics, proberen een evidence-based antwoord op een praktijkvraag te krijgen. De coördinatie van deze rubriek is in handen van dr. A. Knuistingh Neven en dr. J.A.H. Eekhof, LUMC. Correspondentie: A.Knuistingh_Neven@lumc.nl

Vraagstelling Therapieresistente opioïdgeïnduceerde obstipatie is een probleem bij de begeleiding van patiënten in de palliatieve fase. Obstipatie kan zeer belastend zijn voor de patiënt. In de richtlijn *Obstipatie* van het Integraal Kankercentrum van 2009 staat het advies om eerst over te gaan op fentanyl transdermaal of op een ander opioïd. Als deze behandeling niet effectief is, kan overwogen worden om methylnaltrexon (een perifere opioïd receptorantagonist) te gebruiken.¹ Methylnaltrexon verbetert de verstoorde darmmotiliteit zonder beïnvloeding van de centraal analgetische werking. Hoe effectief is methylnaltrexon bij therapieresistente opioïdgeïnduceerde obstipatie?

Zoekstructuur We zochten in de Cochrane Database en in Pubmed naar relevante (systematische) reviews en RCT's met de volgende zoektermen: 'methylnaltrexone' en 'opioid-induced constipation'.

Resultaten We vonden drie relevante reviews: een systematische Cochrane-review en twee niet-systematische reviews.²⁻⁴ We namen ook een recent verschenen RCT over dit onderwerp mee in onze bespreking, verschenen na de zoekdatum van de reviews.⁵

Bespreking In de systematische Cochrane-review werden zeven RCT's betrokken.² In twee RCT's werd het effect van methylnaltrexon geëvalueerd. In totaal betrof het 287 patiënten. Alle geïnccludeerde artikelen gingen over obstipatie bij het gebruik van een opioïd die niet met conventionele laxantia opgelost kon worden. Na vier uur was de laxatierespons met methylnaltrexon beter dan met placebo. De OR van beide onderzoeken tezamen was 6,65 (95%-BI 3,83-12,61). Na 24 uur was de OR 5,42 (95%-BI 3,12-9,41). De NNT was 3.

Clemens et al. beschreven drie placebogecontroleerde onderzoeken (fase II en III) over de effect van methylnaltrexon.³ Twee onderzoeken gingen over methadon-geïnduceerde obstipatie; één onderzoek ging over morfine-geïnduceerde obstipatie. Het effect van methylnaltrexon binnen vier uur was 48% versus 16% van placebo ($p < 0,0001$). Dit effect houdt aan bij tenminste twee doseringen van de in totaal vier doseringen (52% versus 9%; $p < 0,0001$). Er werd geen verandering gezien in pijnintensiteit. De meeste gemelde bijwerkingen waren buikpijn en flatulentie.

De Groot et al. beschreven uitgebreid de pathofysiologie en het beleid van obstipatie in de palliatieve fase in hun review.⁴

Zij concludeerden dat methylnaltrexon bij opioïdgeïnduceerde obstipatie in de palliatieve fase geen negatief effect heeft op de pijnstilling. De dosering is op basis van lichaamsgewicht (8 mg of 12 mg sc). Is er geen productie van ontlasting, dan kan na 48 uur opnieuw een injectie gegeven worden. Het effect is er meestal binnen 60 minuten en de werking houdt vier uur aan. Als er na drie injecties geen ontlasting geproduceerd wordt, heeft de obstipatie waarschijnlijk een andere oorzaak.

Michna et al. deden een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek met methylnaltrexon bij patiënten met chronische (niet-maligne) pijn en opioïdgeïnduceerde obstipatie.⁵ Zij includeerden 460 patiënten. Gedurende vier weken werd er dagelijks óf om de dag 12 mg methylnaltrexon subcutaan toegediend. De controlegroep kreeg een placebo-injectie. Er werd een ITT-analyse uitgevoerd. Binnen vier uur was de interventie bij 34,2% van de patiënten succesvol, versus 9,9% in de placebogroep ($p < 0,001$). NNT was 4. Het effect bleef ook in het beloop van het onderzoek vrijwel gelijk. Er was geen significant verschil in effect tussen een dagelijkse injectie of een injectie om dag. De genoemde bijwerkingen met methylnaltrexon waren buikpijn en misselijkheid. Opgemerkt wordt dat de onderzoekers niet onafhankelijk waren.

Conclusie Methylnaltrexon is een effectieve behandeling bij therapieresistente opioïdgeïnduceerde obstipatie bij patiënten in de palliatieve fase.

Betekenis Methylnaltrexon kan een belangrijk rol vervullen bij de behandeling van de vaak zeer resistente opioïdgeïnduceerde obstipatie in de huisartsenpraktijk. Het is effectief en snel werkzaam. Tevens is het veranderen van opioïd of het overzetten naar een andere toedieningsweg niet altijd gewenst bij patiënten in de palliatieve fase. Doordat methylnaltrexon subcutaan gegeven wordt, is het minder belastend dan rectaal toegediende laxeermiddelen. Een nadeel zijn echter de hoge kosten. Ook zijn de langetermijneffecten nog onvoldoende onderzocht. ■

LITERATUUR

- 1 Vereniging Integrale Kankercentra. Landelijke richtlijn Obstipatie, versie 2.0. 2009. www.oncoline.nl/richtlijn/doc/download.php?id=65.
- 2 Candy B, Jones L, Goodman ML, Drake R, Tookman A. Laxatives or methylnaltrexone for the management of constipation in palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Jan 19;(1):CD003448.
- 3 Clemens KE, Klaschik E. Managing opioid-induced constipation in advanced illness: focus on methylnaltrexone bromide. *Ther Clin Risk Manag* 2010;6:77-82.
- 4 De Groot JW, Peters FT, Reyners AK. De behandeling van obstipatie in de palliatieve fase. *NTVG* 2010;154:A2224.
- 5 Michna E, Blonsky ER, Schulman S, Tzanis E, Manley A, Zhang H, et al. Subcutaneous methylnaltrexone for treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic, nonmalignant pain: a randomized controlled study. *J Pain* 2011;May;12(5):554-62.