

NIEUWE GERICHTE BEHANDELOPTIE VOOR OPIOÏD-GEÏNDUCEERDE OBSTIPATIE



Wist u dat...

1

Opioïd-geïnduceerde obstipatie (OIC) de meest voorkomende bijwerking is van opioïden?¹

2

51-87% van de patiënten die opioïden gebruiken voor pijn bij kanker te maken krijgt met OIC?¹

3

OIC een negatieve invloed heeft op de levenskwaliteit van patiënten en hen beperkt in dagelijkse activiteiten?^{5,6}

4

Patiënten in ernstige gevallen zelfs stoppen met hun opioïde pijnmedicatie?⁵

5

Er een nieuwe, gerichte behandeloptie beschikbaar is voor OIC?²

NIEUWE GERICHTE BEHANDELOPTIE

VOOR

OPIOÏD-GEÏNDUCEERDE OBSTIPATIE

Opioïd-geïnduceerde obstipatie (OIC) is een veel voorkomende en invaliderende bijwerking van opioïden bij de behandeling van matig tot ernstige maligne en niet-maligne pijn.¹ Met de komst van naldemedine (Rizmoic®) is er voor deze patiënten een nieuwe behandeloptie.²

Opioïd-geïnduceerde obstipatie

Opioïden blokkeren de transmissie van pijnsignalen door het activeren van de μ -opioïdreceptoren in het brein.¹ Deze receptoren bevinden zich echter ook in de darmen, waar activatie van de μ -opioïdreceptoren leidt tot een verhoogde opname van water uit de darm en een verminderde darmbeweging.¹ Het gevolg: obstipatie (tabel 1).⁴

Voor patiënten die opioïden (moeten) gebruiken, is OIC een veel voorkomende en belastende bijwerking, zeker wanneer patiënten wegens de OIC het gebruik van opioïden stoppen en daarmee de pijnbehandeling beïnvloeden. OIC heeft daarmee een fysieke, mentale en sociale impact.^{3,5,6} De cijfers liegen er niet om: 51-87% van de oncologische patiënten en 41-57% van de patiënten met chronische niet-maligne pijn die met opioïden worden behandeld, krijgt te maken met OIC.¹

OIC heeft een duidelijk aanwijsbare oorzaak

Hoewel de criteria voor functionele obstipatie en OIC identiek zijn, is de causaliteit anders.¹ Er is sprake van functionele obstipatie als de onderliggende somatische oorzaak onbekend is. Andere risicofactoren voor obstipatie zijn onder andere hogere leeftijd, vrouwelijk geslacht, een vezelarm dieet, onregelmatige stoelgang en minder lichaamsbeweging.⁴ Bij OIC leidt het opioïdengebruik – ongeacht of dit zwakke (tramadol, codeïne) of sterkere opioïden (morphine, fentanyl, oxycodon, hydromorfon) zijn – tot obstipatie.^{5,6}

De rol van laxermiddelen bij OIC

OIC is een voorspelbaar probleem bij het gebruik van opioïden. Diverse richtlijnen, waaronder de Obstipatierichtlijn in de palliatieve setting 2022 en de NHG-Standaard Pijn 2023, adviseren in lijn met verschillende toonaangevende en relevante buitenlandse richtlijnen om patiënten die opioïden gebruiken tevens preventief laxantia (osmotisch of stimulerend) voor te schrijven.^{4,7} Laxantia pakken het onderliggende probleem (activatie van de μ -opioïdreceptoren) echter niet bij de oorzaak aan.

Werkingsmechanisme naldemedine

De perifeer werkende μ -opioïd-receptorantagonist (PAMORA) naldemedine doet dat wel. Naldemedine is een opioïd-antagonist die bindt aan de μ -, δ - en κ -opioïdreceptoren en daarmee de binding van het opioïd aan de μ -opioïdreceptoren in het maag-darmkanaal blokkeert.⁸ Het laat de pijnstillende effecten van opioïden op het centraal zenuwstelsel echter ongemoeid.⁸ Naldemedine is geïndiceerd voor de behandeling van OIC bij volwassen patiënten die eerder zijn behandeld met een laxermiddel.⁹

Tabel 1. Diagnose obstipatie⁴

TEN MINSTE TWEE VAN DEZE SYMPTOMEN ZIJN AANWEZIG:

- Hard persen tijdens >25% van de stoelgang
- Harde of klonterige ontlasting bij >25% van de stoelgangen
- Gevoel van onvolledige lediging of anorectale blokkade bij de anus bij >25% van de stoelgangen
- Noodzaak tot handmatige verwijdering van ontlasting bij >25% van de stoelgangen
- Minder dan drie spontane stoelgangen per week

Er is sprake van OIC wanneer deze symptomen ontstaan of verergeren na het starten, veranderen of verhogen van opioïde therapie.

Praktisch en makkelijk in gebruik

De behandeling met naldemedine bestaat uit 1 tablet in een dosering van 200 microgram (0,2 mg) en kan op elk gewenst moment van de dag, met of zonder voedsel worden ingenomen.⁹ Naldemedine kan met en zonder laxeermiddelen worden gebruikt; aanpassingen van het doseringsschema van pijnstillers zijn niet nodig voordat er wordt gestart met naldemedine.⁹ Dosisaanpassingen zijn niet nodig bij patiënten ouder dan 65 jaar, patiënten met nierfalen en patiënten met licht tot matig leverfalen.*

**NB: opstarten met voorzichtigheid bij patiënten van ≥ 75 jaar; klinische controle bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie is aanbevolen en naldemedine wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie.⁹*

Effectiviteit en verdraagbaarheid naldemedine

Naldemedine geeft in gerandomiseerde, dubbelblind, placebogecontroleerde studies significant meer responders dan placebo en wordt daarbij goed verdragen. In de studies COMPOSE 1 en COMPOSE 2 zijn werkzaamheid en veiligheid van naldemedine 0,2 mg 1dd ten opzichte van placebo gedurende 12 weken onderzocht bij patiënten met chronische niet-maligne pijn en OIC. Het percentage responders in beide studies was significant hoger onder degenen die naldemedine kregen (47,6% met naldemedine versus 34,6% met placebo ($p = 0,0020$) in COMPOSE 1 en 52,5% versus 33,6% ($p < 0,0001$) in COMPOSE 2).¹⁰ De percentages van tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (TEAE's)* waren resp. 49% versus 45% in COMPOSE 1 en 50% versus 48% in COMPOSE 2 (niet significant).¹⁰ Uit post-hocanalyses van de COMPOSE-studies blijkt dat naldemedine net zo goed werkt bij non-responders op laxantia als bij responders.

**TEAE = treatment-emergent adverse event*

In COMPOSE 3 is de veiligheid van naldemedine 0,2 mg 1dd gedurende 52 weken bij patiënten met chronische niet-maligne pijn en OIC onderzocht en vergeleken met placebo ($n = 623$). Naldemedine werd over het algemeen beter verdragen (TEAE's 68,4%) dan placebo [72,1%]. Het middel verstoorde de door opioïden gemedieerde analgesie niet en gaf geen aanleiding tot opioïdeontwenning.¹¹

De werkzaamheid van naldemedine in een gerandomiseerde, dubbelblind, placebo-gecontroleerde studie ten opzichte van placebo bij patiënten met maligne pijn na een behandelduur van 14 dagen is bestudeerd in de COMPOSE 4-studie. Meer patiënten die naldemedine gebruikten hadden een verbetering in spontane stoelgangen (71%) in vergelijking met de patiënten die placebo kregen (34%, $p < 0,0001$).¹²

Conclusie

OIC heeft een aanwijsbare oorzaak: het starten of veranderen van opioïd prescriptie. Laxantia kunnen weliswaar helpen bij functionele obstipatie, maar pakken zeker bij OIC het probleem niet bij de oorzaak aan en werken daarom onvoldoende. OIC is hardnekkig en bij onvoldoende resultaat van laxantia is behoefte aan een directe aanpak van de oorzaak. Met de nieuwe opioïdantagonist naldemedine, die de binding van het opioïd aan de μ -opioïdreceptoren in het maag-darmkanaal blokkeert, is een uitbreiding van een gerichte aanpak en daarmee behandeling van OIC mogelijk.

REFERENTIES

1. Farmer AD, et al. *United European Gastroenterol J* 2019;7(1):7-20. 2. GVS-rapport naldemedine. 3. Varrassi G, et al. *Pain Ther* 2021;10: 1139-53. 4. Obstipatierichtlijn 2022. 5. Andresen V, et al. *United European Gastroenterol J* 2018;6(8):1254-66. 6. Bell TJ, et al. *Pain Medicine* 2009;10(1):35-42. 7. NHG-Standaard Pijn 2023. 8. Hu K, et al. *P&T* 2018;43(10):601-27. 9. SmPC Rizmoic. 10. Hale M, et al. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:555-64. 11. Webster LR, et al. *Pain* 2018;159(5):987-94. 12. Katakami N, et al. *J Clin Oncol*. 2017;35(34):3859-66.