

AMB 2009, 43, 65

Opioid-Antagonisten zur Therapie der Opioid-induzierten Obstipation?

Zusammenfassung: Eine sehr häufige und belästigende UAW der Opioid-Therapie ist Obstipation. Sie kann dazu führen, dass das Opioid niedriger dosiert oder sogar abgesetzt werden muss. Helfen die üblichen laxierenden Maßnahmen nicht, können durch die peripher angreifenden Opioid-Antagonisten Naloxon (in fixer Kombination mit Oxycodon in Targin[®] enthalten) bzw. Methylnaltrexon (Relistor[®]) und Alvimopan (Entereg[®]) die unerwünschten gastrointestinalen Opioid-Wirkungen mehr oder weniger selektiv gehemmt bzw. aufgehoben werden. Insbesondere bei Naloxon muss in höheren als den zugelassenen Dosierungen mit einer Abschwächung der Opioid-Analgesie gerechnet werden, die angeblich durch die Retardform umgangen werden kann. Die Datenlage ist jedoch begrenzt und basiert ausschließlich auf von der Pharmaindustrie gesponserten klinischen Studien. Deshalb können derzeit keine allgemeinen Empfehlungen gegeben werden. Die Evidenz für das s.c. zu applizierende Methylnaltrexon ist etwas besser. Allerdings ist für nur eine Abführmaßnahme der unglaubliche Preis von ca. 55 € abzuführen! Alvimopan ist von der FDA in den USA nur mit Sicherheitsauflagen und in Europa noch nicht zugelassen.

Bei starken Tumorschmerzen, aber auch bei nicht durch Malignome verursachten starken chronischen Schmerzen, sind bei unzureichender Wirkung anderer Maßnahmen stark wirksame Opioide im Stufenschema der WHO (Stufe 3) vorgesehen (1, 2). Während Analgesie, Atemdepression, Bradykardie, Hustendämpfung und Miosis zentrale Wirkungen sind, lösen Opioide über periphere Bindungsstellen unerwünschte gastrointestinale Effekte aus. Hierzu gehören harte Stühle, inkomplette Darmentleerungen, Blähungen, gastroösophagealer Reflux und besonders Obstipation. Letztere ist bei chronischer Opioid-Einnahme die häufigste UAW und sollte bereits am Anfang der Therapie beachtet werden (1, 2). Die Ursachen der gastrointestinalen UAW von Opioiden liegen in einer Hemmung der propulsiven Darmmotorik und einer gesteigerten intestinalen Flüssigkeitsabsorption. Opioid-Wirkungen werden im Wesentlichen über μ -Rezeptoren vermittelt. Im

supraspinalen Bereich bewirken sie Analgesie, im Gastrointestinaltrakt sind sie hauptsächlich für die Obstipation von Bedeutung. Im Darm wird durch die Bindung der Opiode an den μ -Rezeptor die Freisetzung von Acetylcholin gehemmt. Da Acetylcholin maßgeblich die Motorik der glatten Muskulatur anregt, wird nach Bindung des Opioids an den peripheren Rezeptor die Fortbewegung des Darminhalts gebremst (3).

Als nicht-pharmakologische Maßnahmen zur Besserung der Opioid-Obstipation werden faserreiche Kost, ausreichende Flüssigkeitszufuhr, körperliche Bewegung sowie Darmmassagen empfohlen. Die Obstipation kann so ausgeprägt sein, dass Laxanzien oder Spasmolytika verordnet werden müssen oder die analgetische Therapie sogar abgebrochen werden muss. Seit über 20 Jahren gibt es auch Versuche, durch Opioid-Antagonisten die obstipierende Wirkung selektiv aufzuheben. Die meisten Erfahrungen bestehen dabei mit Naloxon.

Naloxon ist ein kompetitiver Opioid-Antagonist. Es wird parenteral zur völligen oder teilweisen Aufhebung Opioid-induzierter zentralnervöser Dämpfungszustände als Antidot eingesetzt. Bei oraler Zufuhr ist die Bioverfügbarkeit von Naloxon wegen eines ausgeprägten hepatischen First-Pass-Metabolismus sehr gering ($< 3\%$), so dass nur eine geringe systemische Wirkung zu erwarten ist. Vor der Metabolisierung in der Leber kann Naloxon bei oraler Zufuhr an die submukösen enteralen μ -Rezeptoren binden und dort die Opioid-bedingte obstipierende Wirkung antagonisieren, ohne die zentrale Analgesie abzuschwächen. Soweit die Theorie.

Der Effekt ist dosisabhängig. Teilweise werden sehr hohe Dosen benötigt, und nicht selten wird dann dadurch doch die analgetische Wirkung bis hin zu Entzugssymptomen aufgehoben (3). Nach einer Übersichtsarbeit der Cochrane Collaboration gibt es keine ausreichende Evidenz für die Wirksamkeit und Sicherheit von Naloxon bei Opioid-induzierter Obstipation (4). Bei Niereninsuffizienz steigen durch Kumulation die Wirkspiegel erheblich.

In den vergangenen Jahren wurden mehrere Studien mit Naloxon in *retardierter* Form unternommen. Dahinter steht die Vorstellung, mit geringeren Dosen und längerer Bindung an den Rezeptor den Sättigungseffekt zu umgehen und damit

weniger Systemwirkung zu erzielen. Die Bewertung der publizierten Studien zu retardiertem Naloxon ist jedoch aus verschiedenen Gründen schwierig. Bei den US National Institutes of Health (NIH) sind acht randomisierte Studien zu diesem Thema gemeldet (5). Die Hälfte ist von einer Herstellerfirma (Mundipharma) gesponsert, zwei sind bislang veröffentlicht worden (6, 7). Unabhängig von der Industrie geplante, durchgeführte und ausgewertete klinische Studien existieren unseres Wissens nicht.

In den zwei veröffentlichten Phase-III-Studien sollte die Wirkung von Naloxon auf die Obstipation bei Oxycodon-behandelten Schmerzpatienten gezeigt werden. Die beiden Studien unterschieden sich nur in den Dosierungen. Die Patienten litten unter nicht durch Tumore bedingten, chronischen, Opioid-bedürftigen Schmerzen und erhielten 12 Wochen lang in der ersten Studie (6) randomisiert, doppelblind entweder 20-50 mg/d (durchschnittlich 33 mg) Oxycodon allein oder Oxycodon plus Naloxon. In der zweiten Studie (7) erhielten die Patienten randomisiert, doppelblind 60-80 mg/d Oxycodon (durchschnittliche Oxycodon-Dosis nicht angegeben) allein oder in der Kombination mit Naloxon. Dabei war das Dosisverhältnis Oxycodon zu Naloxon immer 2:1. Der primäre Endpunkt war in beiden Studien jeweils die Verbesserung der Darmfunktion und damit der „Lebensqualität“, die über einen Fragebogen, den sog. „bowel function index“ (BFI), subjektiv eruiert wurde. Dieser Fragebogen wurde von Mundipharma speziell für die Beurteilung der Opioid-induzierten Verstopfung und der Lebensqualität der Patienten entwickelt. Dabei wird das Stuhlverhalten der letzten sieben Tage durch drei Fragen evaluiert: Wie leicht hatten Sie Stuhlgang? Hatten Sie das Gefühl der unvollständigen Darmentleerung? Wie ist die persönliche Einschätzung der Obstipation? Die Beurteilung erfolgte auf einer Skala zwischen 0-100 (von „überhaupt kein Problem“ bis „sehr starkes Problem“).

Eine Veränderung des BFI um 12 Punkte oder mehr wird als „klinisch relevant“ im Hinblick auf die Darmfunktion (Obstipation) angesehen. Die sekundären Endpunkte bezogen sich auf die Minderung des analgetischen Effekts sowie auf Besserungen der Verstopfungssymptome mittels weiterer Fragebögen (Pain Intensity Scale und Patient Assessment of Opioid-Induced Constipation Summary Score = PACOI) und der Beobachtung des Stuhlverhaltens.

Nach BFI und PACOI besserte sich in beiden Studien unter Oxycodon plus retardiertem Naloxon die Obstipation im Vergleich zu Plazebo bei anhaltendem analgetischen Effekt. Unter der höheren Oxycodon-Dosierung (60-80 mg/d) in der zweiten Studie (7) traten in der Gruppe Oxycodon plus Naloxon vermehrt UAW auf (63,1% vs. 52,6%), und zwar vor allem gastrointestinale. „Schmerz“ trat als UAW bei 7,7% der Patienten unter Oxycodon plus Naloxon auf, im Gegensatz zu 3,7% der Patienten unter Oxycodon allein. Die beiden Studien schließen an eine Phase-II-Studie derselben Autorengruppe an (8). In dieser war es bei höheren Naloxon-Dosen (40 mg/d) häufiger zu Durchfall (bis 18%) gekommen, und die Therapie wurde auch häufiger abgebrochen. Die Daten dieser Studie wurden übrigens für mindestens eine weitere Publikation verwendet, in der es um die Zufriedenheit der Patienten ging (9).

Eine weitere doppelblinde Phase-III-Studie untersuchte an 463 Patienten als primären Endpunkt die analgetische Wirksamkeit von Oxycodon plus Naloxon, jeweils retardiert, mit retardiertem Oxycodon und Plazebo. Nur in einer Subgruppe von 59 Patienten wurde anhand des BFI die Beeinflussung der Darmfunktion analysiert und aus diesen nicht aussagekräftigen Ergebnissen eine medizinisch relevante Verbesserung der Darmfunktion unter Oxycodon/Naloxon im Vergleich zu Oxycodon abgeleitet (10).

In Deutschland wurde 2006 die Kombination von Oxycodon und retardiertem Naloxon im beschleunigten Verfahren (AMG § 28) unter dem Handelsnamen Targin[®] (Mundipharma) zugelassen. Im Vergleich zu 2006 waren bereits 2007 in Deutschland die Verordnungen von Oxycodon plus Naloxon um 772% (bezogen auf definierte Tagesdosen = DDD) angestiegen. Somit übertraf 2007 die Zahl der Verordnungen von Oxycodon bzw. Oxycodon plus Naloxon deutlich diejenigen von Morphin (11). Dies ist eine erstaunliche Entwicklung im Hinblick auf die in klinischen Studien bisher nicht gezeigte Überlegenheit von Oxycodon gegenüber Morphin hinsichtlich analgetischer Wirksamkeit bzw. Verträglichkeit. Je nachdem, ob der Patient bereits mit einem Opioid behandelt ist oder nicht, werden 10 mg/5 mg/d bzw. 20 mg/10 mg/d Oxycodon/Naloxon empfohlen. Die Maximaldosis von Targin[®] pro Tag beträgt 40 mg Oxycodonhydrochlorid und 20 mg Naloxonhydrochlorid. Das Kombinationspräparat Targin[®] (10 mg/5 mg Oxycodon/Naloxon) hat in Deutschland - im Gegensatz zu Österreich - den gleichen Preis wie das Oxycodon-Monopräparat Oxygesic[®] von

Mundipharma (36,60 € für 20 Tabletten) bzw. 58,36 € (20 mg/10 mg für 20 Tabletten). Eine zentrale europäische Zulassung besteht nicht. Am 27. Oktober 2008 erfolgte durch das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung ("Mutual Recognition Procedure"), bei dem eine in einem EU-Staat erteilte Zulassung auf Antrag des Herstellers auf andere EU-Staaten erweitert wird, die Zulassung in 12 weiteren europäischen Ländern (Belgien, Dänemark, Finnland, Irland, Island, Luxemburg, Niederlande, Norwegen, Österreich, Schweden, Vereinigtes Königreich, Zypern).

In Targin[®] sind zwei Arzneistoffe mit unterschiedlicher Maximaldosis und Pharmakokinetik fix kombiniert. Die Tagesmaximaldosis beträgt 40 mg/20 mg. Die fixe Kombination hat praktische Nachteile, wenn eine höhere Dosis Oxycodon zur Schmerzlinderung benötigt wird (Tagesmaximaldosis 400 mg), was in der Schmerztherapie nicht selten vorkommt. In diesem Fall muss dann zusätzlich ein retardiertes Oxycodon-Monopräparat eingenommen werden.

Die veröffentlichten Studien wurden vom Hersteller unterstützt. Für eine abschließende Beurteilung müssen Hersteller-unabhängige Studien abgewartet werden. Auch gibt es bisher ein deutliches „publication bias“.

Eine weitere Substanz zur Therapie der Opioid-induzierten Obstipation ist Methylnaltrexon (12). Dabei handelt es sich um einen Opioid-Antagonisten, der die Blut-Hirn-Schranke nicht überwindet und selektiv peripher wirkt. Die Wirkung ist ganz überwiegend auf den Gastrointestinaltrakt beschränkt. Methylnaltrexon (Relistor[®]) gibt es seit 2008 als s.c. Injektionslösung auf dem europäischen Markt. Die Substanz wurde in präklinischen Studien, aber auch bei i.v. oder oraler Gabe untersucht. Die Zulassung besteht für die Indikation „Opioid-induzierte Obstipation bei Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien, die eine palliative Behandlung erhalten, wenn das Ansprechen auf eine Therapie mit den üblichen Laxanzien unzureichend ist“. Die empfohlene Dosis von Methylnaltrexoniumbromid beträgt je nach Körpergewicht 8 mg bzw. 12 mg jeden zweiten Tag. Relistor[®] kostet 55,11 € (12 mg/Inj.).

Wirksamkeit und Sicherheit von Methylnaltrexoniumbromid wurden in zwei randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Phase-III-Studien mit insgesamt 287 Patienten untersucht. In beide Studien wurden hauptsächlich

Krebspatienten eingeschlossen, die unheilbar krank waren und eine begrenzte Lebenserwartung hatten. In beiden Studien war Methylnaltrexon bei der Opioid-induzierten Obstipation signifikant besser wirksam als Plazebo. In der Studie von Thomas et al. (13) erhielten die Patienten (n = 133) mit Opioid-induzierter Obstipation (definiert als < dreimal Stuhlgang in der vorausgegangenen Woche oder keinen Stuhlgang seit > zwei Tagen) entweder Methylnaltrexon jeden zweiten Tag s.c. in einer Dosis von 0,15 mg/kg KG oder Plazebo. In der Methylnaltrexon-Gruppe hatten 48% der Patienten innerhalb von vier Stunden nach der ersten Dosis Stuhlgang, in der Plazebo-Gruppe 15% (p < 0,001). In der Studie von Slatkin (14) wurde die laxierende Wirkung innerhalb von vier Stunden nach einer einmaligen s.c. Dosis Methylnaltrexon bei 154 Patienten untersucht. Auch hier fand sich eine bessere Wirkung im Vergleich zu Plazebo: 62% bzw. 58% bei 0,15 bzw. 0,3 mg/kg Methylnaltrexon vs. 14% unter Plazebo (p < 0,001).

In beiden Studien wurde Methylnaltrexon gut vertragen. Die häufigsten UAW waren Bauchkrämpfe und Flatulenz. Die schmerzlindernde Wirkung des Opioid-Analgetikums wurde nicht beeinträchtigt. Methylnaltrexon scheint also bei Opioid-induzierter Obstipation eine effektive, aber auch sehr teure Behandlung zu sein.

Ein dritte Substanz ist Alvimopan (Entereg[®]), ein bei oraler Einnahme wirksamer μ -Rezeptor-Antagonist. Eine ausführliche, vom Hersteller unabhängige, vergleichende Übersicht wurde im April 2009 in Lancet veröffentlicht (12). Alvimopan wurde kürzlich in den USA für die Indikation postoperativer Ileus zugelassen. Zu dieser Indikation gibt es sieben randomisierte, doppelblinde Studien mit 3 739 Patienten, die die Wirksamkeit im Vergleich zu Plazebo (Standardtherapie) nachweisen. In allen Studien war „Recovery of the gastrointestinal function“ der jeweils etwas unterschiedlich definierte kombinierte Endpunkt. Er wurde unter Verum signifikant rascher erreicht (12).

Auch bei Patienten, die Methadon oder Opioide wegen Tumorschmerzen erhielten, konnte die laxierende Wirkung von Alvimopan (drei Studien) nachgewiesen werden. Die Verträglichkeit scheint ähnlich wie die von Methylnaltrexon zu sein. Wegen eines aktiven Metaboliten besteht aber möglicherweise die Gefahr von Interaktionen und Akkumulation bei Langzeitanwendung. Alvimopan wurde von der FDA nur mit

besonderen Sicherheitsauflagen für den Gebrauch bei stationär behandelten Patienten zugelassen (15). In einer großen randomisierten Studie (805 Patienten) waren nämlich bei 1,3% der mit Alvimopan behandelten Patienten Herzinfarkte aufgetreten, in der Kontroll-Gruppe keine. Die Infarkte waren nicht mit der Dauer der Alvimopan-Therapie korreliert (16).

Literatur

1. AMB 2001, **35**, 56 und 89.
2. AkdÄ: Tumorschmerzen. Arzneiverordnung in der Praxis (Sonderheft), 3. Aufl. 2007, S. 328.
3. Osterbrink, J., und Haas, U.: Wien. Med. Wochenschr. 2008, **158**, 621.
4. McNicol, E., et al.: <http://www.cochrane.org/reviews/en/ab006332.html>
5. <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=naloxone+AND+constipation> (Zugriff am 9.5.2009).
6. Simpson, K., et al.: Curr. Med. Res. Opin. 2008, **24**, 3503.
7. Löwenstein, O., et al.: Expert Opin. Pharmacother. 2009, **10**, 531.
8. Meissner, W., et al.: Eur. J. Pain 2009, **13**, 56.
9. Nadstawek, J., et al.: Int. J. Clin. Pract. 2008, **62**, 1159.
10. Vondrackova, D., et al.: J. Pain 2008, **9**, 1144.
11. Böger, R.H., und Schmidt, G., in Schwabe, U., und Paffrath, D. (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2008. Springer, Heidelberg. S. 231.
12. Becker, G., und Blum, H.E.: Lancet 2009, **373**, 1198.
13. Thomas, J., et al.: N. Engl. J. Med. 2008; **358**, 2332.
14. Slatkin, N., et al.: J. Support. Oncol. 2009, **7**, 39.
15. <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2008/NEW01838.html>
16. <http://www.formkit.com/Daily/DailyDetail.cfm?chosen=65062>