

Urologe 2018 · 57:207–210
<https://doi.org/10.1007/s00120-018-0579-5>
 Online publiziert: 2. Februar 2018
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2018



Jennifer Kranz^{1,2} · Laura-Maria Krabbe^{2,3}

¹ Akademisches Lehrkrankenhaus der RWTH Aachen, Klinik für Urologie und Kinderurologie, St.-Antonius-Hospital, Eschweiler, Deutschland

² UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie, Berlin, Deutschland

³ Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Münster, Albert-Schweitzer Campus 1, Münster, Deutschland

Effektivität und Sicherheit von Alvimopan zur Wiederherstellung der Darmfunktion bei Patienten nach radikaler Zystektomie

Originalpublikation

Sultan S, Coles B, Dahm P (2017) Alvimopan for recovery of bowel function after radical cystectomy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 5. Art. No.: CD012111. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012111.pub2>.

Übersetzung

Von J. Kranz und L.-M. Krabbe

Hintergrund

Alvimopan wird in der abdominalen Chirurgie eingesetzt, um eine postoperative Ileussyndromatik bei Patienten mit Dünndarmresektionen und primärer Anastomose zu reduzieren. Die Funktion und Wirksamkeit von Alvimopan bei Patienten nach radikaler Zystektomie mit Harnableitung ist nicht genau bekannt.

Ziel

Ziel des Reviews ist die Beurteilung der Wirksamkeit von Alvimopan auf die postoperative Darmdysfunktion im Rahmen eines optimierten postoperativen Genesungspfades im Vergleich zum optimierten postoperativen Genesungspfad allein, bei Patienten, die sich einer radikalen Zystektomie unterziehen.

Suchmethodik

Das Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE und Embase wurden mit den Begriffen Alvimopan und Zystektomie durchsucht. Wir überprüften auch Abstracts aus den letzten 4 Jahren (2013 bis 2016) der American Urologic Association, Society of Urologic Oncology und American Society of Clinical Oncology Genitourinary Cancers.

Auswahlkriterien

Wir suchten nach randomisierten kontrollierten Studien, die Alvimopan mit Placebo verglichen.

Datensammlung und Analyse

Dieser Review basiert auf einem bereits veröffentlichten Protokoll. Wir haben eine umfassende Suche in mehreren Datenbanken, darunter CENTRAL in der Cochrane Library, MEDLINE, Embase, LILACS, Web of Science, Scopus und Biosis, durchgeführt, die wir zuletzt am 6. Februar 2017 aktualisierten. Weiterhin durchsuchten wir die Abstract-Bände relevanter großer Kongresse (2013–2016), Datenbanken mit grauer Literatur, Studienregister, Zitate in relevanten Reviews und kontaktierten klinische Experten und den Arzneimittelhersteller. Zwei

Reviewautoren sichteten anschließend unabhängig voneinander die Literatur in zwei Stufen (Titel und Abstract, Volltext) unter Verwendung der Covidence-Software. Zwei Reviewautoren beurteilten unabhängig voneinander das Risiko für Bias pro Endpunkt mit dem Cochrane-Tool und bewerteten die Qualität der Evidenz nach GRADE. Die Ergebnisse der einzigen geeigneten Studie wurden in einer „Summary-of-findings-Tabelle“ auf der Grundlage einer „Intention-to-treat-Analyse“ dargestellt.

Hauptergebnisse

Basierend auf einer einzigen Studie und moderater Qualität der Evidenz reduziert Alvimopan die Zeit, einen kombinierten Endpunkt aus Toleranz von fester Nahrung und Wiederkehr von Darmtätigkeit zu erreichen (Hazard Ratio [HR] 1,77, 95 %-Konfidenzintervall [KI] 1,41–2,23). Dies entspricht 165 Patienten mehr (109–207 mehr) pro 1000 Patienten, die diesen Endpunkt innerhalb von 10 Tagen nach der Operation erreichen. Basierend auf moderater Qualität der Evidenz reduziert Alvimopan die Zeit bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus (HR 1,67, 95 %-KI 1,38–2,01). Dies entspricht 138 Patienten mehr (82–198 mehr) pro 1000 Patienten, die innerhalb von 10 Tagen nach der Operation aus dem Krankenhaus entlassen werden. Eben-

falls auf moderater Qualität der Evidenz basierend, reduzierte Alvimopan das Risiko für schwere unerwünschte Ereignisse (Risikoverhältnis [RR] 0,28, 95 %-KI 0,18–0,44) und entspricht 355 Patienten weniger (404–276 weniger) mit schweren unerwünschten Ereignissen pro 1000 Patienten. Wir haben diesen Endpunkt aufgrund von Indirektheit herabgestuft, da er unerwünschte Ereignisse beinhaltete, die wir nicht als schwerwiegend angesehen haben.

In Bezug auf sekundäre Endpunkte scheint Alvimopan die Wiederaufnahmerate (RR 0,89, 95 %-KI 0,59–1,33), die Rate eines kardiovaskulären Ereignisses (RR 0,54, 95 %-KI 0,27–1,05) oder den durchschnittlichen Bedarf an narkotischen Schmerzmitteln (mittlere Differenz 0, 95 %-KI 14,08 weniger bis 14,08 mehr Morphin-Äquivalente) nicht zu verändern.

Die Qualität der Evidenz war für alle drei Endpunkte moderat. Basierend auf Evidenz von hoher Qualität reduzierte Alvimopan die Rate der erneuten Einlage einer Magensonde (RR 0,31, 95 %-KI 0,16–0,59). Wir haben keine Evidenz für die Auswirkungen von Alvimopan auf die Notwendigkeit einer parenteralen Ernährung gefunden. Alle Endpunkte waren kurzfristig und auf 30 Tage begrenzt. Da es nur eine Studie gibt konnten wir keine Subgruppen- oder Sensitivitätsanalysen durchführen.

Schlussfolgerung der Autoren

Bei Patienten, die sich einer radikalen Zystektomie und einer Harnableitung unterziehen, reduziert die Verwendung von Alvimopan, das als Teil eines optimierten Genesungspfades für eine begrenzte Dauer (bis zu 15 Dosen für bis zu 7 Tage) verabreicht wird, vermutlich die Zeit bis zur Toleranz fester Nahrung, Zeit zur Wiederkehr der Darmtätigkeit, Zeit bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus und die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse. Die Rate an Wiederaufnahmen ins Krankenhaus, an kardiovaskulären Ereignissen und der Bedarf an narkotischen Schmerzmitteln sind wahrscheinlich ähnlich. Die Notwendigkeit der erneuten Einlage einer Magensonde wird reduziert. Wir fanden

keine Evidenz für die Auswirkung von Alvimopan auf die Notwendigkeit einer parenteralen Ernährung innerhalb von 30 Tagen postoperativ.

Kommentar

Von L.-M. Krabbe

Alvimopan, ein oraler peripher wirksamer μ -Opioidrezeptorantagonist („peripherally-acting μ -opioid receptor antagonists“, PAMORA), wird in den United States of America (USA) bei chirurgischen Patienten zur Verhinderung eines postoperativen Ileus eingesetzt und wurde erstmals 2008 bei allgemeinchirurgischen Patienten nach Dünndarmresektion mit primärer Anastomose durch die Food and Drug Administration (FDA) zugelassen [4]. Es scheint über den Effekt auf den Dünndarm hinaus auch prokinetische Effekte auf den Dickdarm zu haben [8]. Alvimopan muss allerdings schon präoperativ angewendet werden, um den gewünschten Effekt zu erzielen und darf laut Zulassung einmal präoperativ und anschließend postoperativ alle 12 h für bis zu 7 Tage (12 mg mit maximal 15 Dosen) gegeben werden [5]. Durch die geringe enterale Absorption von Alvimopan wirkt es dort lokal prolongiert, gelangt aber kaum in den systemischen Kreislauf oder das Gehirn [10]. Seit der Zulassung von Alvimopan in der Kolorektalchirurgie und den assoziierten positiven Ergebnissen (geringere Rate an postoperativem Ileus sowie kürzere Liegezeiten) stieg auch das Interesse in der amerikanischen urologischen Gemeinschaft aufgrund der bekannt hohen Rate an postoperativem Ileus und assoziierten Komplikationen nach Zystektomie und Harnableitung. Im Zuge dessen wurde 2013 die Zulassung der FDA von Alvimopan auf alle Eingriffe mit Dünndarmresektion und primärer Anastomose erweitert [10].

Die vorliegende systematische Übersichtsarbeit hat die Effektivität und Sicherheit von Alvimopan im Rahmen eines optimierten postoperativen Genesungspfades bei Patienten nach radikaler Zystektomie und Harnableitung im Vergleich zum alleinig optimierten Genesungspfad untersucht [11]. Die Autoren haben in dieser Arbeit alle vorhandenen

randomisierten und quasirandomisierten Studien zum Einsatz von Alvimopan bei Patienten mit radikaler Zystektomie eingeschlossen. Zum Zeitpunkt des Reviews lag eine prospektive randomisierte Studie vor, die in die Übersichtsarbeit eingeschlossen werden konnte [9]. Dies ist eine prospektive randomisierte Studie, die an 21 Kliniken in den USA mit hohem Operationsvolumen (>50 Zystektomien pro Jahr) durchgeführt wurde. Insgesamt 143 Patienten wurden mit bis zu 15 Dosen Alvimopan (12 mg) und 137 Patienten mit Placebo behandelt. Der primäre Endpunkt der Studie ist eine Kombination aus Zeit bis zur Erholung des oberen (Toleranz fester Nahrung) sowie des unteren (Wiederkehr von Darmtätigkeit/erster Stuhlgang) Gastrointestinaltraktes. Sekundäre Endpunkte sind Zeit bis zur Entlassung, Rate der stationären Wiederaufnahme, Notwendigkeit der Wiedereinlage einer Magensonde, Inzidenz von Übelkeit und abdomineller Distension sowie Gesamtnutzung von postoperativen Morphinderivaten.

Die perioperative Gabe von Alvimopan hat in der eingeschlossenen Studie die Zeit bis zur Erholung des oberen und unterem Gastrointestinaltraktes signifikant reduziert (Hazard Ratio [HR] 1,77, 95 %-Konfidenzintervall [KI] 1,41–2,23; [9]). Dieses entspricht 165 Patienten mehr (109–207 mehr) pro 1000 Patienten, die diesen Endpunkt innerhalb von 10 Tagen postoperativ erreichen. Die Zeit bis zur Entlassung wurde unter Alvimopan ebenfalls reduziert (HR 1,67, 95 %-KI 1,38–2,01). Dies entspricht 138 Patienten mehr (82–198 mehr) pro 1000 Patienten, die innerhalb von 10 Tagen nach der Operation entlassen werden. Aufgrund der Tatsache, dass nur eine Studie in die Übersichtsarbeit eingeschlossen werden konnte, wurde die Evidenzqualität beider Endpunkte als moderat eingestuft. Ebenfalls auf moderater Evidenzqualität basierend, reduzierte Alvimopan das Risiko schwerer unerwünschter Ereignisse (Risikoverhältnis [RR] 0,28, 95 %-KI 0,18–0,44) und repräsentiert 355 Patienten weniger (404–276 weniger) pro 1000 Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen. Hier wurde die Evidenzqualität auf moderat herabgestuft, da in dem End-

punkt Ereignisse eingeschlossen wurden, die durch die Autoren als nicht schwerwiegend eingeschätzt wurden und nicht separat begutachtet werden konnten. In Bezug auf sekundäre Ergebnisse scheint Alvimopan die Rate der Wiederaufnahme (RR 0,89, 95 %-KI 0,59–1,33), die Rate eines kardiovaskulären Ereignisses (RR 0,54, 95 %-KI 0,27–1,05) oder den Mittelwert des Bedarfs an Betäubungsmitteln (mittlere Differenz 0,95 %-KI 14,08 weniger bis 14,08 mehr Morphium-Äquivalente) nicht zu verändern. Basierend auf qualitativ hochwertiger Evidenz, reduzierte Alvimopan die Rate der erneuten Einlage einer Magensonde (RR 0,31, 95 %-KI 0,16–0,59). Weiterhin zeigen Berechnungsmodelle, dass die Gabe von Alvimopan zu einer Gesamtkostenreduktion führt [7].

Somit zeigte sich durch Alvimopan eine Reduktion der Zeit bis zur Erholung des oberen und unteren Gastrointestinaltraktes, eine Reduktion der Zeit bis zur Entlassung, eine Reduktion von schweren unerwünschten Ereignissen sowie eine Reduktion der Notwendigkeit einer Wiedereinlage einer Magensonde. Allerdings ist Alvimopan in Deutschland nicht zugelassen oder verfügbar. Andere PAMORA (Methylnaltrexon, Naloxegol) sind in Deutschland für die Behandlung der opioidinduzierten Obstipation, nicht aber für die Behandlung/Verhinderung eines postoperativen Ileus zugelassen [1]. Ein oraler PAMORA mit Zulassung in Deutschland ist Naloxon (orale Applikation ohne systemische Wirkung durch hohen First-pass-Mechanismus in der Leber) in Kombination mit Oxycodon (Targin®), welches für Schmerzen, die nur mit Opiaten kontrollierbar sind, zugelassen ist und somit auch perioperativ verfügbar und anwendbar ist [6]. Eine Anwendung dieser Medikamentenkombination, multimodale Schmerzkonzepte mit Nichtopiaten zur Vermeidung oder Verminderung von Opiatnutzung, Gabe von Laxantien und Quellstoffen sowie Nutzung zentraler Analgesie durch epidurale Schmerzpumpen können bei Patienten mit Zystektomie und Harnableitung möglicherweise positive Effekte auf die Erholung der Darmtätigkeit haben. Allerdings liegen hierzu keine dezidierten Studien vor, sondern dies

stellt eine Übertragung des Konzepts der Wirksamkeit von Alvimopan und anderer Maßnahmen in dieser Patientenpopulation dar. Weitere Maßnahmen zur verbesserten Erholung und Senkung der Komplikationsraten nach Zystektomie stellen optimierte Genesungspfade („enhanced recovery after surgery“, ERAS pathways) mit z. B. Verzicht auf eine präoperative Darmvorbereitung, Verzicht oder schnelle Entfernung einer Magensonde, Kaugummikaugen und Bonbonlutschen direkt postoperativ, frühe Wiederaufnahme der Nahrungsaufnahme und rasche Mobilisation dar [2]. Allerdings sind hier für Patienten nach Zystektomie nur eine limitierte Anzahl oft nicht-randomisierter Studien verfügbar, sodass eine optimale Kombination dieser Maßnahmen aktuell nicht bekannt ist [3].

Beurteilung der methodischen Qualität

Methodisch liegen der vorliegenden Arbeit die stringenten Vorgaben der Cochrane Collaboration zugrunde. Es wurde eine sehr umfassende Literatursuche durchgeführt, sodass es unwahrscheinlich ist, dass relevante Studien nicht gefunden wurden. Allerdings konnte nur eine Studie eingeschlossen werden. Der Endpunkt „Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen“ wurde auf moderate Evidenzqualität herabgestuft, da aus Sicht der Autoren nicht alle eingeschlossenen Ereignisse schwerwiegend waren und diese nicht getrennt ausgewertet werden konnten. Weiterhin ist die Erhebung der Endpunkte auf 30 Tage postoperativ begrenzt, was für den primären Endpunkt und viele sekundäre Endpunkte adäquat erscheint, allerdings den Endpunkt des Auftretens von kardiovaskulären Ereignissen unzureichend beleuchtet, da diese auch später auftreten könnten.

Fazit für die Praxis

- Die Gabe von Alvimopan reduziert nach Zystektomie und Harnableitung die Zeit bis zur Erholung des oberen und unteren Gastrointestinaltraktes, die Zeit bis zur Entlassung, das Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen sowie die Notwendigkeit einer Wiederanlage einer Magensonde.
- Alvimopan ist in Deutschland allerdings nicht verfügbar, sodass alternative Konzepte wie andere PAMORA, multimodale Analgesie mit Nichtopiaten oder epidurale Schmerzpumpen zur Verbesserung der Rückkehr der Darmtätigkeit, Vermeidung eines postoperativen Ileus und Reduktion der Komplikationsrate in Erwägung gezogen werden sollten.
- Auch sog. optimierte Genesungspfade („ERAS pathways“) können zur Reduktion von Komplikationen beitragen, obwohl hier die Datenlage bzgl. des optimalen Protokolls noch nicht eindeutig ist.

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. L.-M. Krabbe
UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie
Nestorstr. 8–9 (1. Hof), 10709 Berlin, Deutschland
uroevidence@dgu.de

Danksagung. UroEvidence dankt Claudia Bollig und Ingrid Töws (beide Cochrane Deutschland) für die Durchsicht und Kommentare zu dieser Übersetzung.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J. Kranz und L.-M. Krabbe geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Andresen V, Wedel T (2016) Opioidinduzierte Obstipation. *Arzneiverordn Prax* 43(1):21–29 (Available at: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/201601/021.pdf>)

Weitere Leseempfehlungen

- Azhar RA, Bochner B, Catto J, Goh AC, Kelly J, Patel HD, Pruthi RS, Thalmann GN, Desai M (2016) Enhanced recovery after urological surgery: a contemporary systematic review of outcomes, key elements, and research needs. *Eur Urol* 70(1):176–187
- Cheng PJ, Preston MA (2016) Moving towards widespread implementation of enhanced recovery protocols for radical cystectomy. *Eur Urol* 70(6):1004–1005. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.06.017>
- Erowele GI (2008) Alvimopan (Entereg), a peripherally acting mu-opioid receptor antagonist for postoperative ileus. *PT* 33(10):574–583
- FDA (2013) Alvimopan prescribing information. www.accessdata.fda.gov/drugsatfdadocs/label/2013/021775s010lbl.pdf. Zugegriffen: 25. April 2017
- <https://www.fachinfo.de/suche/fi/009851>. Zugegriffen: 13. November 2017
- Kauf TL, Svatek RS, Amiel G, Beard TL, Chang SS, Fergany A et al (2014) Alvimopan, a peripherally acting muopioid receptor antagonist, is associated with reduced costs after radical cystectomy: economic analysis of a phase 4 randomized, controlled trial. *J Urol* 191(6):1721–1727. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.12.015>
- Kraft M, MacLaren R, Du W, Owens G (2010) Alvimopan (Entereg) for the management of postoperative ileus in patients undergoing bowel resection. *PT* 35(1):44–49
- Lee CT, Chang SS, Kamat AM, Amiel G, Beard TL, Fergany A et al (2014) Alvimopan accelerates gastrointestinal recovery after radical cystectomy: a multicenter randomized placebocontrolled trial. *Eur Urol* 66(2):265–272. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.02.036>
- NDA 21-775 Entereg (alvimopan): risk evaluation and mitigation strategy (REMS). www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm129511.pdf. Zugegriffen: 2. Dezember 2014
- Sultan S, Coles B, Dahm P (2017) Alvimopan for recovery of bowel function after radical cystectomy. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012111.pub2>

- Jung JH, Gudeloglu A, Kiziloz H, Kuntz GM, Miller A, Konety BR, Dahm P (2017) Intravesical electromotive drug administration for non-muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Reviews*. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011864.pub2>.

Schlussfolgerung: While the use of EMDA to administer intravesical MMC may result in a delay in time to recurrence in select patient populations, we are uncertain about its impact on serious adverse events in all settings. Common reasons for downgrading the QoE were study limitations and imprecision. A potential role for EMDA-based administration of MMC may lie in settings where more established agents (such as BCG) are not available. In the setting of low or very low QoE for most comparisons, our confidence in the effect estimates is limited and the true effect sizes may be substantially different from those reported here.

Schwerpunkt: Surgery - Urology

■ Relevanz für die Praxis: ■■■■■□□

■ Ist das neu?: ■■■■□□□

- Lardas M, Liew M, van den Bergh RC, De Santis M, Bellmunt J, Van den Broeck T, Cornford P, Cumberbatch MG, Fossati N, Gross T, Henry AM, Bolla M, Briers E, Joniau S, Lam TB, Mason MD, Mottet N, van der Poel HG, Rouvière O, Schoots IG, Wiegel T, Willemsse PM, Yuan CY, Bourke L (2017) Quality of Life Outcomes after Primary Treatment for Clinically Localised Prostate Cancer: A Systematic Review. *European Urology: Official Journal of the European Association of Urology*. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.06.035>

Schlussfolgerung: This is the first systematic review comparing the impact of different primary treatments on cancer-specific QoL for men with clinically localised prostate cancer, using validated cancer-specific patient-reported outcome measures only. There is robust evidence that choice of primary treatment for localised prostate cancer *European Urology: Official Journal of the European Association of Urology*. Schwerpunkt: Surgery – Urology

■ Relevanz für die Praxis: ■■■■■□□

■ Ist das neu?: ■■■■■□□

Empfohlen von: EvidenceUpdates (BMJ und McMaster University).