

Bewährte Analgesie bei geringerem Obstipationsrisiko

Neues Kombinationspräparat mit Oxycodon/Naloxon zugelassen

Opioide sind aufgrund ihrer guten analgetischen Wirkung aus der Behandlung chronischer Schmerzen nicht mehr wegzudenken. Allerdings sind sie auch mit dem Problem der opioidinduzierten Obstipation verbunden. Mit der Fixkombination aus verzögert freigesetztem Oxycodon und Naloxon steht nun ein Opioidanalgetikum zur Verfügung, das eine gleich gute Analgesie wie die Monosubstanz bewirkt, dank der Kombination mit Naloxon aber ein viel geringeres Obstipationsrisiko für die Patienten aufweist (1–3).

Gemäss einer paneuropäischen Umfrage (n = 46 394) leidet 1 von 15 Erwachsenen unter schweren chronischen Schmerzen (4). Bei der Therapie dieser Schmerzen spielen Opiode eine wichtige Rolle. Sowohl die WHO als auch verschiedene Schmerzgesellschaften räumen diesen Analgetika in ihren Behandlungsempfehlungen einen festen Platz ein. Opiode führen durch ihre Bindung an die Opioidrezeptoren im Gehirn und Rückenmark zu einer Linderung der Schmerzen. Allerdings kommen Opioidrezeptoren auch in der Peripherie, insbesondere im Darm, vor. Binden Opiode nun an diese Rezeptoren, kommt es zur Verlangsamung der Darmmotorik und zur vermehrten Resorption von Flüssigkeit aus dem Darmlumen. Auf diese Weise führen Opiode nicht nur zu einer Analgesie, sondern, als unliebsame Nebenwirkung, auch zu einer gastrointestinalen Dysfunktion.

Das Hauptsymptom stellt dabei die opioidinduzierte Obstipation (OIC, opioid induced constipation) dar. Sie kann bei bis zu 90 Prozent der mit Opioiden behandelten Patienten auftreten und ist

häufig auch mit weiteren Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Blähungen und Magen-Darm-Krämpfen verbunden (5, 6). «Die Beschwerden können so weit gehen, dass die Patienten nicht mehr in der Lage sind, ihren alltäglichen Aktivitäten nachzugehen, und ihre Lebensqualität beeinträchtigt wird», sagte Dr. Tony O'Brien, Palliativmediziner an der Cork University (Irland), anlässlich einer Pressekonferenz zur EU-Zulassung des neuen Medikaments. «Schliesslich nehmen die Patienten sogar lieber ihre Schmerzen in Kauf als diese Beschwerden und setzen die medikamentöse Therapie ab.» Der Einsatz von Laxanzien kann dazu beitragen, die Beschwerden der OIC zu lindern. Allerdings bekämpfen diese nicht die Ursache des Problems, und es wird in der Regel, auch bei aggressivem Laxanzieneinsatz, keine ausreichende Besserung der Symptome erreicht (6).

Wirkmechanismus zur Senkung des Obstipationsrisikos

In den vergangenen Jahren wurden verschiedene Bestrebungen unternommen, das Risiko einer OIC im Rahmen einer

Opioidschmerztherapie zu reduzieren. Eine neue Möglichkeit steht nun mit der fixen Kombination aus dem bekannten Opioid Oxycodon mit dem Opioidantagonisten Naloxon zur Verfügung (Targin®). Es handelt sich dabei um eine Tablette, aus der beide Komponenten (im Verhältnis 2:1) verzögert freigesetzt werden (PR: prolonged release). Die Kombination eines Opioidagonisten mit einem Opioidantagonisten mag auf den ersten Blick unlogisch erscheinen, ist aber aufgrund der besonderen Charakteristiken der beiden Substanzen sinnvoll. So weist Naloxon eine sehr viel höhere Affinität zu den Opioidrezeptoren im Darm auf als Oxycodon und verhindert daher grösstenteils die Bindung des Letzteren an diese Rezeptoren sowie die damit verbundenen negativen Auswirkungen (1, 2). Zudem wird Naloxon anschliessend rasch und zu einem überwiegenden Anteil in der Leber metabolisiert, sodass nur ein geringer Anteil (ca. 2%) die systemische Zirkulation erreicht (*Abbildung 1*). Auf diese Weise wird die analgetische Wirkung von Oxycodon – das die Leber praktisch vollständig passiert – nicht beeinträchtigt (1, 3).

Zuverlässige Analgesie bestätigt

Der Einsatz der fixen Kombination bei Patienten mit chronischen Schmerzen wurde im Rahmen mehrerer Phase-III-Studien untersucht. Dabei ging es zum einen um die Bestätigung der erhaltenen Analgesie im Vergleich zu Oxycodon, zum anderen um den Einfluss der Kombination auf eine OIC (1, 2). In einer randomisierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie untersuchten Vondrackova et al. bei 463 Patienten mit mittel- bis hochgradigen chronischen Rückenschmerzen

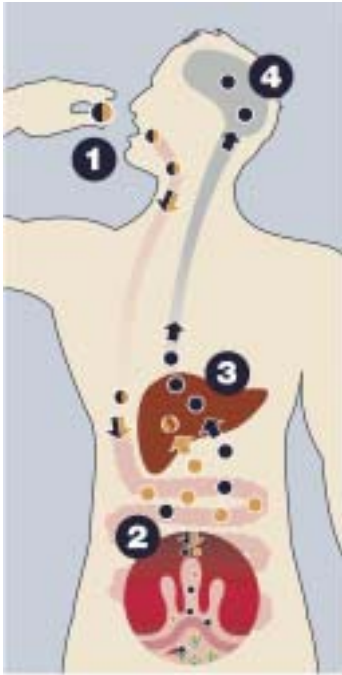


Abbildung 1: Wirkmechanismus der Oxycodon-Naloxon-PR-Fixkombination: (1) Einnahme der Kombination Oxycodon (schwarz)/Naloxon (ocker). (2) Naloxon (ocker) bindet mit sehr viel höherer Affinität als Oxycodon (schwarz) an die Opioidrezeptoren im Darm. Dadurch wird der obstipierende Effekt von Oxycodon verhindert. (3) Naloxon (ocker) wird in der Leber rasch metabolisiert, während Oxycodon (schwarz) sie fast vollständig passiert. (4) Oxycodon übt seine analgetische Wirkung im ZNS aus.

die analgetische Wirkung von Oxycodon/Naloxon PR im Vergleich zu Oxycodon PR allein und zu Placebo (1). Gemessen wurde die Analgesie anhand des Zeitraums von der Einnahme der Initialdosis bis zum Auftreten mehrerer Schmerzereignisse (d.h. einer ungenügenden Analgesie). Wie sich dabei zeigte, waren diese Zeiträume unter der Fixkombination im Vergleich zu Placebo signifikant länger ($p < 0,0001$ bis $0,0003$). Die Kombination reduzierte das Risiko für ein Schmerzereignis gegenüber Placebo um 42 Prozent ($p < 0,0001$). Im

Vergleich zu Oxycodon PR erreichte die Kombination eine gleich gute Analgesie (Abbildung 2). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Damit bestätigte sich, dass die Zugabe von Naloxon PR zu keiner Beeinträchtigung der analgetischen Wirkung von Oxycodon PR führt.

Wie Dr. Gerhard Müller-Schwefe vom Schmerz- und Palliativzentrum Göppingen erklärte, konnten nach Abschluss der zwölfwöchigen Behandlungsdauer 81,7 Prozent der Patienten in die offene, zwölf Monate dauernde Verlängerungsphase der Studie aufgenommen werden: «Wie wir mittlerweile sehen konnten, hielt die analgetische Wirkung der Kombination auch während der Verlängerungsphase unverändert an.»

Obstipationsrisiko reduziert

In der multizentrischen, doppelblinden, randomisierten Studie von Simpson et al. erhielten 322 Erwachsene mit mittelgradig bis schweren chronischen, nicht tumorbedingten Schmerzen während

zwölf Wochen entweder die fixe Kombination Oxycodon/Naloxon PR oder Oxycodon PR allein (2). Es zeigte sich auch hier, dass die Kombination eine gleich gute Analgesie zu erreichen vermochte wie Oxycodon PR allein. Da in diese Studie Patienten mit einer OIC eingeschlossen worden waren, konnte auch der Effekt der Kombination auf diese unerwünschte Wirkung evaluiert werden. Es stellte sich dabei heraus, dass die Fixkombination bei den Patienten bereits nach einer Woche zu einer signifikanten Verbesserung des Bowel-Movement-Indexes (BMI) führte. Bis zur vierten Woche verbesserte sich der Index auf einen Wert von 26,9 Punkten (vs. 9,4 Punkte mit Oxycodon PR alleine $p < 0,0001$). Auch bei dieser Studie wurde nach Abschluss der zwölfwöchigen Behandlung eine offene Verlängerungsphase von zwölf Monaten Dauer angeschlossen. 88 Prozent der Patienten beendeten diese. «Auch hier zeigte sich», so Müller-Schwefe, «dass sowohl die Analgesie wie auch die positive Wirkung auf die Darmfunktion über diesen Zeitraum erhalten blieb.» ■

Therese Schwender

Interessenlage: Die Berichterstattung wurde von Mundipharma Medical Company, Hamilton/Bermuda, Zweigniederlassung Basel, finanziell unterstützt.

Quelle: TARGIN® (oral oxycodone/naloxone prolonged-release tablet): A new option in the management of severe chronic pain. Pressekonferenz vom 26. Januar 2009, Heathrow (UK).

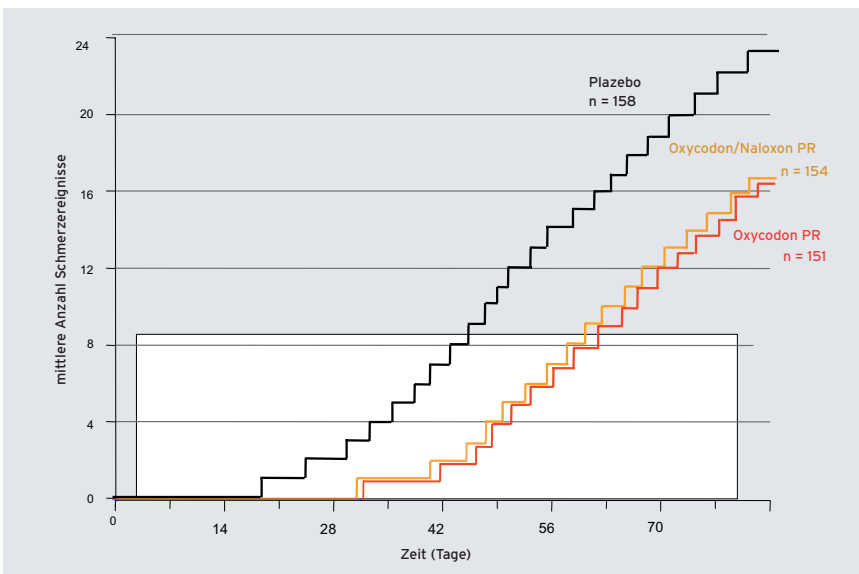


Abbildung 2: Die Fixkombination Oxycodon/Naloxon PR bewirkte über einen Zeitraum von zwölf Wochen eine gleich gute Analgesie wie Oxycodon PR allein (1).

Referenzen:

- Vondrackova D. et al.: Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain. *J Pain* 2008; 9: 1144-1154.
- Simpson K. et al.: Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate-to-severe non-cancer pain. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 3503-3512.
- Nadstawek J. et al.: Patient assessment of a novel therapeutic approach for the treatment of severe, chronic pain. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 1159-1116.
- Pain in Europe: A Report. Verfügbar unter: www.paineurope.com/index.php?q=en/book_page/the_pain_in_europe_report
- Yuan C.S., Pappagallo M.: Opioid bowel dysfunction. In: *Handbook of Opioid Bowel Syndrome* (Yuan, CS ed.) Haworth Medical Press, New York, 2005.
- Panchal S.J. et al.: Opioid-induced bowel dysfunction: prevalence, pathophysiology and burden. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 1181-1187.