

Methylnaltrexon bij darmfunctiestoornissen door opioïdengebruik

Jeroen J.M.A. Hendriks^{a*}, Jan H.M. Schellens^{bc} en Jos H. Beijnen^{bd}

^a Afdeling Farmaceutische Wetenschappen, Faculteit Bètawetenschappen, Universiteit Utrecht, thans werkzaam in het Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

^b Sectie Biomedische Analyse, Afdeling Farmaceutische Wetenschappen, Faculteit Bètawetenschappen, Universiteit Utrecht.

^c Afdeling Medische Oncologie en Experimentele Therapie, Het Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam.

^d Apotheek Slotervaartziekenhuis, Amsterdam.

* Correspondentie: jjmahendriks@gmail.com.

Kernpunten

- Sinds mei 2008 is methylnaltrexon in een subcutane toedieningsvorm verkrijgbaar voor behandeling van opioïden-geïnduceerde obstipatie.
- Opioïden-geïnduceerde obstipatie moet in eerste instantie behandeld worden met reguliere laxantia. Indien een optimaal schema onvoldoende werkzaam is, kan methylnaltrexon effectief ingezet worden.
- De standaard dosering is 8 mg om de dag (lichaamsgewicht 38-62 kg) of 12 mg om de dag (lichaamsgewicht 63-114 kg). De dosering moet verlaagd worden bij slechte nierfunctie.
- Het algemene bijwerkingenpatroon lijkt mild (flatulentie, abdominale krampen en diarree), maar de ervaring is beperkt.

Opioïden zijn in gebruik als analgetica bij ernstige pijn en zijn vaak onderdeel van de behandeling van pijn bij kanker. Bij 55-95% van de patiënten met vergevorderde kanker treedt ernstige pijn op [1]. Als analgetica zijn opioïden zoals morfine en oxycodon effectief, maar deze gaan vaak gepaard met bijwerkingen. Tegen veelvoorkomende bijwerkingen als misselijkheid, braken en sedatie treedt meestal snel tolerantie op. Dit gebeurt echter niet bij obstipatie [1-3]. De achtergrond van het verschil in deze tolerantie is niet geheel duidelijk [3], maar een verschil in het subtype μ -receptor dat betrokken is bij de bijwerking, kan dit mogelijk verklaren [4]. In dit kader is obstipatie echter een onderdeel van een aantal gastro-intestinale bijwerkingen, verzameld onder de naam *opiate-induced bowel dysfunction*, ofwel OBD. OBD komt voor bij 60-90% van de chronische opioïdengebruikers [3, 5]. In sommige onderzoeken worden zelfs percentages van >95 genoemd [2]. OBD treedt zowel bij kort- als langdurig gebruik van opioïden op en kenmerkt zich door de volgende symptomen [2]:

- harde, droge feces;
- ontwrichting van de darmpéristaltiek;
- obstipatie;
- opgezette buik;
- verhoogde reflux vanuit de maag.

Abstract

Methylnaltrexone for opiate-induced bowel dysfunction

Opiate-induced bowel dysfunction (OBD) is a disturbance of the bowel function caused by opioid use. A common symptom of OBD is obstipation. OBD is caused by agonism of the opioid receptor in the gastrointestinal tract. New therapies in the treatment of OBD include opioid receptor antagonists like methylnaltrexone. Methylnaltrexone is a strong, peripherally acting, reversible opioid receptor antagonist and is proven to be effective in the treatment of OBD, when the response to other laxatives has not been sufficient. However, assessment of the effectivity has been based only on the results obtained in a small number of studies. The use of methylnaltrexone to prevent OBD as well as the effectivity of methylnaltrexone compared with laxative regimes have not been studied. Adverse effects to be expected of methylnaltrexone are mild, but more experience and research is needed to assess the incidence of serious adverse effects.

PW Wetenschappelijk Platform 2009;3(11):192-198

Als gevolg van OBD kunnen pijn, buikkrampen en een opgeblazen gevoel optreden. Soms levert dit een dusdanige belasting voor de patiënt op dat deze liever de dosis analgeticum verlaagt of stopt [2, 3, 6].

Gebruik van opioïden is echter niet altijd de oorzaak van obstipatie. Behalve als gevolg van opioïden, kan obstipatie optreden of verergeren door andere oorzaken. Patiënten met gevorderde kanker kunnen ernstige obstipatie krijgen door fysiologische oorzaken (bijvoorbeeld dehydratie, onvoldoende vezelinname), metabole afwijkingen (bijvoorbeeld hypercalciëmie, hyperkaliëmie), door mechanische oorzaken (bijvoorbeeld tumoren in de darm) of door inactiviteit. Ook kan obstipatie optreden als gevolg van het gebruik van cytostatica. Men spreekt dan echter niet van OBD. Daarnaast kan de psychische belasting van het gebrek aan privacy in het ziekenhuis de obstipatie versterken [2, 6].

Dit artikel bespreekt OBD en de behandeling van OBD. Er is specifiek gekeken naar de μ -receptorantagonist methylnaltrexon. Voor de bespreking van methylnaltrexon is met PubMed gezocht naar klinische studies, meta-analyses en overzichtsartikelen. Er is gezocht met de zoektermen methylnaltrexone en methylnaltrexon in Engelstalige en Nederlandstalige literatuur over de periode tot en met 12 januari 2009. Vanuit de gevonden meta-analyses en overzichtsartikelen is verder gezocht naar artikelen waarin oorspronkelijke onderzoeken worden besproken.

Darmfunctie en opioïden

De opioïdenreceptoren zijn aan G-eiwit gekoppelde receptoren die zich in het centrale en perifere zenuwstelsel bevinden. Exogene opioïden, zoals morfine, werken voornamelijk op het μ -subtype van de receptor. In het maag-darmkanaal bevinden de μ -receptoren zich op interneuronen, secretomotorneuronen en musculomotorneuronen in ileum en colon [3, 7]. De functie van endogene opioïden (onder andere endorfinen) op de opioïdenreceptoren in het maag-darmkanaal is nog onduidelijk, maar waarschijnlijk zijn ze betrokken bij de regulatie van de darmmotiliteit. Agoneren van de perifere μ -receptor met de opioïde loperamide geeft namelijk een verminderde motiliteit [3].

Stimulatie van de postsynaptische μ -receptor op neuronen leidt tot veranderingen van ionkanalen en daarmee tot een verlaging van de membraanpotentiaal en verminderde neuronale ontlading. Dit mechanisme wordt minder gevoelig bij langdurige blootstelling aan morfine. Stimulatie van de receptor op presynaptische uiteinden leidt tot directe inhibitie van de afgifte van neurotransmitters (figuur 1) [7, 8].

In een normale situatie wordt de longitudinale spiercel gestimuleerd door interneuronen en secretoneuronen en wordt de circulaire spiercel geïnhibeerd door neurotransmitters uit de musculomotorneuronen. Dierstudies toonden aan dat bij opioïdengebruik de longitudinale spiercel een verlaagde tonus heeft en de circulaire spiercel een verhoogde tonus. De circulaire contractie neemt hierdoor toe, maar doordat de peristaltische contractie afneemt is het netto resultaat een verminderde motiliteit en daardoor obstipatie [3, 8]. Naast de remming van de motiliteit remmen opioïden via de μ -receptor ook de relaxatie van de oddi-sfincter. Hierdoor wordt de secretie van galzouten in het duodenum geremd. De stimulatie van μ -receptoren op secretomotorneuronen zorgt voor remming van de activiteit van deze neuronen en daarmee voor remming van slijmproductie in het colon. Het vochtgehalte in de darmen neemt af door verminderde afgifte van slijm en galzouten. Dit geeft hardere en drogere feces in de dikke darm [3, 8].

Behandel mogelijkheden

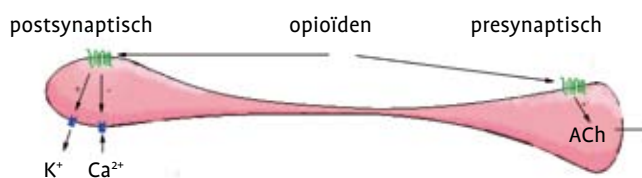
In de huidige behandeling van OBD is symptoombestrijding het doel. Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen niet-farmacologisch behandelen en farmacologisch behandelen. De Vereniging Integrale Kanker Centra (VIKC) heeft een landelijke richtlijn gegeven voor de niet-farmacologische en farmacologische behandeling van obstipatie in de palliatieve fase van ziekte [9].

De niet-farmacologische behandeling bestaat onder ander uit bewegingsoefeningen, extra vochtinname en voedingsaanpassingen [2, 9]. Hoewel ze kan bijdragen aan vermindering van de symptomen, wordt met enkel een niet-farmacologische behandeling zelden voldoende resultaat geboekt [2]. Daarnaast zullen bewegingsoefeningen en extra vochtinname niet altijd mogelijk zijn.

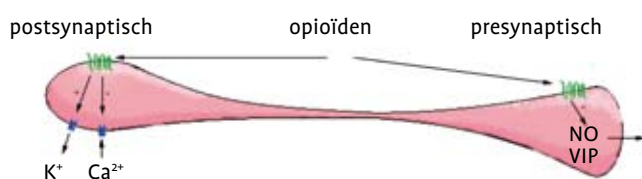
Figuur 1

Werking μ -receptoren op neuronen

(A) interneuronen/secretomotorneuronen



(B) musculomotorneuronen



μ -receptoren bevinden zich zowel post- als presynaptisch op de neuronen. Postsynaptische stimulatie zorgt voor openen van de K^+ -kanalen en blokkade van de Ca^{2+} -kanalen. Dit leidt tot vermindering van de neuronale ontlading. Presynaptische stimulatie van de μ -receptor leidt tot inhibitie van de afgifte van neurotransmitters. Interneuronen en secretomotorneuronen (A) zorgen door vrijgifte van acetylcholine (ACh), voor stimulatie van de longitudinale spiercel. Musculomotorneuronen (B) zorgen door vrijgifte van onder meer stikstofoxide (NO) en vasoactief intestinaal peptide (VIP) voor inhibitie van de circulaire spiercel.

Voor de farmacologische behandeling zijn momenteel verschillende groepen geneesmiddelen in gebruik. Veel vergelijkend onderzoek om richtlijnen op te baseren is echter niet beschikbaar [2, 3, 9]. De huidige therapie is gericht op drie strategieën [3]:

- de feces zacht houden om de stoelgang te vergemakkelijken;
- het volume van de feces groot houden om lokale afgifte van de peristaltiek bevorderende neurotransmitters te stimuleren;
- de peristaltiek verhogen.

Middelen als natriumdocusaat en de combinatie macrogol + elektrolyten (onder andere Movicolon) worden gebruikt om de feces zachter te maken. Natriumdocusaat verbetert de penetratie van water in de feces door de oppervlaktetension-verlagende eigenschappen. Macrogol + elektrolyten houdt vocht vast in de darmen door osmotische druk. De richtlijn van de VIKC geeft aan dat bij het gebruik van opioïden macrogol + elektrolyten de eerste keus is. Alternatieven voor deze combinatie zijn magnesiumoxide, lactulose en lactitol. Bij ernstige obstipatie kan een probleem van lactulose zijn dat er soms hoge volumes meermalen per dag nodig zijn om als laxans te kunnen dienen. Voor de werking van osmotische laxantia en natriumdocusaat blijft de toediening van water nodig, anders zijn ze niet effectief.

Volumevergroting is te bereiken met middelen als metamucil. Bij

Tabel 1**Overzicht van de registratiegegevens van methylnaltrexon**

Productnaam	Relistor
Producent	Wyeth
Kosten (per dosis)	€ 44,82 [□]
Registratie voor	behandeling van opioïden-geïnduceerde obstipatie bij patiënten met gevorderde ziekte die palliatieve zorg krijgen wanneer respons op een gebruikelijke behandeling met laxantia onvoldoende was
Geregistreerd in	Verenigde Staten, Canada en Europa
Toediening	subcutaan
Dosering	8 mg om de dag (lichaamsgewicht 38-62 kg) 12 mg om de dag (lichaamsgewicht 63-114kg)
Bijwerkingen	flatulentie misselijkheid diarree abdominale pijn
Contra-indicaties	mechanische obstructie

[□] Bron: www.kennisbank.knmp.nl. Geraadpleegd januari 2009.

gebruik hiervan dienen grote hoeveelheden water ingenomen te worden. Indien dit niet gebeurt, kan juist obstipatie ontstaan. Volumevergrotende middelen worden in de VIKC-richtlijn dan ook alleen geadviseerd bij patiënten met een redelijke algemene conditie.

Als monotherapie bij OBD zijn middelen als natriumdocusaat en metamucil zelden effectief. Een combinatietherapie met bisacodyl is veelal wel effectief en de VIKC-richtlijn noemt die dan ook als vervolgstap. Bisacodyl induceert de peristaltiek van de darmen via een nog niet volledig begrepen mechanisme.

Vaak zijn combinaties van meerdere soorten laxantia nodig om de symptomen van OBD te verminderen. Bij therapieresistente obstipatie geeft de VIKC-richtlijn de overweging op een andere opioïde over te stappen. Er zijn namelijk aanwijzingen dat fentanyl minder obstipatie geeft dan morfine [2, 3, 9].

Voor de behandeling van OBD is gezocht naar mogelijkheden om direct op de betrokken opioïdenreceptor aan te grijpen, zoals bij de agonist loperamide. Loperamide werkt alleen perifeer en grijpt aan op de opioïdenreceptoren van de darm zonder een centraal effect te vertonen [1].

In deze zoektocht zijn tertiaire opioïdenreceptorantagonisten als naloxon en naltrexon getest. De geneesmiddelen blijken effectief in de behandeling van OBD. Ze verbeteren de symptomen van OBD en verminderen het gebruik van andere laxantia. Het nadeel is de centrale werking, waardoor het analgetische effect van opioïden wordt tenietgedaan. Naloxon heeft echter een zeer lage biologische beschikbaarheid (ongeveer 2%) [2]. Deze lage biologische beschikbaarheid zou de opname, en daarmee de systemische effecten, verminderen. Doordat naloxon in de darmen lokaal wel een hoge concentratie bereikt, zouden de symptomen van OBD verminderd

kunnen worden [3]. Studies laten zien dat in de praktijk voor een lokale werking specifieke doseringen en dosistitraties nodig zijn. Vanwege erg nauwe therapeutische grenzen, gebrek aan consensus over de (start)doseringen en de noodzaak tot nauwkeurige monitoring van patiënten is het gebruik van naloxon bij OBD niet gebruikelijk [2].

De quaternaire opioïdenreceptorantagonisten zijn een nieuwe ontwikkeling. Deze antagonisten passeren de bloed-hersenbarrière niet en werken alleen perifeer [2]. Twee van deze middelen zijn op de markt: alvimopan en methylnaltrexon. Alvimopan (Entereg) is in orale toedieningsvorm in de Verenigde Staten geregistreerd voor herstel van de darmfunctie na een darmresectie of primaire anastomose. Methylnaltrexon (Relistor) is als subcutane toedieningsvorm geregistreerd voor de behandeling van OBD bij patiënten met vergevorderde aandoeningen die opioïden krijgen en bij wie onvoldoende respons is op andere laxantia [5]. Methylnaltrexon is een sterke reversibele antagonist van de μ -receptor. Methylnaltrexon antagoneert in mindere mate het κ -subtype van de opioïdenreceptor en vertoont geen effect op het δ -subtype [10]. Omdat alleen methylnaltrexon in Nederland is geregistreerd bij OBD, wordt in dit artikel alleen dit middel besproken. Tabel 1 geeft een kort overzicht van de registratiegegevens.

Farmacokinetiek van methylnaltrexon

Vijf farmacokinetiekstudies zijn uitgevoerd met een eenmalige toediening en één studie is uitgevoerd met herhaalde dosering van methylnaltrexon [7]. De route bij eenmalige toediening was intraveneus [11, 12], subcutaan [13] of oraal [14]. Bij herhaalde dosering was de toediening intraveneus [15]. De maximale plasmaconcentratie (C_{max}) en de *area under the curve* (AUC; oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve) van methylnaltrexon bij subcutane toediening zijn vergelijkbaar met intraveneuze toediening [5]. De AUC wordt proportioneel verhoogd bij verhoging van de doses. De C_{max} wordt bij subcutane toediening na 20 minuten bereikt [7]. Bij orale toediening lijkt er geen directe correlatie te bestaan tussen plasmaspiegels en effect. Dit duidt op een (deels) lokaal effect van methylnaltrexon na orale toediening [14].

De fabrikant geeft aan dat Relistor een halfwaardetijd heeft van 8 uur [16]. Methylnaltrexon wordt gedeeltelijk renaal geklaard en voor het grootste deel als onveranderde stof in urine en feces teruggevonden [1, 7, 16]. Herhaalde toediening van methylnaltrexon geeft geen significante veranderingen in farmacokinetische parameters [15].

Bij nierinsufficiëntie is de klaring van methylnaltrexon verminderd. Ernstige nierinsufficiëntie geeft een acht- tot negenvoudige vermindering van de renale klaring. De AUC kent slechts een tweevoudige toename en de C_{max} blijft onveranderd [16]. Tabel 2 geeft een overzicht van de farmacokinetische gegevens.

Tabel 2

Farmacokinetische gegevens van methylnaltrexon

	Subcutane toediening [□]	Orale toediening [◇]
Dosering (mg/kg)	0,15	19,2
C _{max} (ng/ml)	1180	166
t _{max} (minuten)	30	116
AUC (ng·ml ⁻¹ ·h)	1760	419
Biologische beschikbaarheid (%)	82	2 [△]
Halfwaardetijd (uur)	8	3,3
Verdelingsvolume (l/kg)	1,1	
Eiwitbinding (%)	11-15	
Geregistreerd product	Relistor	niet beschikbaar

C_{max}: maximale plasmaconcentratie; t_{max}: tijd die nodig is om C_{max} te bereiken; AUC: oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve
[□] SPC tekst [16].
[◇] Yuan e.a. [17], tenzij anders vermeld.
[△] Yuan e.a. [14].

Klinisch onderzoek met methylnaltrexon

Een Cochrane-review omvat zes relevante klinische studies die de effecten van methylnaltrexon onderzoeken [18]. De klinische studies betreffen intraveneuze toediening (drie studies) [12, 19, 20], subcutane toediening (één studie) [13] en orale toediening (twee studies) [14, 17] van methylnaltrexon. Van de klinische studies met intraveneuze toediening betreft één studie een herhaalde toediening [20], de overige studies betreffen eenmalige toediening. De doseringen van methylnaltrexon lopen uiteen van 0,3 tot 0,45 mg/kg bij intraveneuze toediening en van 3,2 tot 19,2 mg/kg bij orale toediening. In de studie met subcutane toediening kregen vrijwilligers 0,1 of 0,3 mg/kg methylnaltrexon toegediend. De studies zijn uitgevoerd in kleine groepen vrijwilligers (11-22 personen). Alleen de studie met herhaaldelijke toediening maakte geen gebruik van gezonde vrijwilligers, maar includeerde vrijwilligers uit een methadonverstrekkingprogramma.

Uit de meta-analyse is te concluderen dat methylnaltrexon effectief lijkt bij OBD [18]. Methylnaltrexon reduceert de darmpassagetijd met 52 minuten [95%-betrouwbaarheidsinterval (BI95): 32-73] ten opzichte van placebo [18]. Uit het aantal patiënten die binnen 1 minuut na intraveneuze toediening defecatie krijgen (n = 11), volgt een *number needed to treat to benefit* (NNTB) van 1 (BI95: 0,86-1,2) [18]. Methylnaltrexon is ook effectief wat betreft de tijd waarin 50% van de maaginhoud wordt geledigd [19]. Ten opzichte van placebo reduceert methylnaltrexon de maaglediging met 14 minuten (BI95: 8-20) [18].

Na het verschijnen van de Cochrane-review zijn twee grotere dubbelblinde, gerandomiseerde studies gepubliceerd [21, 22]. Portenoy e.a. hebben een dosisvergelijkende studie (n = 33) uitgevoerd, waarbij patiënten met een vergevorderde aandoening, chronisch opioïdengebruik en obstipatie gedurende minstens twee dagen subcutaan methylnaltrexon toegediend kregen [21]. De patiënten kregen tot het moment van het onderzoek geen laxantia-

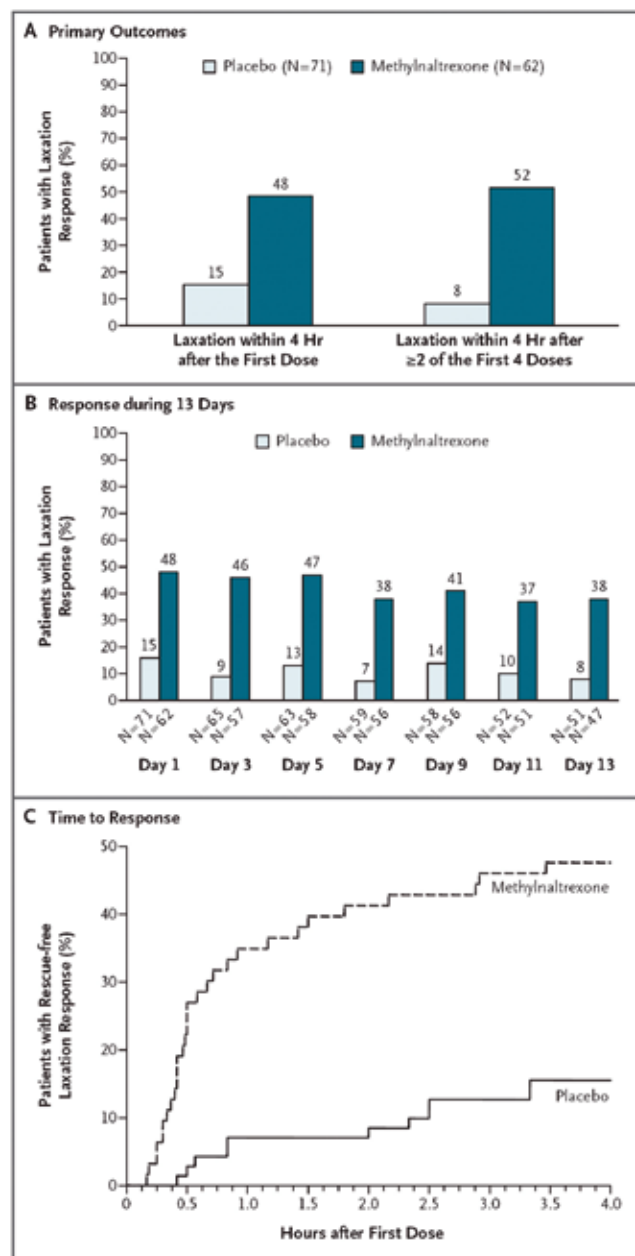
therapie waarop ze niet reageerden. Gedurende het onderzoek mocht niets gewijzigd worden in de laxantiatherapie. De patiënten kregen een herhaalde dosis van 1, 5, 12,5 of 20 mg methylnaltrexon. Bij een dosis van 1 mg had 10% van de proefpersonen binnen vier uur ontlasting; bij de andere doseringen was dit percentage 48. De tijd tot defecatie verschilde significant tussen de dosis van 1 mg en de overige doseringen (mediaan laxatietijd: >48 uur versus 1,26 uur). De doseringen >5 mg kenden onderling geen significant verschil. De studie laat zien dat methylnaltrexon in een dosering van >5 mg een verbetering van de stoelgang en de consistentie van de feces gaf. Een vervolgtraject van drie weken (n = 18), waarbij 5-20 mg werd toegediend, geeft vergelijkbare resultaten. Er was geen aanwijzing dat sprake was van een verminderde analgesie of ontwenningssverschijnselen bij de betrokken patiënten [21].

Thomas e.a. hebben een placebogecontroleerde studie (n = 133) uitgevoerd [22]. De betrokken patiënten waren in de terminale fase van hun ziekte en gebruikten minimaal twee weken opioïden in een stabiele dosering en minimaal drie dagen laxantia in een stabiele dosering. De patiënten hadden geen stoelgang in de 48 uur voorafgaand aan de eerste dosis. Zij kregen gedurende twee weken om de dag ofwel 0,15 mg/kg methylnaltrexon, ofwel placebo. Na toediening van methylnaltrexon kreeg 48% van de patiënten binnen vier uur defecatie, in de placebogroep was dit 15%. De mediaan in de tijd tot defecatie was 6,3 uur bij methylnaltrexon, ten opzichte van >48 uur bij placebo. Figuur 2 geeft een overzicht van de belangrijkste resultaten van deze studie. Tijdens een vervolgtraject van drie maanden bleef de respons op methylnaltrexon goed en had 44-58% van de patiënten bij de gegeven doses binnen vier uur ontlasting [22].

De Samenvatting van productkenmerken (SPC) van Relistor beschrijft ook een niet gepubliceerde gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie (n = 154). Hierin zijn vergelijkbare resultaten behaald als in hierboven beschreven studies [16].

Figuur 2

Resultaten uit een fase-III-studie naar de effectiviteit van methylnaltrexon



A: percentage patiënten die binnen vier uur laxatie kregen na toediening van een of meer toedieningen van 0,15 mg/kg methylnaltrexon. In beide vergelijkingen is methylnaltrexon significant verschillend van placebo ($p < 0,001$).

B: respons op een dosering van methylnaltrexon na herhaalde toediening. In alle vergelijkingen was methylnaltrexon significant verschillend van placebo ($p < 0,005$).

C: kaplan-meiercurve voor het aantal patiënten met een respons binnen vier uur na toediening van methylnaltrexon. Ook hier gaf methylnaltrexon een significant verschil met placebo ($p < 0,001$).

Bron: Thomas e.a. [22]. Met toestemming gereproduceerd. © Massachusetts Medical Society 2008.

Bijwerkingen van methylnaltrexon

In de Cochrane-review is behalve naar de effectiviteit ook gekeken naar de bijwerkingen van methylnaltrexon. In de betrokken studies gaf methylnaltrexon geen ernstige bijwerkingen. De bijwerkingen bleven meestal beperkt tot diarree en abdominale krampen. De studies waren waarschijnlijk te klein en te kortdurend om zeldzame bijwerkingen te kunnen constateren [18].

Portenoy e.a. en Thomas e.a. bespreken in hun studies ook de bijwerkingen van methylnaltrexon. In de studie van Portenoy e.a. gaf 64% van de patiënten aan de bijwerkingen als mild te ervaren. De meest voorkomende bijwerkingen zijn abdominale pijn, flatulentie en diarree (tabel 3) [21]. Ook gedurende de drie maanden vervolgstudie van Thomas e.a. zijn slechts twee gevallen van ernstige bijwerkingen gemeld: een patiënt met spierspasmen en een patiënt met verergering van de pijn en ernstige abdominale krampen [22]. Het therapeutische venster van methylnaltrexon lijkt breed. Veiligheidsstudies tonen aan dat een intraveneuze dosering oplopend tot 0,32 mg/kg geringe bijwerkingen gaf. Bij doseringen van 0,64 mg/kg en 1,25 mg/kg is orthostatische hypotensie gemeld [1].

Methylnaltrexon versus oxycodon + naloxon

Naast methylnaltrexon is recent een ander middel geregistreerd voor de behandeling van OBD. Eind 2008 is Targinact, de orale combinatie oxycodon + naloxon, op de markt gekomen. Targinact is geregistreerd voor ernstige pijn die alleen met opioïdenanalgetica adequaat behandeld kan worden. De opioïdenantagonist naloxon is toegevoegd om opioïden-geïnduceerde obstipatie tegen te gaan door het effect van oxycodon op lokale opioïdenreceptoren in het darmkanaal te blokkeren [23].

Een PubMed-search met de zoektermen *methylnaltrexone* en *naloxone* gaf geen vergelijkend klinisch onderzoek tussen beide middelen. In preklinische studies is aangetoond dat methylnaltrexon minder affiniteit heeft voor de opioïdenreceptor dan naloxon [24]. Zoals bij de behandeling van OBD al is aangegeven, beperkt de werking van naloxon zich echter niet tot het antagoniseren van perifere opioïdenreceptoren. Tevens is een dosisafhankelijke toename van de plasmaconcentratie van naloxon direct gecorreleerd met verminderde analgesie en het optreden van symptomen van onttrekkingverschijnselen van opioïden [2].

Conclusie

Klinische studies laten zien dat methylnaltrexon effectiever is dan placebo ter vermindering van de obstipatie bij OBD [12-14, 17, 19]. Bij patiënten met chronisch opioïdengebruik, bij wie andere laxantia-therapie niet werkt, is methylnaltrexon effectiever dan placebo [16, 20, 21, 22]. Bij OBD geeft subcutaan toegediende methylnaltrexon binnen vier uur defecatie bij ongeveer 50% van de patiënten [16, 21, 22]. Dit effect blijft gehandhaafd bij herhaaldelijk gebruik van methylnaltrexon [16, 21, 22], zonder dat ontwenningverschijnselen, verminderd centraal effect van opioïden of verandering in de

Tabel 3**Meest voorkomende bijwerkingen van methylnaltrexon uit twee fase-III-studies**

Onderzoek	Portenoy e.a. [21]					Thomas e.a. [22]	
Dosering	1 mg	5 mg	12,5 mg	20 mg	totaal	placebo	0,15 mg/kg
Aantal vrijwilligers	10	7	10	6	33	71	63
Bijwerkingen (%)							
• abdominale pijn	15	6	18	6	45	13	17
• diarree	6	12	12	0	30	4	6
• flatulentie	6	15	9	3	33	7	13
• misselijkheid	3	3	12	6	24	7	11

farmacokinetiek van methylnaltrexon optreden [15, 21]. Een subcutaan preparaat is beschikbaar in de vorm van Relistor [16]. Gezien de effectiviteit bij gezonde vrijwilligers [12-14, 17, 19] lijkt het gebruik van methylnaltrexon niet beperkt tot patiënten in de palliatieve fase van hun ziekte. Methylnaltrexon lijkt bijvoorbeeld ook te gebruiken bij obstipatie bij intensive-carepatiënten die langdurig opioïden gebruiken en bij wie andere laxantia niet werken. Gegevens over de vermindering van de analgetische werking van opioïden door methylnaltrexon zijn echter beperkt tot gegevens binnen de eerder besproken patiëntenpopulatie. Bij patiënten in een gevorderd stadium van de ziekte treedt geen vermindering van de analgetische werking op [21, 22]. Ervaring met het gebruik binnen andere patiëntenpopulaties moet nog opgebouwd worden. Het is lastig methylnaltrexon nu al een vaste plaats in de therapie te geven. Momenteel is onderzoek dat de effectiviteit ten opzichte van placebo weergeeft, beperkt beschikbaar. Onderzoek naar het effect van methylnaltrexon ten opzichte van andere laxantia blijft beperkt tot onderzoek naar het effect van methylnaltrexon als andere laxantia niet werken. Voor methylnaltrexon lijkt er een plaats in de behandeling van OBD als andere laxantia onvoldoende werken. Een vergelijking met oxycodon + naloxon is lastig vanwege de beperkte klinische gegevens over beide middelen. Maar gezien het feit dat er geen duidelijke aanbevelingen zijn voor (start)doseringen van naloxon en dat verminderde analgesie bij hogere doseringen optreedt, lijkt methylnaltrexon de voorkeur te verdienen boven oxycodon + naloxon. Hiermee lijkt methylnaltrexon een rationele keus in de behandeling van OBD als andere laxantia niet werken. De inzet van methylnaltrexon als preventie van OBD is niet onderzocht. Verandering in effectiviteit is niet te verwachten bij herhaald gebruik. De bijwerkingen van methylnaltrexon lijken mild [18, 21, 22]. Door het beperkte onderzoek moet men bedacht zijn op onverwachte, mogelijk ernstige, bijwerkingen. Een voorbeeld hiervan zijn spierspasmen, zoals gezien in de studie van Thomas e.a. [22]. Een waarschuwing voor het gebruik van methylnaltrexon in plaats van andere laxantia is op zijn plaats. Het snelle resultaat van methylnaltrexon in combinatie met de milde bijwerkingen kunnen ervoor zorgen dat methylnaltrexon snel naar voren schuift in de behandeling bij OBD, ondanks het ontbreken van vergelijkend onderzoek met andere laxantia. Benadrukt dient te worden dat methylnaltrexon momenteel pas een plaats heeft als een optimaal laxantiaschema

tot onvoldoende resultaat leidt bij de behandeling van patiënten met een opioïden-geïnduceerde obstipatie bij gevorderde ziekte en die palliatieve zorg krijgen.

Bij de totstandkoming van dit artikel is geen financiële ondersteuning ontvangen, noch hebben de auteurs enig belang bij het middel Relistor.

LITERATUUR

- 1 Foss JF. A review of the potential role of methylnaltrexone in opioid bowel dysfunction. *Am J Surg* 2001;182(5A Suppl):19S-26S.
- 2 Pappagallo M. Incidence, prevalence, and management of opioid bowel dysfunction. *Am J Surg* 2001;182(5A Suppl):11S-18S.
- 3 Thomas J. Opioid-induced bowel dysfunction. *J Pain Symptom Manage* 2008;35(1):103-13.
- 4 Benyamin R, Trescot AM, Datta S, et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician* 2008;11(2 Suppl):S105-S120.
- 5 Moss J, Rosow CE. Development of peripheral opioid antagonists' new insights into opioid effects. *Mayo Clin Proc* 2008;83(10):1116-30.
- 6 Becker G, Galandi D, Blum HE. Peripherally acting opioid antagonists in the treatment of opiate-related constipation: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2007;34(5):547-65.
- 7 DeHaven-Hudkins DL, DeHaven RN, Little PJ, et al. The involvement of the mu-opioid receptor in gastrointestinal pathophysiology: therapeutic opportunities for antagonism at this receptor. *Pharmacol Ther* 2008;117(1):162-87.
- 8 Wood JD, Galligan JJ. Function of opioids in the enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil* 2004;16 Suppl 2:17-28.
- 9 Palliatieve richtlijn Obstipatie. Versie 1.1. Utrecht: Vereniging Integrale Kanker Centra; 2006. www.oncoline.nl. Geraadpleegd 20 juni 2009.
- 10 Goodman AJ, le Bourdonnec B, Dolle RE. Mu opioid receptor antagonists: recent developments. *Chem Med Chem* 2007;2(11):1552-70.
- 11 Foss JF, O'Connor MF, Yuan CS, et al. Safety and tolerance of methylnaltrexone in healthy humans: a randomized, placebo-controlled, intravenous, ascending-dose, pharmacokinetic study. *J Clin Pharmacol* 1997;37(1):25-30.
- 12 Yuan CS, Foss JF, O'Connor M, et al. Methylnaltrexone prevents morphine-induced delay in oral-cecal transit time without affecting analgesia: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Clin Pharmacol Ther* 1996;59(4):469-75.
- 13 Yuan CS, Wei G, Foss JF, et al. Effects of subcutaneous methylnaltrexone on morphine-induced peripherally mediated side effects: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;300(1):118-23.
- 14 Yuan CS, Foss JF, Osinski J, et al. The safety and efficacy of oral methylnaltrexone in preventing morphine-induced delay in oral-cecal transit time. *Clin Pharmacol Ther* 1997;61(4):467-75.
- 15 Yuan CS, Doshan H, Charney MR, et al. Tolerability, gut effects, and pharmacokinetics of methylnaltrexone following repeated intravenous administration in humans. *J Clin Pharmacol* 2005;45(5):538-46.

- 16 Samenvatting van de productkenmerken Relistor. www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/relistor/emea-combined-h870nl.pdf. Geraadpleegd 14 januari 2009.
- 17 Yuan CS, Foss JF, O'Connor M, et al. Effects of enteric-coated methylaltrexone in preventing opioid-induced delay in oral-cecal transit time. *Clin Pharmacol Ther* 2000;67(4):398-404.
- 18 McNicol ED, Boyce D, Schumann R, et al. Mu-opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD006332.
- 19 Murphy DB, Sutton JA, Prescott LF, et al. Opioid-induced delay in gastric emptying: a peripheral mechanism in humans. *Anesthesiology* 1997;87(4):765-70.
- 20 Yuan CS, Foss JF, O'Connor M, et al. Methylaltrexone for reversal of constipation due to chronic methadone use: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283(3):367-72.
- 21 Portenoy RK, Thomas J, Moehl Boatwright ML, et al. Subcutaneous methylaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation in patients with advanced illness: a double-blind, randomized, parallel group, dose-ranging study. *J Pain Symptom Manage* 2008;35(5):458-68.
- 22 Thomas J, Karver S, Cooney GA, et al. Methylaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med* 2008;358(22):2332-43.
- 23 Samenvatting van de productkenmerken Targinact. <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h102645.pdf>, <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h102951.pdf>. Geraadpleegd 21 juni 2009.
- 24 Russell J, Bass P, Goldberg LI, et al. Antagonism of gut, but not central effects of morphine with quaternary narcotic antagonists. *Eur J Pharmacol* 1982;78(3):255-61.

NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

Therapietrouw beïnvloedt effectiviteit bisfosfonaten

Ada Stuurman-Bieze

Bisfosfonaten worden breed ingezet bij de behandeling van osteoporose en ter voorkoming van door osteoporose geïnduceerde botbreuken. Patiënten stoppen echter vaak met de behandeling. Al eerder is in het *Pharmaceutisch Weekblad* onderzoek van het Pharmo Instituut gepubliceerd naar gebruik, terapietrouw en resultaten van bisfosfonaten in de osteoporosebehandeling [1]. Gebruikers van bisfosfonaten die één jaar persistent waren, hadden 26% minder kans op een fractuur dan niet-persistente gebruikers. Persistent gebruik gedurende ten minste twee jaar verminderde het risico op een fractuur met 32%. Persistent gebruik is een maat voor terapietrouw, die wordt berekend als de duur van de eerste aaneengesloten behandelperiode. In deze studie was de persistentie van het eerst voorgeschreven bisfosfonaat in het eerste jaar 44% en de persistentie na twee jaar slechts 27%.

In een volgend artikel [2] is de mate van terapietrouw in de eerste gebruiksjaren nader bekeken bij 8822 vrouwen ouder dan 45 jaar, die het eerste bisfosfonaatrecept ontvingen tussen januari 1999 en juli 2004. De vrouwen zijn gevolgd tot de eerste botbreuk, tot hun overlijden, tot er geen gegevens meer in de databank beschikbaar waren of anders tot het einde van het onderzoek. Tijdens de studieperiode (in totaal 22.484 vrouwjaren) kregen 216 vrouwen (2%) een door osteoporose geïnduceerde botbreuk, meestal gelokaliseerd bij de heup. Therapietrouw beneden 80% bleek geassocieerd met 40% verhoging van het risico op zo'n botbreuk vergeleken met vrouwen die hun medicatie wel trouw (>80%) innamen. Het risico werd ook steeds groter naarmate de terapietrouw afnam; uiteindelijk was het risico op een botbreuk voor vrouwen met een terapietrouw beneden 20% 18,8 keer

zo hoog als het risico voor vrouwen met 90% terapietrouw. De auteurs beklemtonen het belang van terapietrouw om het maximale resultaat te krijgen van de farmacotherapeutische behandeling; in feite zijn vrouwen met slechte terapietrouw (<50%) qua resultaat te vergelijken met de groep onbehandelde vrouwen uit de klinische studies die werden uitgevoerd om het effect van bisfosfonaten aan te tonen. Redenen voor de slechte terapietrouw zijn:

- het patiëntonvriendelijke innameschema om maximale biologische beschikbaarheid te bereiken en irritatie van de slokdarm te voorkomen;
 - bijwerkingen, zoals maag-darmklachten;
 - het asymptomatische verloop van osteoporose in het begin.
- Verbetering van de terapietrouw kan worden gezocht in:
- maandelijks/wekelijks innemen in plaats van dagelijks (voor 52% van de vrouwen uit de recente studie had het eerst voorgeschreven middel een dosering van eenmaal per week);
 - steeds stimuleren van goed gebruik door het apotheketeam of andere zorgverleners;
 - inzet van slimme hulpmiddelen die de patiënt herinneren aan het innemen.

LITERATUUR

- 1 Dubbeldam S, Herings R. Blijven slikken voorkomt botbreuken. Onnodig veel fracturen door vroegtijdig staken van bisfosfonaten. *Pharm Weekbl* 2006;141(42):1326-7.
- 2 Penning-van Beest FJ, Erkens JA, Olson M, et al. Loss of treatment benefit due to low compliance with bisphosphonate therapy. *Osteoporos Int* 2008;19(4):511-7.