

Prävention vor Ort durch ein neues Therapiekonzept

Analgesie und opioidinduzierte Obstipation



© iStockphoto

Prävention vor Ort durch ein neues Therapiekonzept Analgesie und opioidinduzierte Obstipation

Als Analgetika sind Opioide auch in absehbarer Zukunft unentbehrlich. Ihre häufigste Nebenwirkung, die Obstipation, kann jedoch schwerwiegende Konsequenzen nach sich ziehen. Eine orale Fixkombination aus Oxycodon und Naloxon ermöglicht die Aufhebung der enteralen Wirksamkeit bei Erhaltung der zentralen Analgesie.

Effekte an ubiquitären Rezeptoren

Ihre analgetische Wirkung entfalten Opioide hauptsächlich im Zentralnervensystem. „Viele der dort vorkommenden Neurotransmitter und Rezeptoren finden sich auch im enteralen Nervensystem“, erklärte Univ.-Prof. Dr. Peter Holzer, Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie, Medizinische Universität Graz. „Die häufigste und hartnäckigste Nebenwirkung der Opioidtherapie ist daher die Obstipation.“

Exogene Opioide bewirken eine Tonus-erhöhung der Sphinkteren, eine Induktion der nichtpropulsiven Motorik bei gleichzeitiger Hemmung der propulsiven Motorik und eine Reduktion der Magenentleerung sowie des Gallenflusses. Aus all diesen Effekten resultiert die Obstipation. Sekundär können sich gastroösophagealer Reflux, Übelkeit, Appetitlosigkeit und Bauchkrämpfe manifestieren. Wie Holzer betonte, besteht im Rahmen jeder Opioidbehandlung ein Risiko für eine therapieinduzierte Obstipation. Eine Toleranzentwicklung wird nicht beobachtet.

Folgen für die Lebensqualität

Die Angaben zur Häufigkeit der opioidbedingten Obstipation schwanken zwischen 15% und 66%. „Trotz ihrer hohen Prävalenz gehört die Symptomatik zu jenen Nebenwirkungen der Opioidtherapie, die vom medizinischen Fachpersonal am meisten unterschätzt und am häufigsten übersehen werden“, unterstrich Univ.-Prof. Dr.

Jürgen Osterbrink, Institut für Pflegewissenschaft, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Salzburg.

Die potenziellen Konsequenzen der Störung sind groß: Eine schwere Obstipation kann den Nutzen der Schmerzbehandlung für den Patienten um mehr als 30% reduzieren. Zu den möglichen Folgen zählen insuffiziente Analgesie und Therapieabbruch. In einer Studie gaben 92% von 161 Schmerzpatienten einen negativen Einfluss der Obstipation auf ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Aktivitäten des täglichen Lebens an. Ein Zusammenhang zwischen Obstipation, Angst und Depression ist nachgewiesen.

Besonders ältere Patienten leiden unter der Symptomatik. Osterbrink: „Häufig kommt es zum Verlust der Eigenständigkeit, zur Einschränkung der sozialen Kontakte und zur Verminderung des Selbstwertgefühls.“ Im klinischen Alltag wird die Obstipation allerdings meistens nur unzureichend evaluiert. Oft stehen andere Symptome im Vordergrund, und auf der Seite der Patienten spielt Scham eine große Rolle.

In-situ-Antagonismus mit Naloxon

Symptomatische Therapien wie Laxanzien und Prokinetika zeigen in vielen Fällen nur geringe Wirksamkeit. „Kausal kann mit peripheren Opioidrezeptor-Antagonisten behandelt werden“, berichtete Holzer. Dazu zählt Naloxon, das in die Klasse der Substanzen mit minimaler oraler Bioverfügbarkeit fällt. „Es wirkt selektiv der opioidinduzierten Obstipation entgegen, ohne die Opioidanalgesie zu beeinträchtigen“, so der Experte.

In Targin® sind Oxycodon, ein starkwirksames Opioid-Analgetikum der WHO-Klasse III, und Naloxon in einer Fixkombination im Verhältnis 2:1 enthalten. Das Präparat steht in zwei Stärken (10mg/5mg und 20mg/10mg) in Retardform als Matrixtablette zur Verfügung.

Während Oxycodon die Leber weitgehend ohne Metabolisierung passiert, unterliegt Naloxon einem extrem hohen First-Pass-Effekt und ist daher systemisch praktisch nicht verfügbar. Im Darm bindet der Opioidrezeptor-Antagonist mit hoher Affinität an die Opioidrezeptoren.

„Dadurch wird Oxycodon aus dieser Bindung verdrängt“, so Holzer. „Es resultiert eine lokale Prävention der opioidinduzierten Obstipation.“ Gleichzeitig sorgt der Abbau in der Leber dafür, dass Naloxon die Analgesie im ZNS nicht beeinträchtigt.

Mit der Retardformulierung können früher beobachtete Nachteile der oralen Naloxongabe wie kurze Halbwertszeit und geringe therapeutische Breite

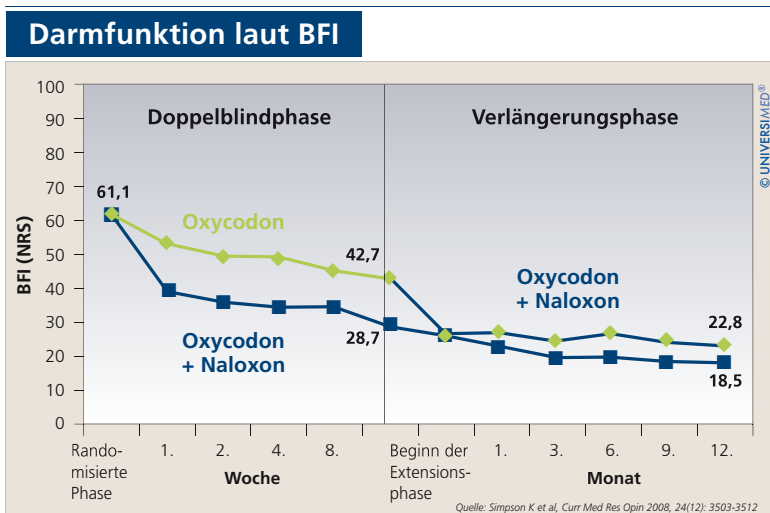


Abb. 1: Rasche Normalisierung der Darmfunktion nach Beginn der Therapie mit Oxycodon/Naloxon-Retardtabletten

umgangen werden. Holzer: „Die Fixkombination verhindert eine Obstipation die gesamte Oxycodon-Wirkzeit hindurch.“ Nach der raschen Freisetzung der Initialdosis aus der Tablettenoberfläche wird der restliche Wirkstoff durch Lösungs- und Diffusionsvorgänge in der Matrix über längere Zeit freigesetzt. Dieses Prinzip ermöglicht einerseits einen raschen analgetischen Wirkeintritt innerhalb einer Stunde und andererseits konstant wirksame Blutspiegel über zwölf Stunden.

Kein Wirkverlust von Oxycodon durch die Kombination

Drei Phase-III-Studien^{1,2,3} belegen bei chronischen Schmerzpatienten das günstige Wirkprofil der Oxycodon/Naloxon-Retardtabletten. In der zwölfwöchigen Doppelblind-Phase der Vondrackova¹-Studie wurde in einem Studienarm nur Oxycodon retard verabreicht, im zweiten die Kombination mit Naloxon und im dritten Placebo. „Während der anschließenden Extensionsphase über 52 Wochen erhielten alle Patienten die Kombination“, erklärte Univ.-Prof. Dr. Esther Pogatzki-Zahn, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Univ.-Klinik Münster.

In Bezug auf die Analgesiequalität waren beide aktiven Therapien äquivalent und der Placebogabe hochsignifikant überlegen ($p < 0,0001$). „Naloxon führt nicht zu einem Wirkverlust von Oxycodon“, resümierte Pogatzki-Zahn. „Darüber hinaus fand sich eine signifikante Verbesserung der Darmfunktion.“ Vor der Randomisierung war die Anzahl kompletter spontaner Darmentleerungen im gesamten Kollektiv deutlich vermindert; nach 12 Wochen hatte unter Oxycodon/Naloxon eine Normalisierung stattgefunden, während die Monotherapie keine Änderung bewirkte. Die Extensionsstudie zielte in erster Linie auf Sicherheit und Langzeit-

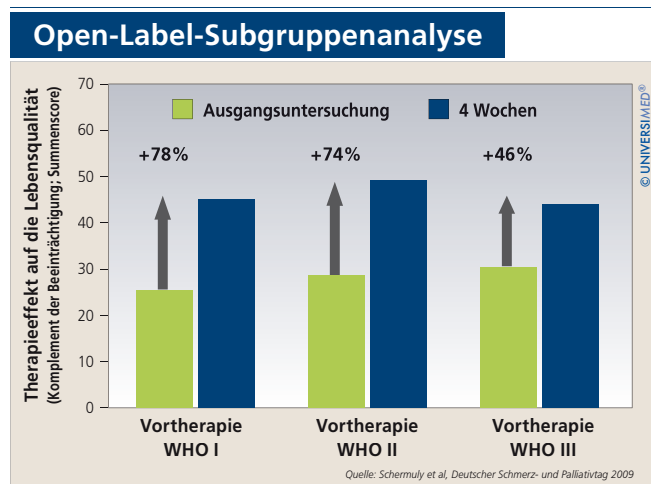


Abb. 2: Stärkerer Anstieg der Lebensqualität durch Oxycodon/Naloxon bei Osteoporose-Patienten, die vorher keine Opioide erhalten haben

Analgesie ab. Pogatzki-Zahn: „Es kam zu keinem Wirkverlust, auch war die Verträglichkeit über ein Jahr ausgesprochen gut.“ Die mit identischem Design konzipierten Studien von Simpson² und Löwenstein³ (Monotherapie mit Oxycodon retard vs. Oxycodon/Naloxon-Retardtabletten) evaluierten primär die Darmfunktion, wobei in der Simpson²-Studie niedrigere tägliche Oxycodon-Dosen (bis 50mg) Verwendung fanden als in der Löwenstein³ Studie (60–80mg). Auf eine zwölfwöchige doppelblinde Periode folgte wieder eine Extensionsphase über 52 Wochen, in der beide Arme die Kombination erhielten. Die Stuhlfunktion wurde mit dem Bowel Function Index beurteilt, der auf drei Fragestellungen (Leichtigkeit der Defäkation, Gefühl der inkompletten Entleerung und Einschätzung der Obstipation) basiert, die vom Patienten anhand einer Skala bewertet werden.

Bestätigung im Praxisalltag

Im gesamten Beobachtungszeitraum fand sich zwischen den Armen eine gleichwertige und konstante Analgesiequalität. Die mittels BFI beurteilte Darmfunktion normalisierte sich nach Zugabe von Naloxon innerhalb von ein bis zwei Tagen und blieb in der Folge stabil. Dies wurde sowohl in der Doppelblindphase als auch in der Extension bei jener Gruppe beob-

achtet, die vorher nur Oxycodon erhalten hatte (Abb. 1). „Im Hinblick auf die analgetische Wirksamkeit der Kombination und die Normalisierung der Darmfunktion zeigen alle Phase-III-Studien eine ausgesprochene Konsistenz“, fasste Pogatzki-Zahn die Datenlage zusammen.

Eine nicht-interventionelle Studie in Deutschland konnte diese Ergebnisse im Praxisalltag bestätigen. 7.836 zum Großteil mit Opioiden vorbehandelte chronische Schmerzpatienten mit unterschiedlichen Grunderkrankungen zeigten

nach einer vierwöchigen Targin[®]-Therapie unabhängig von der Vorbehandlung (keine Vortherapie, Nicht-Opioide, schwache bzw. starke Opioide) eine Verbesserung der Schmerzsituation und einen Anstieg der Lebensqualität. Obstipation, Übelkeit, Bauchschmerzen und Schwindel nahmen im Vergleich zur Vortherapie mit Präparaten der WHO-Stufen I bis III deutlich ab.

„Bei Osteoporose-Patienten war die Steigerung der Lebensqualität am stärksten, wenn vorher keine Opioide gegeben wurden“, berichtete Pogatzki-Zahn von einer Subgruppenanalyse (Abb. 2). Aufgrund der Nebenwirkungen, die sonst mit einer Opioid-Behandlung verbunden sind, wäre genau das Gegenteil zu erwarten. „Das zeigt, dass man die Therapie mit Oxycodon/Naloxon-Retardtabletten von Anfang an initiieren kann und nicht warten muss, bis eine Obstipation eintritt.“

¹ Vondrackova D et al, J Pain 2008; 9: 1144-1154 (OXN 3401)

² Simpson K et al, Curr Med Res Opin, 2008; 24(12): 3503-3512 (OXN 3001)

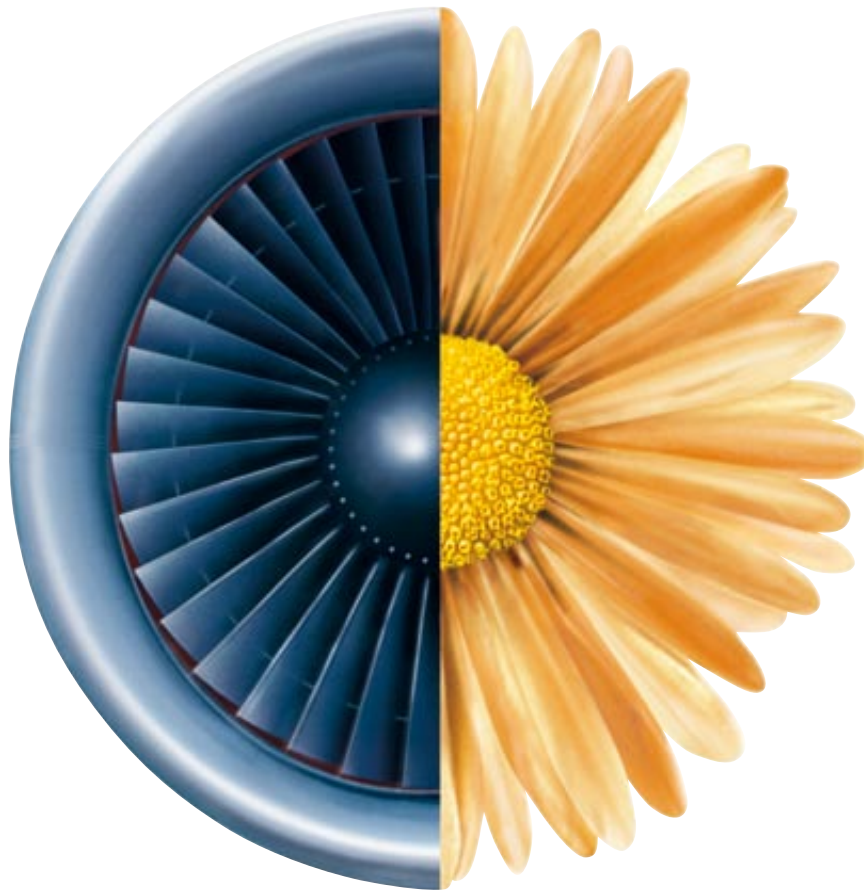
³ Löwenstein O et al, Expert Opin Pharmacother 2009, 10: 531-543 (OXN 3006)

◆ Bericht: Dr. Judith Moser

Quelle: 17. Wissenschaftliche Tagung der Österreichischen Schmerzgesellschaft, Symposium der Firma Mundipharma „Oxycodon/Naloxon: Das neue Prinzip in der Schmerztherapie“, 22. Mai 2009, Linz

Targin[®] enthält ein Opioid.

FACHKURZINFORMATION: Targin[®] 10 mg/5 mg Retardtabletten, Targin[®] 20 mg/10 mg Retardtabletten. PACKUNGSGRÖSSEN: 10 und 30 Retardtabletten. ZUSAMMENSETZUNG: Jede Targin[®] 10 mg/5 mg Retardtablette enthält 10 mg Oxycodonhydrochlorid entsprechend 9,0 mg Oxycodon, 5,45 mg Naloxonhydrochlorid-Dihydrat entsprechend 5,0 mg Naloxonhydrochlorid und 4,5 mg Naloxon. Jede Targin[®] 20 mg/10 mg Retardtablette enthält 20 mg Oxycodonhydrochlorid entsprechend 18,0 mg Oxycodon, 10,9 mg Naloxonhydrochlorid-Dihydrat entsprechend 10,0 mg Naloxonhydrochlorid und 9,0 mg Naloxon. SONSTIGE BESTANDTEILE: Jede Targin[®] 10 mg/5 mg Retardtablette enthält 64,25 mg Lactose-Monohydrat, jede Targin[®] 20 mg/10 mg Retardtablette enthält 54,50 mg Lactose-Monohydrat. Tablettenkern: Povidon K30, Ethylcellulose N45, Stearylalkohol, Lactose-Monohydrat, Talkum, Magnesiumstearat. Tablettenüberzug: Targin[®] 10 mg/5 mg Retardtabletten (weiß): Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E171), Macrogol 3350, Talkum. Targin[®] 20 mg/10 mg Retardtabletten (rosafarben): Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E171), Macrogol 3350, Talkum, Eisen(III)-oxid (E172). ANWENDUNGSGEBIETE: Starke Schmerzen, die nur mit Opioid-Analgetika ausreichend behandelt werden können. Der Opioidantagonist Naloxon wirkt einer opioidinduzierten Obstipation entgegen, indem er die Wirkung des Oxycodons an den Opioidrezeptoren lokal im Darm blockiert. GEGENANZEIGEN: Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile, Situationen, bei denen Opioide kontraindiziert sind, schwere Atemdepression mit Hypoxie und/oder Hyperkapnie, schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Cor pulmonale, akutes schweres Bronchialasthma, nicht opioidbedingter paralytischer Ileus, mittlere bis schwere Leberfunktionsstörung. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER: Mundipharma Ges.m.b.H., Wien. STAND DER INFORMATION: 10 / 2008. VERSCHREIBUNGSPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT: Suchtgift, Abgabe nur auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig. ATC CODE: N02AA55. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte der Fachinformationen.



WIRKT STARK GEGEN SCHMERZEN

reguliert die darmfunktion

TARGIN® – das 1. starke Analgetikum

- Stark gegen Schmerzen¹
- Kausal gegen opioidinduzierte Obstipation²

¹ Vondrackova D et al., J Pain, 2008, 9:1144-1154

² Simpson K et al., Curr Med Res Opin, 2008, 24:3503-3512