ebminfo.at

Evidenzbasiertes Informationszentrum für ÄrztInnen

Rapid Review

Opioid-Antagonist Naloxon zur Therapie der Opioidinduzierten Obstipation

erstellt von Dr.in Anna Glechner

http://www.ebminfo.at/opiod-antagonist-naloxon

Bitte den Rapid Review wie folgt zitieren:
Glechner A., Opioid-Antagonist Naloxon zur therapie der Opioidinduzierten Obstipation. EbM Ärzteinformationszentrum; Februar 2018. Available from: http://www.ebminfo.at/opiod-antagonist-naloxon

EbM Ärzteinformationszentrum
Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie
Donau-Universität Krems

Cochrane Österreich

Anfrage / PIKO-Frage

Ist der Einsatz des Kombinationspräparates Targin® (Oxycodon retard und Naloxon retard) bei postoperativen PatientInnen anderen Opioiden hinsichtlich der Opioid-induzierten Obstipation überlegen?

Ergebnisse

Studien

Für PatientInnen in der postoperativen Phase gibt es derzeit keine Studien, die die Wirksamkeit von Targin® untersuchen.

Die vorliegende Evidenz bezieht sich auf chronische SchmerzpatientInnen mit Opioid-induzierter Obstipation. Das Kombinationspräparat Targin® könnte bei einer ausgesuchten PatientInnengruppe unter Langzeit-Opioid-Therapie mit bereits bestehender Opioid-induzierter-Obstipation, Obstipationssymptome reduzieren. Aufgrund des Verzerrungspotentials der vorliegenden randomisierten kontrollierten Studien, ist die Aussagekraft hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit von Targin® limitiert. Derzeit gibt es keine Studien, die Targin® mit anderen Opiaten in Kombination mit den in der Klinik verwendeten Laxantien vergleichen.

Stärke der Evidenz

0 von 3 = Insuffizient

Stärke der Evidenz für die Wirksamkeit und Sicherheit des Kombinationspräparates Targin® bei Opioid-induzierter Obstipation, bei postoperativen PatientInnen.

1 von 3 = Niedrig

Stärke der Evidenz für die Wirksamkeit und Sicherheit des Kombinationspräparates Targin® bei Opioid-induzierter Obstipation, bei PatientInnen unter Langzeit-Opioid-Therapie.

Methoden

Um relevante Studien zu finden, wurde in folgenden Datenbanken recherchiert: Cochrane Library, PubMed, UpToDate, Google Scholar. Die Suche erfasste alle Studien bis 09.01.2012. Zusätzlich wurde die Literatursuche durch eine manuelle Suche anhand von Referenzlisten ergänzt. Dies ist kein systematischer Review, sondern eine Zusammenfassung der besten Evidenz, die in den obengenannten Datenbanken zu diesem Thema durch Literatursuche gewonnen werden konnte.

Resultate

Studien

Für PatientInnen in der postoperativen Phase gibt es derzeit keine Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Targin® belegen. Die vorliegende Evidenz bezieht sich auf chronische SchmerzpatientInnen mit Opioid-induzierter Obstipation. Laut Fachinformation des Herstellers wird die Verabreichung innerhalb der ersten 12-24 Stunden postoperativ nicht empfohlen.

In zwei von der Firma Mundipharma finanzierten, randomisierten kontrollierten Phase III - Studien zeigte sich bei PatientInnen mit nicht Tumor-bedingten chronischen Schmerzen und bereits vorhandener Opioid-induzierter Obstipation unter Targin® eine Besserung der Obstipation im Vergleich zu Plazebo.[1,2] Die beiden Studien unterscheiden sich in der Dosierung von Oxycodon retard: 20-50mg/Tag bzw. 60-80 mg/Tag.[1,2] Der primäre Endpunkt der beiden Studien war eine Besserung der Darmfunktion, die mittels „bowel function index“ (BFI) evaluiert wurde. Die Beurteilung erfolgte auf einer Skala von 0-100 (überhaupt kein Problem bis sehr starkes Problem). Insgesamt wurden in beiden Studien 600 chronische SchmerzpatientInnen mit Opioid-induzierter Obstipation, in einen Targin®-Arm (Oxycodon rtd. + Naloxon rtd., Dosis 2:1) und einen Oxycodon retard-Arm randomisiert.[1,2]

Eine Veränderung des BFI um 12 Punkte oder mehr wurde als klinisch relevant definiert. Im Rahmen der statistischen Analyse konnte nach 4 Wochen in der Studie[1] mit der höheren Oxycodon-Dosierung mit dem Einsatz von Targin eine Reduktion der BFI-Werte um durchschnittlich 14,9 Punkte (95% KI:11,9-17,9; p<0,0001) auf der BFI-Skala gezeigt werden. In der Studie[2] mit der niedrigeren Oxycodon-Dosierung erzielte der Einsatz von Targin eine Reduktion um durchschnittlich 15,2 Punkte. (95% KI:12,2-18,2; p<0,0001).

In beiden Behandlungsarmen wurden zusätzlich Laxantien benötigt, wobei in der Studie mit der höheren Oxycodon-Dosierung (60-80 mg/Tag), 43% (56 von 130 PatientInnen) der Targin®-Gruppe Laxantien verwendeten und 64% (86 von 135 PatientInnen, p=0,009) in der Oxycodon-Gruppe.[1] In der Studie mit der niedrigeren Oxycodon-Dosierung waren diese Zahlen etwas geringer (31% vs. 55%, p=0,0001).[2]

Die Analgesie als sekundärer Endpunkt der beiden Studien wurde trotz der Kombination mit einem Opioidantagonisten als anhaltend beschrieben und mit einer „Pain Intensity Scale“ erfasst. (Skala von 1-10). In

beiden Studien bewegte sich der Mittelwert an der „Pain Intensity Scale“ zwischen 3,5-4 (Standardabweichung bis +/-1,6). Für die Bewertung der Schmerzen wurde in der Studie mit der höheren Dosierung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Oxycodon retard-Gruppe und der Targin®-Gruppe errechnet: 0,1; (95% KI: -0,14 - 0,34, p=0,406)[1]

Die Anzahl an angegebenen unerwünschten Ereignissen war im Rahmen der beiden 12-wöchigen Studien in beiden Behandlungsarmen weitgehend mit dem Nebenwirkungsprofil anderer Opioide vergleichbar.[1,2] Die Fachinformation empfiehlt bei Umstellung von einem anderen Opiat auf Targin®, bei PatientInnen unter Langzeitbehandlung mit hohen Opioid-Dosen Observanz, da initial Entzugssymptome auftreten können.

Das Bias-Risiko der beiden Studien ist insgesamt als hoch einzustufen. Es bleibt unklar, ob jeweils eine adäquate Methode für die Randomisierung verwendet wurde, und ob die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet war. Es ist anzunehmen, dass die Endpunkte nicht verblindet analysiert wurden. In einer der beiden Studien wurden die jeweiligen Indikationen für die Schmerztherapie angegeben, diese waren in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar.
Es wurden unterschiedliche Drop-Out raten angegeben: Die Drop-Out-Rate für die Patientengruppe, die ohne gröbere Protokollverletzungen die Studie beendete, war in der Studie mit der niedrigeren Oxycodon-Dosierung 27% (20-50 mg/Tag), und in der Studie mit der höheren Oxycodon-Dosierung 30% (60-80mg/Tag). Die differentielle Drop-Out-Rate war 8% bzw. 2%.

In einer Run-in Phase wurden in beiden Studien PatientInnen mit einer Langzeit-Opioidtherapie auf Oxycodon umgestellt, und bei bekannter Opioid-induzierter Obstipation in die Studie eingeschlossen. Im klinischen Bereich sind diese Ergebnisse daher nur für PatientInnen mit einer Langzeit-Opioidtherapie und bekannter Obstipation übertragbar.

In einem Cochrane-Review, der ältere randomisierte kontrollierte Studien berücksichtigt (bis 2007) wird die Evidenz bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit des nicht selektiven Opioid-Antagonisten Naloxon, in der Behandlung der Opioid-induzierten Obstipation als unzureichend bewertet.[3]

Zusammenfassend könnte das Kombinationspräparat Targin® bei einer ausgesuchten PatientInnengruppe unter Langzeit-Opioid-Therapie mit bereits bestehender Opioid-induzierter- Obstipation, Obstipationssymptome reduzieren. Aufgrund des Verzerrungspotentials der Studien ist die Aussagekraft hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von Targin® limitiert. Derzeit gibt es keine Studien, die Targin® mit anderen Opiaten in Kombination mit den in der Klinik verwendeten Laxantien vergleichen.

Suchstrategien

Suche bis 09.01.2012

PubMed

#17 Search Naloxone AND Oxycodone Limits: Humans, English, German (80)

#36 Search Naloxone AND Oxycodone (119)

#33 Search #1 AND #2 Limits: Humans, English, German (0)

#32 Search #31 OR #1 AND #2 Limits: Humans, English, German (0)

#31 Search (("Oxycodone/adverse effects"[Mesh] OR "Oxycodone/therapeutic use"[Mesh])) AND ("Naloxone/adverse effects"[Mesh] OR "Naloxone/therapeutic use"[Mesh]) Limits: Humans, English, German (45)

#30 Search (("Oxycodone/adverse effects"[Mesh] OR "Oxycodone/therapeutic use"[Mesh])) AND ("Naloxone/adverse effects"[Mesh] OR "Naloxone/therapeutic use"[Mesh]) (50)

#25 Search Oxycodone (1570)

#24 Search #23 AND #22 (6)

#23 Search postoperativ* or perioperativ* (573294)

#22 Search oxycodone naloxone (119)

#21 Search emerging[Title] AND new[Title] AND therapeutic[Title] AND options[Title] AND management[Title] AND opioid[Title] AND induced[Title] AND constipation[Title] (1)

#19 Search new[Title] AND study[Title] AND demonstrates[Title] AND dual[Title] AND effect[Title] AND oxycodone[Title] AND naloxone[Title] AND combination[Title] (1)

#17 Search naloxone AND Oxycodone (119)

#16 Search Fixed-ratio[Title] AND combination[Title] AND oxycodone[Title] AND naloxone[Title] AND compared[Title] AND oxycodone[Title] AND alone[Title] AND relief[Title] (1)

#15 Search Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief (1)

#14 Search Combined[Title] AND oral[Title] AND prolonged-release[Title] AND oxycodone[Title] AND naloxone[Title] AND opioid-induced[Title] AND bowel[Title] AND dysfunction[Title] AND review[Title] AND efficacy[Title] AND safety[Title] AND data[Title] AND treatment[Title] AND patients[Title] AND experiencing[Title] AND chronic[Title] AND pain[Title] (1)

#13 Search Combined oral prolonged-release oxycodone and naloxone in opioid-induced bowel dysfunction: review of efficacy and safety data in the treatment of patients experiencing chronic pain. (1)

#11 Search Fixed-ratio[Title] AND combination[Title] AND oxycodone[Title] AND naloxone[Title] AND compared[Title] AND oxycodone[Title] AND alone[Title] AND relief[Title] AND opioid-induced[Title] AND constipation[Title] AND moderate-to-severe[Title] AND noncancer[Title] AND pain[Title] (1)

#10 Search Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate-to-severe noncancer pain. (1)

#8 Search New[Title] AND substances[Title] AND applications[Title] AND postoperative[Title] AND pain[Title] AND therapy[Title] (1)

#7 Search New substances and applications for postoperative pain therapy Limits: Systematic Reviews (1)

#5 Search oxycodone AND naloxone Limits: Systematic Reviews (2)

#3 Search oxycodone AND naloxone (119)

#2 Search oxycodon AND Naloxone (0)

#1 Search targin

The Cochrane Library

#1 (oxycodone AND naloxone):ti,ab,kw (14)

#2 opioid AND antagonist (1269)

#3 (#2 AND bowel AND dysfunction) (22)

Referenzen

1. Lowenstein O, Leyendecker P, Hopp M, et al. Combined prolonged-release oxycodone and naloxone improves bowel function in patients receiving opioids for moderate-to-severe non-malignant chronic pain: a randomised controlled trial. Expert Opin Pharmacother. Mar 2009;10(4):531-543.
2. Simpson K, Leyendecker P, Hopp M, et al. Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate-to-severe noncancer pain. Curr Med Res Opin. Dec 2008;24(12):3503-3512.
3. McNicol Ewan D, Boyce D, Schumann R, Carr Daniel B. Mu-opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008(2). www.mrw.interscience.wiley.com/.../articles/CD006332/frame.html.

Ein Projekt von

Das Evidenzbasierte Ärzteinformationszentrum ist ein Projekt von Cochrane Österreich am **Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie** der Donau-Universität Krems. Rapid Reviews für niederösterreichische SpitalsärztInnen werden von der Landeskliniken-Holding finanziert.

Disclaimer

Dieses Dokument wurde vom EbM Ärzteinformationszentrum des Departments für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie der Donau-Universität Krems – basierend auf der Anfrage eines praktizierenden Arztes / einer praktizierenden Ärztin – verfasst.

Das Dokument spiegelt die Evidenzlage zu einem medizinischen Thema zum Zeitpunkt der Literatursuche wider. Das EbM Ärzteinformationszentrum übernimmt keine Verantwortung für individuelle PatientInnentherapien.