

Christian Ude, Manfred Schubert-Zsilavec, Frankfurt/Main

# Opioide: Neuentwicklungen für Klinik und Praxis

**I BREITERES SPEKTRUM, WENIGER OBSTIPATION** Opiate zählen zu den potentesten Wirkstoffen bei der Behandlung mittelschwerer bis schwerer Schmerzzustände. Ihr Einsatz im Rahmen von Tumorerkrankungen, bei chronischen Schmerzen oder in der postoperativen Schmerzbehandlung gilt heute als etabliert. Die Anwendung von Opioidanalgetika ist jedoch oft durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen limitiert. Zurzeit stehen neue Substanzen vor der Zulassung, die Verbesserungen sowohl in der analgetischen Wirksamkeit als auch in der Minimierung opioidtypischer Nebeneffekte erwarten lassen. Dieser Beitrag beschäftigt sich mit aktuellen Fragen zur Opioidtherapie und gibt einen Ausblick auf diese Neuentwicklungen.



Manfred Schubert-Zsilavec,  
Frankfurt/Main

Prof. Dr. rer. nat.  
Manfred Schubert-Zsilavec,  
Präsident der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft, Institut für Pharmazeutische Chemie, Zentrum für Arzneimittelforschung, Entwicklung und Sicherheit an der Goethe-Universität Frankfurt/Main;  
Apotheker Christian Ude, wissenschaftlicher Mitarbeiter im Arbeitskreis Schubert-Zsilavec im Bereich Naturstoffanalytik

Opiate vermitteln ihre Wirkungen über eigene membranständige, an G-Protein gekoppelte Rezeptoren, die neben dem ZNS u. a. auch noch im Gastrointestinaltrakt und der glatten Gefäßmuskulatur lokalisiert sind. Mittels Rezeptorbindungsstudien konnten drei Klassen von Rezeptoren ( $\delta$ ,  $\kappa$  und  $\mu$  – heute auch als  $OP_1$ ,  $OP_2$  und  $OP_3$  bezeichnet [1]) identifiziert werden. Im Vergleich mit den anderen Opioidrezeptoren dominieren die  $\mu$ -Rezeptoren. Sie vermitteln die analgetischen und obstipierenden Eigenschaften der Opioidanalgetika.  $\kappa$ -Rezeptoren werden mit Analgesie und dem stark sedierenden Effekt der Opiate in Zusammenhang gebracht.

## Das WHO-Schema: nicht zu lang auf Stufe II bleiben

Die Basis für einen leitliniengerechten Einsatz von Analgetika bei Tumorschmerzen (und auch anderen Schmerzen) ist der WHO-Stufenplan (Tab. 1). Darin wird die Schmerztherapie in drei Stufen eingeteilt. Bei richtiger Anwendung des WHO-Stufenschemas werden 77 bzw. 100% der Patienten schmerzfrei bzw. sind nur noch mäßig beeinträchtigt [2].

Idealerweise erfolgt eine Schmerztherapie in oraler Form und zu festen Einnahmezeiten nach WHO-Schema. Auf diese Weise ist die gewünschte Schmerzprophylaxe gewährleistet, die erforderlichenfalls bei sehr starken Durchbruchschmerzen noch mit einer schnellwirksamen analgetischen Bedarfsmedikation ergänzt werden kann.

Laut WHO-Stufenplan sollte gerade bei chronischen Schmerzen der Einsatz von Opioiden der Stufe II zeitlich kurz gehalten werden und ggf. frühzeitig auf ein Opiod der Stufe III umgestiegen werden.

Die verschiedenen Schmerzmittel stehen in unterschiedlichen Darreichungsformen zur Verfügung, die je nach Patient, dessen aktueller gesundheitlicher Situation und der Indikation Vor- oder Nachteile mit sich bringen können. So ist eine orale Gabe bei mobilen Patienten zu bevorzugen, da diese durch invasive Applikationswege häufig ihre Mobilität verlieren oder diese zumindest eingeschränkt wird. In der Palliativmedizin sind auch subkutane Applikationsformen zu berücksichtigen.

Bei dauerhafter Gabe können transdermale Systeme sinnvoll sein, weil sie konstante Wirkstoffspiegel gewährleisten. Allerdings ist gerade bei Pflastersystemen zu beachten, dass z. B. aufgrund von Fieber (Wärme) und Beschaffenheit der Haut die resorbierten Wirkstoffmengen deutlich schwanken können. Die Dosierung beim Einsatz von transdermalen Systemen erfolgt als Wirkstoffabgabe pro Stunde.

## Transdermale Systeme nicht teilen

Gerade in der letzten Zeit wurde aufgrund von wirtschaftlichen und praktischen Aspekten immer häufiger die Frage nach der Teilbarkeit dieser transdermalen Pflastersysteme gestellt. Ein Zerteilen von Pflastersystemen ist allerdings aus pharmazeutischer Sicht abzulehnen, weil das praktische

Abb.: Shutterstock; privat

Umsetzen des Pflasterteilens im medizinischen Alltag nicht mit der notwendigen Genauigkeit durchzuführen ist. Außerdem ist eine sachgerechte Lagerung der aktuell nicht benötigten Pflasterhälfte oft nicht sinnvoll möglich.

Der deutsche Arzneimittelmarkt bietet fentanylhaltige transdermale Systeme in ausreichend unterschiedlichen Stärken, um eine patientenindividuelle analgetische Therapie zu gewährleisten. Sowohl BfArM als auch die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft haben betont, dass ein fehlender Hinweis in Fach- und Gebrauchsinformation auf eine Nichtteilbarkeit nicht automatisch gleichzusetzen ist mit der Möglichkeit, ein Pflaster durchzuschneiden (ungeachtet vom Typ des TTS: Membran oder Matrix) [3].

## Was gibt es Neues in der Opioidtherapie?

Aktuell stehen vielversprechende Substanzen vor der Zulassung: Tapentadol, ein starkes Analgetikum, das mit einem dualen Wirkmechanismus zukünftig sowohl gegen akute als auch gegen chronische Schmerzen eingesetzt werden soll, sowie die beiden Wirkstoffe Alvimopan und Methylalntrexon zur Behandlung der durch Opioidanalgetika induzierten Obstipation. Speziell in der Klinik zur postoperativen Schmerztherapie ist mit dem lonsys-System schon seit Anfang 2008 ein neu entwickeltes nicht invasives Applikationssystem zur patientengesteuerten Analgesie (PCA, Patient Controlled Analgesia) auf der Basis von Fentanyl erfolgreich im Einsatz.

### Tapentadol

Zur Behandlung von starken akuten Schmerzen wurde für Tapentadol die Zulassung in den USA bei der FDA von Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C (J & JPRD), dem Entwicklungspartner der Firma Grünenthal GmbH, beantragt. In Europa durchläuft der Wirkstoff gerade die klinische Phase III. Die Firma Grünenthal strebt noch in diesem Jahr die Zulassung auch in Deutschland an [4].

Tapentadol verfügt über einen dualen Wirkmechanismus: Es wirkt als  $\mu$ -Opioidrezeptor-Agonist und gleichzeitig als Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer. Man geht heute davon aus, dass Wirkstoffe, die als Opioidrezeptor-Agonisten wirken, primär bei akuten Schmerzzuständen eingesetzt werden können. Dagegen können chronische Schmerzen mit Wirkstoffen behandelt werden, deren Wirkprinzip auf einer Wiederaufnahmehemmung von Noradrenalin beruht [5]. Die Kombi-

Tab. 1: Stufenplan der WHO zur Behandlung von Tumorschmerzen

Stufe III	
<b>Stark wirksames Opioid</b> ± Nicht-Opioid-Analgetikum ± Adjuvans*	<i>Beispiele:</i> Oxycodon, Fentanyl, Morphin, Buprenorphin, Hydromorphon
Stufe II	
<b>Schwach wirksames Opioid</b> ± Nicht-Opioid-Analgetikum ± Adjuvans	<i>Beispiele:</i> Tramadol, Tilidin
Stufe I	
<b>Nicht-Opioid-Analgetikum</b> ± Adjuvans	<i>Beispiele:</i> Diclofenac, Metamizol, Paracetamol
* Adjuvantien sind Pharmaka, die primär nicht als Analgetika eingesetzt werden (z. B. Antidepressiva, Neuroleptika, Antikonvulsiva)	

nation beider Wirkprinzipien könnte die Qualität der Schmerztherapie erhöhen.

Der Einsatz von Tapentadol ist für den stationären und ambulanten Bereich vorgesehen. Zurzeit wird hierfür sowohl eine schnell freisetzende als auch eine retardierte Arzneiform entwickelt.

### Alvimopan

Opioide, die im ZNS ihre (gewünschte) analgetische Wirkung vermitteln, hemmen – ebenfalls über Opioidrezeptoren – die Darmaktivität und können so zu Obstipation führen. Patienten, die aufgrund einer chronischen Einnahme oder auch einer postoperativen Gabe von Opioiden häufig unter starker, spastischer Obstipation leiden, müssen in der Regel mit Laxanzien behandelt werden, um die Auswirkungen dieser unerwünschten Arzneimittelnebenwirkung zu lindern.

Bei dem Wirkstoff Alvimopan (vorgesehener Handelsname „Entereg“) handelt es sich um einen peripher wirksamen, reversiblen [9]  $\mu$ -Opioidrezeptor-Antagonisten, der zur Behandlung der opioidinduzierter Obstipation und des postoperativen Ileus entwickelt wurde.

Alvimopan ist ein präferenzzieller  $\mu$ -Rezeptor-antagonist mit einer zehnfach bis 100-fach höheren Affinität zu  $\mu$ -Rezeptoren als zu  $\delta$ - oder  $\kappa$ -Rezeptoren und zeigt keine Affinität zu anderen (adrenergen, dopaminergen, cholinergen usw.) Rezeptoren [10]. Der Wirkstoff wird oral appliziert und liegt unter physiologischen Bedingungen als Zwitterion vor. Er kann somit die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden; zudem liegt seine systemische Bioverfügbarkeit deutlich unter 1% [9]. Eine (unerwünschte) Antagonisierung des im ZNS wirk-

Tapentadol: eine neue Substanz gegen chronische und akute Schmerzzustände

samen Opioidagonisten, der während der Schmerztherapie die gewünschte analgetische Therapie vermitteln soll, ist somit nicht gegeben. Dagegen wird das zur Analgesie eingesetzte Opiat in der Peripherie – im Fall des Alvimopan selektiv im Bereich des Darms – antagonisiert, so dass die unerwünschten Nebenwirkungen wie die Obstipation vermindert oder ganz unterdrückt werden [11].

Eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische und plazebokontrollierte Studie mit 522 Patienten, die an chronischen Schmerzen und an opioidinduzierter Obstipation litten, hat folgende drei Therapievarianten miteinander verglichen: 0,5 mg Alvimopan zweimal täglich sowie 1 mg Alvimopan einmal bzw. zweimal täglich.

Alle drei Therapievarianten zeigten im Vergleich zur Plazebogruppe signifikante Wirkungen in Bezug auf die primären und sekundären Studienendpunkte [12]. Primärer Studienendpunkt war die Veränderung der wöchentlichen Stuhlganghäufigkeit innerhalb der ersten drei Wochen des sechswöchigen Behandlungszeitraums im Vergleich zum Zeitraum vor der Behandlung. Eine Wirkung war bereits nach der ersten Behandlungswoche erkennbar; sie konnte während der sechswöchigen Behandlung beibehalten werden und fiel nach Absetzen der Therapie auf das Ausgangsniveau zurück.

Im Jahr 2004 hat Alvimopan für die Indikation des postoperativen Ileus von der FDA den Fast-Track-Status für ein beschleunigtes Zulassungsverfahren erhalten; die Zulassung für Entereg-Kapseln wurde von der FDA für den Gebrauch in Kliniken im Mai 2008 erteilt.

### Methylnaltrexon

Mit Methylnaltrexon (Handelsname „Relistor“) wurde ein weiterer peripher wirksamer Opioidantagonist entwickelt und als erster in Europa zugelassen (durch EMEA im Juli 2008) [14], der die peripheren unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen

vermindern kann. Methylnaltrexon leitet sich vom bekannten Morphinantagonisten Naltrexon ab, überwindet aber im Vergleich zu Naltrexon die Blut-Hirn-Schranke nicht. In der Darreichungsform liegt der Wirkstoff als quartäres Amin (Methylnaltrexoniumbromid) vor und ist somit nicht liquorgängig [14]. Auch bei diesem Wirkstoff wird daher die gewünschte analgetische Wirkung im ZNS nicht beeinträchtigt. Die Verminderung der opioidinduzierten Obstipation wird hier ebenfalls durch eine Antagonisierung an den im Darm lokalisierten  $\mu$ -Opioidrezeptoren erzielt.

Die subkutane Applikation ist alle zwei Tage vorgesehen und kann – je nach klinischer Notwendigkeit – auch auf längere Intervalle verändert werden [15]. Die empfohlene Dosis beträgt 8 mg (0,4 ml Relistor) für Patienten mit einem Gewicht von 38–61 kg oder 12 mg (0,6 ml Relistor) für Patienten mit einem Gewicht von 62–114 kg [15]. Eine Therapie mit Methylnaltrexon kann mit konventionellen Laxanzien kombiniert werden. Die Möglichkeit, Methylnaltrexon künftig auch oral einzusetzen, wird aktuell geprüft [13].

Es wurden u. a. zwei Phase-III-Studien mit 154 bzw. 133 Patienten durchgeführt. Alle Patienten litten an einer weit fortgeschrittenen Erkrankung und erhielten im Vorfeld mindestens seit zwei Wochen Opiate. Die Patienten hatten 48 Stunden vor der Methylnaltrexon-Applikation keinen bzw. in der gesamten Woche vor der Applikation weniger als dreimal Stuhlgang. In der Dosisfindungsstudie kam es bei 62% der Patienten nach einer Gabe von 0,15 mg/kg Methylnaltrexon innerhalb von vier Stunden zum Stuhlgang (bei Plazebo nur bei 13%). Bei der Zulassungsstudie hatten 79% der Patienten wenigstens nach einer der insgesamt sieben Gaben von Methylnaltrexon innerhalb von vier Stunden Stuhlgang [14]. In Deutschland wurde Methylnaltrexon am 2. Juli 2008 zur Behandlung von opioidinduzierter Obstipation bei Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien, die eine palliative Behandlung erhalten, wenn das Ansprechen auf eine Therapie mit den üblichen Laxanzien unzureichend ist, zugelassen [14, 15].

### Patientengesteuerte Analgesie mit dem Ionsys-System

Die Behandlung postoperativer Schmerzen stellt für den Klinikalltag eine große Herausforderung dar. Als obsolet gelten heute Dauerinfusionen bzw. Analgetikagaben in konstanten zeitlichen Abständen. Heutzutage werden postoperative Schmerzen mittels individueller Opioidtitration in Form von PCA therapiert.

Alvimopan:  
Periphere Opioideffekte  
auf die Darmtätigkeit  
wurden deutlich verringert.

Methylnaltrexon:  
für die Palliativsituation seit  
Juli zugelassen

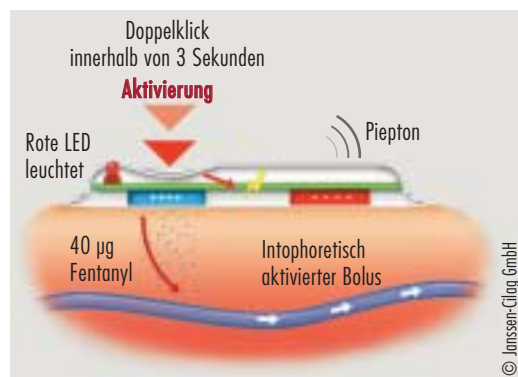


Abb. 1: Aufbau und Funktionsweise des Ionsys-Systems

Diese Therapieform wird den individuellen Bedürfnissen des Patienten gerecht: Der Patient fordert über eine automatisiertes System je nach Schmerzintensität eine Dosis des Analgetikums, in der Regel ein Opioid, selbstständig an. Es wird eine optimale Dosisanpassung erreicht, was eine gute Analgesie zur Folge hat [6].

Mit dem Ionsys-System ist ein innovatives mit Fentanyl beladenes System von der Firma Janssen-Cilag seit Januar 2008 auf dem deutschen Arzneimittelmarkt, welches zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit akuten mäßigen bis starken postoperativen Schmerzen ausschließlich für den Einsatz in Krankenhäusern bestimmt ist [7]. Dabei handelt es sich um ein kreditkartengroßes, gebrauchsfertiges, vorprogrammiertes PCA-System (iPATS = iontophoretisches patientenaktiviertes transdermales System), das ohne Schläuche, Kabel, externe Pumpen und vor allem ohne Nadeln arbeitet. Es handelt sich bei diesem System im Vergleich zu herkömmlichen Prinzipien um ein nicht invasives Applikationssystem.

Der obere Teil des Ionsys-Systems besteht aus einem kompakten elektronischen Steuergerät mit Batterie; der untere aus zwei Hydrogel-Reservoirs. Eines von diesen enthält Fentanylhydrochlorid in einer Gelform [7]. Im Gegensatz zu herkömmlichen transdermalen Pflastersystem, bei denen die Wirkstoffaufnahme durch einen reinen Diffusionsprozess gesteuert wird, nutzt das Ionsys-System die Iontophorese mit einem schwachen, für den Patienten nicht spürbaren Gleichstrom (170 µA [6]), der die Diffusion der Fentanylmoleküle durch das Stratum corneum beschleunigt (Abb. 1).

Als zwei prinzipielle Vorteile des Ionsys-Systems sind somit die raschere Hautpassage ohne weitere Depotbildung des Wirkstoffs in der Haut und die prompte Erzielung schmerzstillender Blutspiegel im Vergleich zu herkömmlichen TTS zu nennen. Bereits 15 Minuten nach Start des Applikationsvorgangs werden maximale Blutspiegel erreicht [8].

Das Ionsys-System wird auf die Brust oder den Oberarm des Patienten geklebt. Der Patient kann durch „Doppelklick“ (zweimal innerhalb von drei Sekunden die Dosierungstaste drücken) eine Bedarfsdosis (40 µg Fentanyl) abfordern, die dann iontophoretisch über die Haut in die Blutbahn gelangt. Der Bolus von 40 µg Fentanyl wird dann automatisch über zehn Minuten appliziert. Pro Stunde können auf diese Art sechs Dosen abgerufen werden. Nach 24 Stunden bzw. 80 Einzeldosen deaktiviert sich das System selbstständig. Die maximale Behandlungsdauer beträgt 72 Stunden.

#### Literatur

- 1 Mutschler et al., Mutschler Arzneimittelwirkungen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 9. Auflage
- 2 Rémi, Schmerztherapie nach Stufenplan, Pharmazeutische Zeitung, Ausgabe 19/2008
- 3 Stellungnahme des BfArM zur Teilung von Transdermalen Pflaster, 05.05.2008, Quelle: www.akdae.de
- 4 Pressemeldung der Grünenthal GmbH vom 28.01.2008
- 5 T.M. Tzschentke et al.: (-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methylpropyl)-phenol Hydrochloride (Tapentadol HCl): a Novel  $\mu$ -Opioid Receptor Agonist/Norepinephrine Reuptake Inhibitor with Broad-Spectrum Analgesic Properties, The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2007
- 6 Grond et al.: Prinzipien der postoperativen Schmerztherapie – nicht-invasive PCA mit IONSYS®, Thieme-Verlag, 2008
- 7 Fachinformation Ionsys®
- 8 Klement, TARA-News, ÖAZ-Aktuell, Ausgabe 10/2008
- 9 Lembo A., Peripheral Opioids for Functional GI Disease: A Reappraisal, Digestive Diseases, 2006;24:91-98
- 10 Leslie: Alvimopan: A Pheriphere Acting Mu-Opioid Receptor Antagonist; Drugs of Today, 43 (9): 611-625
- 11 Deutsche Apotheker Zeitung, 12.03.2006, Bericht Interpharm 2006, Arzneimittel in der Pipeline: Neue Wirkstoffe bringen Therapeutische Fortschritte
- 12 Unternehmensmitteilungen 29.03.2005 – Erste kausale Therapie bei Opioid-induzierter Obstipation, GlaxoSmithKline
- 13 Pressemitteilung der Firma Wyeth Pharma GmbH
- 14 Deutsche Apotheker Zeitung 30/2008 vom 24.07.2008, S.28–30
- 15 Fachinformation Relistor®

Mögliche Interessenkonflikte bei der Abfassung des Beitrags: keine

*Anschrift der Verfasser:*  
 Prof. Dr. rer. nat. Manfred Schubert-Zsilavecz  
 Apotheker Christian Ude  
 Institut für Pharmazeutische Chemie  
 Zentrum für Arzneimittelforschung,  
 Entwicklung und Sicherheit  
 Goethe-Universität  
 Max-von-Laue-Straße 9, 60438 Frankfurt/Main  
 E-Mail: schubert-zsilavecz@pharmchem.uni-frankfurt.de  
 ude@pharmchem.uni-frankfurt.de

#### I Ionsys-System:

Mit einem Doppelklick kann der Patient einen Fentanylbolus abrufen – bis zu sechs mal pro Stunde, insgesamt 80-mal in 24 Stunden.

### Fazit für die Praxis

- Die Eigenschaften des neuen Wirkstoffs Tapentadol lassen erwarten, dass dieser das Spektrum der verfügbaren Wirkstoffe sinnvoll ergänzt.
- Die unangenehme unerwünschte Nebenwirkung „Obstipation bei Opioidtherapie“ kann durch die beiden neuen Wirkstoffe Alvimopan und Methylalntrexon deutlich vermindert werden, wobei Alvimopan aufgrund der oralen Applikation leichte Vorteile besitzt.
- Die patientenindividuelle und -gesteuerte Schmerztherapie wird durch das vollautomatisierte nicht invasive Ionsys-System erheblich erleichtert.