

# Opioïd-geïnduceerde obstipatie bij patiënten met chronische, niet-maligne pijn: is methylnaltrexon nuttig?

**Duiding:** P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, UCL en G. Hans, Pijnkliniek, UZ Antwerpen

**Referentie:** Michna E, Blonsky ER, Schulman S, et al. Subcutaneous methylnaltrexone for treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic, nonmalignant pain: a randomized controlled study. *J Pain* 2011;12:554-62.

## Klinische vraag

Wat zijn de werkzaamheid en de veiligheid van methylnaltrexon voor de behandeling van opioïd-geïnduceerde obstipatie bij patiënten met chronische, niet-maligne pijn?

## Achtergrond

Opioïdgebruik veroorzaakt over het algemeen obstipatie. In tegenstelling tot de andere ongewenste effecten van opioïden (nausea, braken) treedt tegen obstipatie geen progressieve tolerantie op. Methylnaltrexon is een antagonist van de perifere opiaatreceptoren en heeft in subcutane injectievorm als indicatie de behandeling van opioïd-geïnduceerde obstipatie bij patiënten in de palliatieve zorg die onvoldoende reageren op laxativa. De studies voor de registratie-aanvraag van deze indicatie includeerden hoofdzakelijk patiënten in de terminale fase met een beperkte levensverwachting<sup>1</sup>. Ondertussen worden opioïden meer en meer voorgeschreven voor de behandeling van chronische, niet-kankergeïnduceerde pijn<sup>2</sup>. Dat is de onderzoekspopulatie van deze nieuwe RCT over het effect van methylnaltrexon.

## Samenvatting van de studie

### Bestudeerde populatie

- 460 patiënten  $\geq 18$  jaar met chronische pijn ( $\geq 2$  maanden), behandeld met opioïden sedert  $\geq 1$  maand ( $>50$  mg per dag gedurende  $\geq 14$  dagen), met minder dan drie spontane ontlastingen (=stoelgang zonder een laxativum te gebruiken in de voorbije 24 uur) per week en minstens één van volgende symptomen: harde of keutelvormige ontlasting, hard persen of onvolledige evacuatie
- chronische pijn: rugpijn (60,4%), artrose (8%), fibromyalgie (6,5%) en in mindere mate nekpijn, pijn in de onderste ledematen, hoofdpijn (incl. migraine), neuropathie, enz...
- exclusiecriteria: inflammatoire darmziekte in de voorbije zes maanden, bewezen intestinale occlusie of impactie, rectale bloedingen niet veroorzaakt door hemorroïden of fissuren, kanker tijdens de voorbije vijf jaren, chronische obstipatie vóór de start van opioïden, alcohol- of drugsmisbruik tijdens het voorbije jaar of eerdere behandeling met subcutaan methylnaltrexon.

### Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, gecontroleerde, dubbelblinde, multicenter studie
- interventie: groep A: methylnaltrexon subcutaan 12 mg per dag (n=150); groep B: methylnaltrexon subcutaan 12 mg om de twee dagen afgewisseld met placebo subcutaan (n=148); groep C: iedere dag placebo subcutaan (n=162)
- bij afwezigheid van stoelgang gedurende drie dagen was alleen bisacodyl toegelaten (maximum 4 tabletten in één keer per 24 uur)
- studieduur: vier weken.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten (sequentieel): percentage patiënten met één spontane stoelgang binnen de vier uur na toediening van methylnaltrexon, percentage efficiënte injecties per patiënt resulterend in spontane stoelgang binnen de vier uur
- secundaire uitkomstmaten: tijd tot de eerste spontane stoelgang na injectie, verandering in het aantal spontane ontlastingen per week, verbetering op de **Bristol Stool Form Scale**-scorelijst, verbetering op het vlak van persen (score van 0 tot 4) en van onvolledige evacuaties (score= 0 of 1)
- andere uitkomstmaten: pijnintensiteit, stopzetten van opioïden, kwaliteit van leven (PAC-QoL)
- **modified intention to treat analyse** (inname van minstens één dosis).

### Resultaten

- 388 patiënten behandeld (84%)
- primaire uitkomstmaten:
  - ~ percentage patiënten met een spontane stoelgang binnen de vier uur na een eerste injectie: 34,2% met methylnaltrexon (gemiddelde van de twee actieve studie-armen groep A en groep B) en 9,9% met placebo (groep C),  $p < 0,001$ , **NNT 4**
  - ~ percentage injecties per patiënt gevolgd door spontane stoelgang binnen de vier uur: 28,9% na methylnaltrexon in groep A en 9,4% na placebo in groep C ( $p < 0,001$ ), 30,2% na methylnaltrexon en 9,3% na placebo in groep B ( $p = < 0,001$ )
- secundaire uitkomstmaten:
  - ~ tijd tot de eerste spontane stoelgang binnen de 24 uur na injectie: 46% na methylnaltrexon versus 25,3% na placebo
  - ~ aantal spontane ontlastingen per week: 3,1 in groep A ( $p < 0,001$  versus placebo), 2,1 in groep B ( $p = 0,01$  versus placebo) en 1,5 in de placebogroep
  - ~ aantal patiënten met  $\geq 3$  spontane ontlastingen per week: 58,7% in groep A (NNT 5), 45,3% in groep B (NNT 14) en 38,3% in de placebogroep
- andere uitkomstmaten: PAC-QoL: gemiddelde verbetering ten opzichte van de aanvangswaarden: 33% bij een dagelijkse dosis methylnaltrexon ( $p < 0,001$ ), 27% in de alternerende groep ( $p = 0,14$ ) en 18% in de placebogroep
- veiligheid: de meest frequente ongewenste effecten met methylnaltrexon: buikpijn (belangrijkste reden om de studie stop te zetten), diarree, nausea, overmatig zweten.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de gegevens uit hun studie aantonen dat subcutane toediening van 12 mg methylnaltrexon dagelijks of om de twee dagen, bij patiënten met chronische niet-maligne pijn, significant de opioïd-geïnduceerde obstipatie verminderde en over het algemeen goed verdragen werd. De resultaten laten toe om de werkzaamheid van deze behandeling van opioïd-geïnduceerde obstipatie uit te breiden van patiënten met vergevorderde ziekte naar een bredere populatie.

**Financiering van de studie:** Wyeth, in 2009 overgenomen door Pfizer (producent van methylnaltrexon); Pfizer betaalde vergoedingen voor het opstellen en het redigeren van het manuscript.

**Belangenconflicten van de auteurs:** zes van de acht auteurs zijn werknemer van Pfizer.

### Methodologische beschouwingen

Deze studie heeft een aantal goede methodologische kwaliteiten: steekproefberekening om met een power van 95% een verschil te kunnen vaststellen in de twee primaire uitkomstmaten, randomisatie met correcte sequentiële toewijzing en **concealment of allocation**. Over de keuze van de uitkomstmaten 'stoelgang binnen de vier uur na injectie' en 'percentage actieve injecties per patiënt met spontane stoelgang binnen de vier uur' is er echter discussie mogelijk. Deze twee uitkomstmaten zeggen iets over de 'onmiddellijke' werkzaamheid, terwijl het hier gaat om een typisch chronische aandoening. De studieduur (vier weken) is veel te kort voor een (zeer) langdurige aandoening (de mediane duur van de obstipatie in deze studie was immers 58 maanden).

### Interpretatie van de resultaten

De studiepopulatie bestond uit patiënten met chronische pijn, behandeld met een gemiddelde equivalente dosis orale morfine van 150 mg per dag (range van 7,2 tot 1 334,3 mg) en met gemiddeld één spontane stoelgang per week. Welke laxativa de patiënten voordien gebruikten en wat het effect hiervan was, is niet beschreven. Deze laxativa zette men ook stop tijdens de studie. De aard van de chronische pijn was zeer uiteenlopend. Het voorschrijven van opioïden leek niet altijd gerechtvaardigd, bv. bij migraine of hoofdpijn. In de vorige paragraaf meldden we reeds dat de evaluatie van het effect in de eerste plaats (voor de primaire uitkomstmaten) betrekking had op het 'onmiddellijke' resultaat van de injectie. De uitkomstmaat 'aantal patiënten met minstens drie spontane ontlastingen per week' is voor de clinicus veel nuttiger. In vergelijking met placebo was dit 20,4% meer voor de patiënten van groep A (NNT 5) en 7% meer voor de patiënten van groep B (NNT 14). Methylnaltrexon heeft slechts een tijdelijk antagonistisch effect op de gastro-intestinale opioïd-receptoren. Opioïden bezetten de receptoren daarna opnieuw met obstipatie als gevolg. Daardoor heeft methylnaltrexon bij iedere toediening steeds opnieuw een effect. Dat effect kan men dus niet 'chronisch' of 'aanhoudend' noemen. Op het vlak van levenskwaliteit was het verschil tussen de begin- en eindwaarden in de methylnaltrexongroep en het verschil tussen methylnaltrexon en placebo klinisch niet relevant. Het algemeen aanvaarde klinisch relevante verschil van 1 punt op de PAC-QoL-vragenlijst was immers niet bereikt. Het grootste probleem van deze studie is echter dat methylnaltrexon niet is vergeleken met een optimale behandeling met laxativa. Daardoor is het niet mogelijk om de klinische relevantie van dit geneesmiddel te beoordelen bij deze populatie.

### Andere studies

Momenteel staan verschillende geneesmiddelen op het punt om gecommmercialiseerd te worden voor de behandeling van chronische obstipatie. Methylnaltrexon is echter geregistreerd voor de behandeling van opioïd-geïnduceerde obstipatie bij palliatieve patiënten met gevorderde ziekte en onvoldoende respons op laxativa. In een studie bij patiënten met terminale pathologie (kanker in 60% van de gevallen) stelde men een beperkt effect vast van methylnaltrexon (studieduur twee weken)<sup>3</sup>. Ook hier beoogde men het 'onmiddellijke' effect van het geneesmiddel: methylnaltrexon leidde significant meer dan placebo tot stoelgang binnen de vier uur. In de methylnaltrexongroep waren er meer patiënten met minstens drie ontlastingen per week (68%) dan in de placebogroep (45%,  $p=0,009$  voor het verschil). Dat verschil was enigszins gunstiger dan in de hier besproken studie, maar het aantal patiënten met een gunstig effect in de placebogroep was ook groot. Een meta-analyse van de Cochrane Collaboration over het effect van laxativa en methylnaltrexon op obstipatie bij pa-

tiënten in de palliatieve zorg, bevestigt dat er geen valide studies beschikbaar zijn die de verschillende laxativa met elkaar vergelijken<sup>4</sup>. Deze meta-analyse bevestigt ook het mogelijke nut van methylnaltrexon versus placebo omwille van het 'onmiddellijke' effect, maar benadrukt dat de veiligheid onvoldoende onderzocht is. Verder is er ook een vaste associatie van een opioïd (oxycodon) met een narcotische antagonist (naloxon) voorgesteld. Het Scottish Medicines Consortium meent dat het klinische voordeel van deze (dure) associatie ten opzichte van een correcte toevoeging van laxativa aan een opioïd, niet vaststaat<sup>5</sup>.

### Ongewenste effecten

De meest frequente ongewenste effecten van methylnaltrexon in de studie bij terminaal zieke patiënten waren buikpijn, flatulentie, nausea, koorts en evenwichtsstoornissen<sup>3</sup>. In de hier besproken studie bij patiënten met chronische, niet-maligne pijn traden vooral buikpijn, diarree, nausea en overvloedig zweten op. De Canadese farmacovigilantie meldde maagdamperforaties bij behandeling met methylnaltrexon<sup>6</sup>. Bij patiënten met aandoeningen van de darmwand (kanker, ulcus), het Ogilvie syndroom (dilatie van het colon zonder mechanische obstructie) en inname van geneesmiddelen met risico van perforatie (bevacizumab, NSAID's), neemt het risico van ongewenste effecten nog toe. De meta-analyse van de Cochrane Collaboration wijst op de mogelijkheid van ernstige ongewenste effecten: buikpijn, ernstige diarree met dehydratie, en cardiovasculaire collaps (1 patiënt)<sup>4</sup>.

### Besluit Minerva

De resultaten van deze studie tonen aan dat subcutane injectie van methylnaltrexon op korte termijn effectief is voor de behandeling van opioïd-geïnduceerde obstipatie bij patiënten met chronische, niet-maligne pijn. De studie vergelijkt methylnaltrexon niet met een optimale behandeling met laxativa (vooral dan als preventieve behandeling bij de start van opioïden).

### Voor de praktijk

Minerva wees vroeger reeds op een inadequaat of buitensporig gebruik van opioïden bij chronische pijn en op het risico van misbruik<sup>2</sup>. De consensusvergadering van het RIZIV<sup>7</sup> en de CKS-richtlijnen<sup>8</sup> bevelen aan om bij het starten van opioïden ook onmiddellijk preventief te behandelen tegen obstipatie. Bij opioïd-geïnduceerde obstipatie kiezen de CKS-richtlijnen voor de associatie van een contactlaxativum en een osmotisch laxativum<sup>9</sup>. Volgens de meta-analyse van de Cochrane Collaboration kan subcutane toediening van methylnaltrexon op korte termijn nuttig zijn bij terminale patiënten onder opioïden, wanneer laxativa niet volstaan<sup>4</sup>. Het effect en de veiligheid op middellange en op lange termijn zijn niet geëvalueerd, evenmin als de eventuele weerslag op de pijnbestrijding. De hier besproken studie toont een eventueel nut aan van methylnaltrexon in subcutane vorm bij opioïd-geïnduceerde obstipatie bij patiënten met chronische pijn, maar dezelfde beperkingen gelden als bij patiënten in de terminale fase. De doenbaarheid van deze behandeling (dagelijkse, subcutane injectie) en de hoge kostprijs (niet terugbetaald bij niet-palliatieve patiënten) vormen een bijkomende belangrijke belemmering.

Referenties: zie [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)