

Neue Schmerzmittelklasse in Sicht

Zwei Mechanismen mit einem Molekül

Mit einem neuartigen Wirkstoff will man zweifach gegen den Schmerz vorgehen. Zum einen soll er als μ -Opioidrezeptor-Agonist die Weiterleitung von Schmerzreizen in Rückenmark und Gehirn vermindern, zum anderen aktiviert er als Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer schmerzhemmende Nervenbahnen. Die bis anhin ermutigenden Ergebnisse klinischer Studien müssen sich unter Praxisbedingungen aber noch bestätigen.

KLAUS DUFFNER

Heutzutage basieren Schmerzmittel auf zwei prinzipiellen Wirkmechanismen: Peripher wirksame NSAID hemmen die Bildung entzündungsfördernder Gewebeshormone (vor allem Prostaglandine) und mindern die Empfindlichkeit der Schmerzrezeptoren im Gewebe. Sie wirken daher schmerzlindernd, fiebersenkend und entzündungshemmend. Nur zu einem kleineren Teil erfolgt dabei auch eine Schmerzhemmung über die Nervenbahnen von Rückenmark und Gehirn. Opioid Schmerzmittel wirken aber direkt auf Opioidrezeptoren und lösen damit vor allem über Gehirn und Rückenmark eine vorübergehende Schmerzunterdrückung aus. Beide Medikamentenklassen sind jedoch mit wohlbekannt Nebenwirkungen verbunden. Dazu gehört beispielsweise das Abhängigkeitspotenzial der Opioiden und das Blutungsrisiko bei NSAID. So besteht für Patienten zwischen 45 und 75 Jahren, die längerfristig NSAID einnehmen, ein Risiko von 1:600 innere Blutungen zu erleiden und ein Risiko von 1:3600 an diesen Blutungen zu sterben.

Suche nach neuen Wirkmechanismen gegen den Schmerz

Nozizeptive Schmerzen entstehen durch mechanische, thermische oder chemische Stimulation der Schmerzrezeptoren, während es sich bei neuropathischen Schmerzen um chronische, nicht maligne Schmerzzustände handelt, die durch Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems hervorgerufen werden. Derzeit gebe es keine Behandlung, die gleichermaßen optimal sowohl die nozizeptive als auch die neuropathische Komponente von Schmerzen anspricht, erklärte Dr. Ulrich Jähnel, Leiter der präklinischen Forschung bei Grünenthal, an einer Medienveranstaltung des Unternehmens in Aachen. Gerade ein bei gemischten Schmerzen mit nozizeptiven und neuropathischen Anteilen habe ein wirksames Medikament bis anhin gefehlt, so Jähnel. Die Suche nach Analgetika mit neuen Wirkmechanismen führte in den letzten Jahren zu einer Reihe neuer Perspektiven. Ein möglicher nicht opioider Ansatz ist die Modulation von Ionenkanälen (z.B. Kalzium- und Kaliumkanäle) und die Blockade von Glutamatrezeptoren. Allerdings tre-

ten bei diesen zweifellos sehr potenten Neuentwicklungen nicht selten starke Nebenwirkungen auf. Auch die Blockade anderer Opioidrezeptoren, wie zum Beispiel der δ - und κ -Rezeptoren, ist zurzeit Gegenstand der Forschung. Schliesslich sind derzeit auch völlig neue Moleküle in der Entwicklung und Erprobung, welche verschiedene Wirkmechanismen in sich vereinen sollen.

Zwei Wirkmechanismen in einem Molekül

Zu Letzteren gehört das sogenannte MOR-NRI-Konzept, welches das μ -Opioidrezeptorsystem (MOR) und das monoaminerge System kombiniert. Das μ -Opioidsystem hemmt die Schmerzleitung an den aufsteigenden Bahnen und moduliert den Schmerz supraspinal. Es vermittelt vor allem akuten nozizeptiven Schmerz. Dagegen ist beim monoaminergen System Noradrenalin der Hauptüberträgerstoff der deszendierenden (= absteigenden) Hemmung (NRI). Auch Serotonin spielt in diesem Mechanismus eine wichtige Rolle, da es den Schmerz einerseits hemmt, andererseits aber auch fördert. Eine neue Substanz müsse daher «hochselektiv» sein, betonte Jähnel.

Als erster Vertreter der neuen Klasse zentralwirksamer Analgetika hat Tapentadol den Anspruch, diese beiden Wirkmechanismen in einem Molekül zu vereinen. Es aktiviert auf der einen Seite wie Opioiden die μ -Rezeptoren, was prä- und postsynaptisch die Weiterleitung von Schmerzreizen im Rückenmark und Gehirn vermindert. Auf der anderen Seite wird durch seine Wirkung als Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer auch die Noradrenalin-Konzentration im

synaptischen Spalt erhöht. Folglich sei eine mit starken klassischen Opioiden vergleichbare Wirkstärke bei nozizeptiven Schmerzen und gleichzeitig eine analgetische Wirkung im neuropathischen Schmerzbereich für die neue Substanz charakteristisch, so Jähnel. Dabei bleibe das Serotonin unbeeinflusst, was hinsichtlich des Nebenwirkungsspektrums von Bedeutung ist. Da die Affinität zu den μ -Rezeptoren des Opioidsystems etwa 50-fach geringer ist, komme es zu deutlich weniger unerwünschten, opioidtypischen Nebenwir-

kungen im Gastrointestinalsystem (z.B. Obstipation). Auch das Suchtpotenzial scheint erheblich reduziert zu sein. Zudem wurde in präklinischen Studien eine verzögerte Toleranzentwicklung beobachtet.

Ob sich diese positiven Eigenschaften des neuen Wirkstoffs im klinischen Alltag bei nicht selektionierten Patientengruppen tatsächlich so bestätigen, wird sich in der Praxis noch zeigen müssen. Nach klinischen Studien mit insgesamt etwa 7200 Teilnehmern wurde Tapentadol in nicht retardierter Form in den USA

zur Therapie bei mittleren bis schweren akuten Schmerzzuständen für Erwachsene bereits zugelassen. Das Zulassungsverfahren ist in einzelnen europäischen Ländern bereits abgeschlossen, das Präparat somit zugelassen. ■

Klaus Duffner

Quelle: «Herausforderung Schmerz-Forschung und Innovation», ein Medienanlass der Firma Grünenthal in Aachen, 28. bis 29. Juni 2010.

Interessenlage: Die Teilnahme am Medienanlass wurde von Grünenthal finanziert. Auf den Text hatte das Unternehmen keinen Einfluss.

ECHO

Leserzuschrift

«Die Hausarzt-Initiative muss in dieser Form abgelehnt werden»

Aus unklaren Gründen freuen sich die Hausärzte über das Zustandekommen der Hausarzt-Initiative und sie laden sogar dazu die Ärzte am 28. Oktober 2010 zu einem Fest in Zürich ein.

Was feiern wir? Wer hat diese grandiose Initiative schon gelesen? Nicht umsonst wurden in so kurzer Zeit so viele Unterschriften gesammelt. Die Initiative fordert in Kurzform, dass alle Patienten immer und überall in der Schweiz von ihrem Hausarzt qualitativ hervorragend behandelt werden und dass der Staat dafür sorgt, dass dies auch realisiert wird.

Da unterschreibt natürlich jeder Bürger als potenzieller Patient mit Freuden sofort. Nur, wer realisiert diese Forderung? Unsere Politiker, unsere Standesvertreter in Bern und in Zürich, und unsere Ärztevereine haben bisher bewiesen, dass sie unfähig sind, etwas in dieser Richtung zu bewegen. Im Gegenteil, mit Numerus clausus, Ärztezulassungsstopp, Physiotherapieverbot in der Praxis, Verschlechterung des Labor- und Tarmed-Tarifs und neuerdings Hausarztmodellvorschriften und Budgetverantwor-

tung haben sie den Hausarztberuf definitiv unattraktiv gemacht.

Mit der Hausarzt-Initiative bekommen die Politiker weitere Möglichkeiten oder sogar Verpflichtungen, die Freiheiten der Hausärzte zu beschneiden. Was wir Hausärzte fordern sind Taten, welche den Stand der Hausärzte verbessern und wieder attraktiv machen, bevor diese Spezies ausgestorben ist. Das heisst: marktgerechtes, angemessenes Einkommen der Grundversorger, sowie grundlegende Verbesserung der Hausarzt-Ausbildungsmöglichkeiten, was schon seit Jahren gefordert aber nie realisiert wurde.

Die Initiative muss deshalb in dieser Form abgelehnt werden. ■

*Dr. med. Lukas Guidon
FMH Innere Medizin
8404 Winterthur*