

<http://hdl.handle.net/1765/116451>



# Summary / Nederlandse samenvatting



## SUMMARY

### Chapter 1

The introduction describes the rationale for this thesis. Binding of opioids to  $\mu$ -receptors within the gastrointestinal (GI) tract can lead to impairment of motility and secretion and induce a variety of symptoms, including nausea, gastro-paresis, secondary pseudo-obstruction and constipation. This complex of impairment and symptoms is called Opioid Induced Bowel Dysfunction (OIBD). Opioid Induced Constipation (OIC) is the most common symptom of OIBD. In current practice the advice for treatment and prevention of OIC is to treat patients on opioid analgesics prophylactically with a laxative regime in addition to lifestyle modifications, such as increased exercise, greater fluid intake, and dietary changes. Despite this laxative regimen, literature describes that some patients still experience OIC and/or do not tolerate the adverse events of the laxative regime; i.e. patients with laxative-refractory OIC. Over the years opioid receptor antagonists like methylnaltrexone, naloxegol and naloxone are increasingly being used for the pathophysiological treatment of OIC. The efficacy of laxative treatment and pathophysiological treatment with a prolonged release combination of oxycodone/naloxone (PR OXN) in daily practice is not clear. Therefore, the efficacy of the current Dutch laxative regime in daily practice was explored. Also the efficacy of PR OXN in daily practice was further explored, with a focus on patients with laxative-refractory OIC.

### Chapter 2

In the Netherlands patients on opioids are treated prophylactically with laxatives for the prevention of OIC. However, literature on treatment of OIC at time of Dutch guideline development was sparse and non-conclusive, based on expert opinion was assumed that the Dutch laxative regime would be a suitable regime to prevent and treat OIC. This chapter presents the results of an observational pilot study to test the efficacy of the laxative regime for the prevention and treatment of OIC in daily practice. The findings of the study indicate that the laxative regime might not be effective and feasible for the prevention and treatment of OIC and a larger clinical study is warranted investigating the efficacy and tolerability of the laxative regime for the prevention and treatment of OIC.

### Chapter 3

Given the unique etiology of OIC and the effects of opioids on neural activity, motility and secretion throughout the entire gastrointestinal tract<sup>11</sup>, treatment of OIC should target the etiology of this condition via a  $\mu$ -opioid receptor mediated approach. PAMORA's and naloxone (a non-selective opioid antagonist), are considered to be pathophysiological treatment for OIC. Chapter 3 describes the result on a systematic review and meta-

analysis performed to gain insight on the efficacy on OIC between the PAMORA's and PR OXN. Despite significant heterogeneity between studies all identified randomized controlled trials showed that the efficacy of opioid antagonist treatment was superior to control treatment with respect to the proportion of patients achieving normal bowel function, the proportion of patients needing additional laxatives as well as the PAC-SYM total score. The Number Needed to Treat (NNT) to obtain normal bowel function was ~5 (~3.5-7). An interesting population with respect to opioid induced constipation is the laxative refractory population. Therefore we also included analyses for the subgroup of laxative refractory patients. For naloxegol the NNT was ~6.7. For PR OXN the change in BFI was less pronounced compared with the total population (MD -8.93 95%CI -16.26 to -1.59; n=75). Within the naloxegol and PR OXN studies no heterogeneity was detected. The results indicate that PAMORA's and PR OXN are effective treatments for OIC, even in patients with laxative-refractory OIC. However, further studies are warranted using similar definitions for OIC as well as for laxative-refractory.

#### Chapter 4

Based on clinical trials of PR OXN and the mechanism of action of PR OXN expectations were that PR OXN is a suitable option for the treatment of OIC in patients refractory to at least 2 different laxatives (ATC level 4 class) with a different mode of action. This chapter described a post-hoc analysis that was performed exploring the efficacy of PR OXN in this patient population. During treatment with PR OXN, statistically significant and clinically relevant improvements in bowel function were observed in patients at the end of double-blind treatment with OXN. The positive effect of PR OXN on bowel function is further emphasized by the finding that the proportion of patients who had a normal bowel function increased by over four-fold from screening with a decrease in laxative use. This post-hoc analysis suggested that the effects seen in the randomized controlled clinical trial program are also valid for patients with persisting OIC despite the use of at least two different types of laxatives, and provides further confirmation that naloxone addresses OIC from a pathophysiological point of view rather than merely a symptomatic standpoint.

#### Chapter 5

In this chapter the results of an observational study that followed laxative-refractory patients that were switched to PR OXN in Belgium are presented. The aim of the trial was to evaluate the efficacy of PR OXN on bowel function and pain after switching from opioids to PR OXN in patients that met the reimbursement-criteria for PR OXN. The study found that PR OXN was superior to PR OXY in terms of pain relief, OIC, and quality of life in patients with chronic pain previously treated with PR OXY and experiencing OIC despite the use of at least 2 different laxatives. This study confirmed that after 4 weeks of

treatment with PR OXN, a clinically relevant improvement in OIC was attained in patients experiencing laxative-refractory OIC.

## **Chapter 6**

As the reimbursement guidelines for laxative-refractory OIC were very strict, also an observational study was performed in which patients were followed after switching from WHO-step 1, WHO-step 2 or WHO-step 3 medication to PR OXN treatment. Patients had been switched to PR OXN because of insufficient pain relief and/or unacceptable side effects on their previous medication and the presence of OIC was not an inclusion parameter. This chapter describes the results of that study.

## **Chapter 7**

Chapter 7 describes the results of a cost-utility analysis of PR OXN in patients suffering from laxative refractory OIC. This analysis demonstrated cost-effectiveness of PR OXN for opioid-treated patients with non-malignant pain suffering from laxative-refractory OIC with an ICER of € 6,924 per QALY gained.

## **Chapter 8**

In the general discussion, the focus of this dissertation is explicated. The findings of the studies performed are enumerated and commented. In addition, the current state of knowledge and theory concerning opioid induced constipation summarized. It discusses the importance of clear definitions for OIC as well as for laxative-refractory OIC. And it discusses future research possibilities to investigate the efficacy of PR OXN for the treatment of OIC in comparison to the current laxative regime and other opioid antagonists.

## NEDERLANDSE SAMENVATTING

### Hoofdstuk 1

De introductie beschrijft de achtergrond en aanleiding van deze thesis. De binding van opioïden aan  $\mu$ -receptoren in het gastro-intestinale (GI, maag-darm) stelsel kan leiden tot gebreken in de motiliteit en secretie en kan een variëteit aan symptomen veroorzaken, waaronder misselijkheid, vertraagde maaglediging, secundaire pseudo-obstructie en obstipatie. Dit complex aan gebreken en symptomen wordt opioïd geïnduceerde darm dysfunctie genoemd (OIBD). Opioïd geïnduceerde obstipatie (OIC) is het meest voorkomende symptoom van OIBD. In de huidige dagelijkse praktijk is het advies voor de behandeling en preventie van OIC, een profylactische behandeling met laxantia voor alle patiënten die opioïden gebruiken in combinatie met leefstijl aanpassingen, zoals beweging, voldoende drinken en aanpassing van het voedingspatroon. Ondanks dit laxans regime, wordt er in de literatuur beschreven dat sommige patiënten nog steeds OIC ontwikkelen en ervaren en/of dat ze de bijwerkingen van het laxansregime niet tolereren; deze patiënten hebben laxans-refractaire OIC. In de afgelopen jaren worden opioïd receptor antagonisten, zoals methylnaltrexon, naloxegol en naloxon, steeds vaker gebruikt vanwege de pathofysiologische werking op OIC. De effectiviteit van laxansbehandeling, alsook de pathofysiologische behandeling met oxycodon/naloxon met verlengde afgifte (PR OXN) in de dagelijkse praktijk is echter nog niet duidelijk. Daarom werd de effectiviteit van het huidige Nederlandse laxansregime onderzocht in de dagelijkse praktijk. Daarnaast werd de effectiviteit van PR OXN in de dagelijkse praktijk verder onderzocht, met speciale aandacht voor patiënten met laxans-refractaire OIC.

### Hoofdstuk 2

In Nederland worden patiënten die met opioïden behandeld worden profylactisch behandeld met laxantia om OIC te voorkomen. Echter de literatuur voor de behandeling van OIC was op het moment van de ontwikkeling van de Nederlandse richtlijn spaarzaam en niet eenduidig, gebaseerd op de opinie van de experts werd aangenomen dat het laxans-regime een gepast regime zou zijn voor de preventie en behandeling van OIC. Dit hoofdstuk beschrijft de resultaten van een observationele pilot studie naar de effectiviteit van dit laxansregime voor de preventie en behandeling van OIC in de dagelijkse praktijk. De bevindingen van deze studie tonen dat het huidige laxans-regime mogelijk niet effectief is voor de preventieve en behandeling van OIC. Een grotere klinische studie is noodzakelijk waarin de effectiviteit en verdraagbaarheid van het laxans-regime voor de preventie en behandeling van OIC wordt onderzocht.

### Hoofdstuk 3

Gegeven de unieke etiologie van OIC en de effecten van opioïden op neurale activiteit, motiliteit en secretie in het maag-darm stelsel, zou de behandeling van OIC gericht moeten zijn op deze etiologie via een mu-opioïd receptor gemedieerde aanpak. Perifeer werkende mu-opioïd receptor antagonist (PAMORA's) en naloxon (een niet selectieve opioïd antagonist), worden beschouwd als een pathofysiologische behandeling voor OIC. Hoofdstuk 3 beschrijft de resultaten van een systematisch review en meta-analyse welke werd uitgevoerd om inzicht te krijgen in de effectiviteit voor de behandeling van OIC tussen de PAMORA's en PR OXN. Hoewel er significante heterogeniteit was tussen de studies, toonden alle geïdentificeerde gerandomiseerde gecontroleerd trials (RCTs) dat de effectiviteit van de behandeling met opioïd antagonist superieur was aan de controle behandeling, met betrekking tot het proportie patiënten dat een normale darmfunctie bereikte, de proportie patiënten die additionele laxantia gebruikten alsook de PAC-SYM totaal score. De Number Needed to Treat (NNT) om een normale darmfunctie te verkrijgen was  $\sim 5$  ( $\sim 3.5-7$ ). Een interessante populatie met betrekking tot OIC was de laxans-refractaire populatie, wat leidde tot een subgroep analyse van deze laxans-refractaire patiënten. De NNT van naloxegol was  $\sim 6.7$  en voor PR OXN was de verandering in BFI minder sterk in vergelijking met de totale populatie (MD -8.93 95%BI -16.26 tot -1.59; n=75). Binnen de studies met naloxegol en PR OXN werd geen heterogeniteit gedetecteerd. De resultaten suggereren dat PAMORA's en PR OXN effectieve behandelingen zijn voor OIC, ook bij patiënten met laxans-refractaire OIC. Echter, verdere studies zijn noodzakelijk waarbij vergelijkbare definities gehanteerd worden voor OIC, alsook voor laxans-refractaire OIC.

### Hoofdstuk 4

Gebaseerd op klinische studies van PR OXN en het werkingsmechanisme van PR OXN was de verwachting dat PR OXN een passende optie is voor de behandeling van OIC bij patiënten met laxans-refractaire OIC (waarbij de patiënten refractair zijn aan ten minste 2 verschillende laxantia (ATC-klasse niveau 4) met een verschillend werkingsmechanisme. Dit hoofdstuk beschrijft een post-hoc analyse die werd uitgevoerd om de effectiviteit van PR OXN in deze patiëntenpopulatie te onderzoeken. Gedurende de behandeling met PR OXN, werden statistisch significante en klinisch relevante verbeteringen van de darmfunctie aangetoond aan het eind van de dubbelblinde behandeling met PR OXN. Het positieve effect van PR OXN op de darmfunctie werd verder ondersteund door de waarneming dat de proportie patiënten met een normale darmfunctie in viervoud toenam ten opzichte van de screening, terwijl het laxans-gebruik verminderde. Deze post-hoc analyse suggereert dat de effecten welke gezien werden in het klinische studieprogramma ook gelden voor patiënten met OIC die persisteert ondanks het gebruik

van ten minste 2 verschillende typen laxantia. Het bevestigt het standpunt dat naloxon een pathofysiologische behandeling is van OIC.

### **Hoofdstuk 5**

In dit hoofdstuk worden de resultaten beschreven van een observationele studie in België welke patiënten met laxans-refractaire OIC volgde die gestart waren met PR OXN. De doelstelling van de studie was om de effectiviteit van de behandeling met PR OXN op de darmfunctie en de pijnstilling te analyseren na het overstappen van oxycodon naar PR OXN. Alle patiënten voldeden aan de vergoedingscriteria voor PR OXN. De studie toonde dat PR OXN superior was aan oxycodon m.b.t. pijnstilling, OIC en kwaliteit van leven bij patiënten met chronische pijn welke behandeld werd met oxycodon en laxans-refractaire OIC ervaren. De studie bevestigde dat na 4 weken behandeling met PR OXN een klinisch relevante verbetering van de darmfunctie werd behaald bij patiënten met laxans-refractaire OIC.

### **Hoofdstuk 6**

Omdat de vergoedingsrichtlijnen voor laxans-refractaire OIC zeer strikt waren, werd ook een observationele studie uitgevoerd, waarin patiënten gevolgd werden die gestart waren met PR OXN na behandeling met WHO-stap 1, WHO-stap 2 of WHO-stap 3 medicatie. De patiënten startten met PR OXN vanwege onvoldoende pijnstilling en/of onacceptabele bijwerkingen op de voorgaande medicatie, OIC was geen onderdeel van de inclusie-parameters. Dit hoofdstuk beschrijft de resultaten van die studie.

### **Hoofdstuk 7**

Omdat kosten in het huidige gezondheidszorgstelsel van belang zijn werd ook een kosten-utiliteit analyse uitgevoerd. Hoofdstuk 7 beschrijft de resultaten van de kosten-utiliteit analyse van PR OXN bij patiënten met laxans-refractaire OIC. De analyse toonde dat PR OXN kosteneffectief is bij patiënten met niet-maligne pijn en laxans-refractaire OIC met een incrementele kosteneffectiviteit ratio (ICER) € 6,924 per gewonnen levensjaar in goede kwaliteit (quality adjusted life years (QALY)).

### **Hoofdstuk 8**

In de discussie wordt de focus van dit proefschrift besproken. De bevindingen van de uitgevoerde studies worden besproken en bediscussieerd. Verder wordt de huidige kennis en theorie over OIC samengevat. Het bediscussieert het belang van duidelijke definities voor OIC en laxans-refractaire OIC. Daarnaast worden toekomstige mogelijkheden besproken voor vergelijkend onderzoek naar PR OXN in de behandeling van OIC vergeleken met het huidige laxans regime en andere opioïd antagonisten.