

Ein neuer Opiatrezeptorblocker mit selektiver Wirkung auf den Darm

Liebe Kolleginnen,
liebe Kollegen!

Opiate werden schon seit der Antike als Arzneimittel verwendet. Von den vielfältigen Wirkungen der Opiate (Tabelle 1) stehen auch heute noch die schmerzstillenden Effekte im Vordergrund der medizinischen Anwendung, denn es ist, trotz intensiver Forschungs- und Entwicklungsarbeiten, bislang nicht gelungen neue Arzneistoffe zu entwickeln, die auch nur annähernd so potent analgetisch wirksam sind. Dabei gibt es gewichtige Gründe, die für eine therapeutische Alternative sprechen. Ein wesentliches Problem der Opiattherapie ist die Atemdepression. Diese Nebenwirkung ist dadurch gekennzeichnet, dass die Patienten „vergessen“ zu atmen, d.h. die autonome Regulation der Atmung wird unterbrochen. Dadurch ist es z.B. erforderlich, dass Patienten nach einer Operation dahingehend überwacht werden müssen. Ein zweiter, ebenfalls zentral vermittelter Effekt ist die emetische Wirkung. Auch diese ist besonders bei der postoperativen Opiattherapie von Nachteil. Schließlich sei auf die Gefahr der Auslösung einer Opiatabhängigkeit hingewiesen, auch wenn dieses Risiko bei bestimmungsgemäßem Gebrauch nur gering ist. Die genannten Nebenwirkungen ließen sich nur reduzieren oder gar vermeiden, wenn es gelänge, Opiatrezeptorsubtyp-spezifische Agonisten zu entwickeln. Es sind eine Reihe verschiedener Opiatrezeptoren bekannt, die in drei verschiedene Haupttypen unterteilt werden: **μ -Rezeptoren**, **κ -Rezeptoren** und **δ -Rezeptoren**. Von diesen sind insbesondere die μ_1 -Rezeptoren für die supraspinal vermittelten analgetischen Wirkungen verantwortlich. Neben den zentral vermittelten Nebenwirkungen sind aber auch Nebenwirkungen bekannt, die durch einen Angriff der Opiate an peripheren Opiatrezeptoren zustande kommen. Hier sind vor allem die glattemuskulären Wirkungen zu nennen (Tabelle 1). Insbesondere die Obstipation und die tonsierende Wirkung auf die glatte Muskulatur der Gallen- und Harnwege sind für viele Patienten problematisch. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen lassen sich theoretisch dadurch verringern, dass man die Verteilung der Opiate durch Änderung ihrer physikochemischen Eigenschaften steuert. In diesem Editorial möchte ich Ihnen gerne von einem neuen Arzneimittel berichten, dessen Selektivität eben gerade auf den spezifischen pharmakokinetischen Eigenschaften beruht. Es handelt sich um einen Opiatrezeptorblocker, dessen hemmende Wirkung bei postoperativer Darmatonie geprüft wurde (Taguchi et al., N Engl J Med 2001;345:935-940).

Postoperative Darmatonie: unangenehm, schmerzhaft und kostenintensiv!

Unter postoperative Darmatonie versteht man eine vorübergehende Beeinträchtigung der Darmmotilität (Peristaltik), die als Komplikation bei fast allen Patienten nach chirurgischen Eingriffen im Bereich des Abdomens auftritt. Dabei wird die gastrointestinale Passage durch eine Reihe von neuronalen und humoralen Faktoren modifiziert. Obwohl über die Pathophysiologie nur wenig bekannt ist, wird eine Verschiebung des Gleichgewichtes bei der Steuerung der Motilität über das autonome Nervensystem vermutet. Danach kommt es zu einer Steigerung der durch Noradrenalin vermittelten hemmenden Wirkung des sympathischen Nervensystems, während die Aktivität der motilitätsfördernden parasympathischen Neuronen abnimmt. Hierbei wird der Stimulation von Opiatrezeptoren eine tragende Rolle zugeschrieben. Diese Rezeptoren – insbesondere **μ_2 -Rezeptoren** – werden sowohl durch endogene Opiode (Endorphine) als auch durch therapeutische Opiate stimuliert. Morphin und andere Opiate bewirken eine Hemmung der Ausschüttung von Acetylcholin aus den parasympathischen Neuronen des Plexus myentericus in der Darmwand (Abb. 1, S. 5). Dadurch kommt es zu einer Erhöhung des Muskeltonus im Dick-



ZENTRAL VERMITTELTE WIRKUNGEN	PERIPHER VERMITTELTE WIRKUNGEN
Analgetisch	Glattemuskuläre Wirkungen
sedierend/hypnotisch	verzögerte Magenentleerung
euphorisch/dysphorisch	Obstipation
Atemdepressiv	Spasmus im Gallenapparat (Kolik)
Antitussiv	Miktionsstörungen (Harnverhaltung)
Emetisch	Histaminerge Wirkungen
Miotisch	Blutdrucksenkung
Blutdrucksenkend	„Flush-Phänomen“
Änderung endokriner Funktionen des ZNS	Bronchokonstriktion (Asthmaanfall)
Induktion von Toleranz	Allergische Reaktionen (Urtikaria)
Induktion von Sucht	

Tabelle 1: Opiatwirkungen in Abhängigkeit von der Lokalisation des Angriffspunktes

darm und gleichzeitig zu einer Verminderung der propulsiven Darmperistaltik (spastische Obstipation). Dies hat für den Patienten unangenehme bis schmerzhafte Folgen. So entwickeln sich nicht nur abdominale Beschwerden, sondern auch Übelkeit und Erbrechen, welches aufgrund der frischen Operationsnarbe besonders schmerzhaft sein kann. Darüber hinaus benötigen die Patienten einen längeren Zeitraum bis

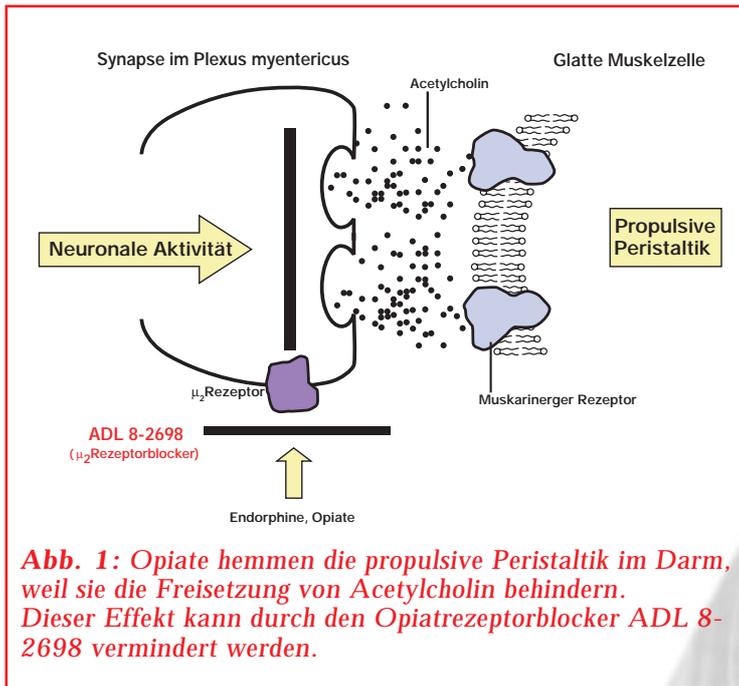


Abb. 1: Opiate hemmen die propulsive Peristaltik im Darm, weil sie die Freisetzung von Acetylcholin behindern. Dieser Effekt kann durch den Opiatrezeptorblocker ADL 8-2698 vermindert werden.

FORTSETZUNG VON SEITE 3

sie wieder feste Nahrung zu sich nehmen können. Deshalb verursacht die postoperative Darmatonie auch eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes, was mit entsprechend hohen Kosten verbunden ist. Auf der Basis dieser Erkenntnisse sollte es möglich sein, durch eine Blockade der gastrointestinalen Opiatrezeptoren die Häufigkeit und Dauer einer postoperativen Darmatonie zu vermindern. Dieses Konzept ist aber nur dann klinisch bedeutsam, wenn nicht gleichzeitig die analgetischen Wirkungen durch die Rezeptorblockade aufgehoben werden. In der Studie von Taguchi et al. wurde nun eine Substanz geprüft, die sich experimentell als potenter μ -Rezeptorantagonist erwiesen hat: ADL 8-2698. Die Substanz zeichnet sich aber vor allem auch dadurch aus, dass sie eine nur sehr geringe orale Bioverfügbarkeit aufweist (ca. 0.05 %) und daher nur die μ -Rezeptoren im Darm und eben nicht die des zentralen Nervensystems erreicht. Es wurden 3 Gruppen von je 26 Patienten, die sich einer Hysterektomie oder einer partiellen Kolonresektion unterziehen mussten, entweder mit Placebo oder mit 1 mg bzw. 6 mg ADL 8-2698 zwei Stunden vor der Operation und zweimal täglich danach bis zur Entlassung behandelt.

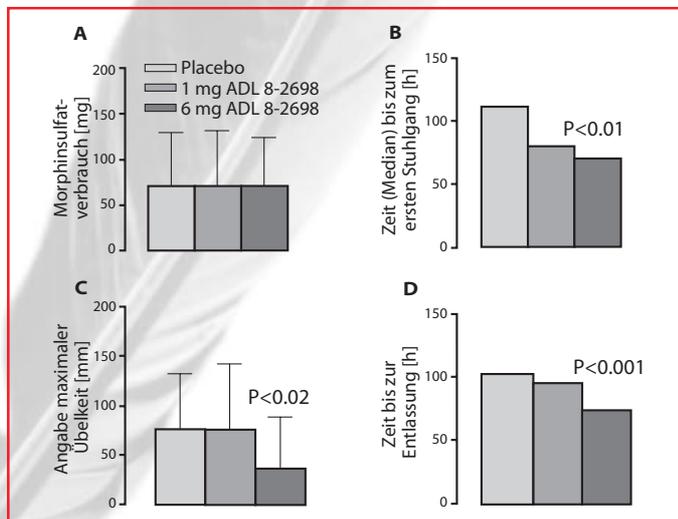
Die klinischen Ergebnisse

Die Auswertung der Studie zeigte 4 wesentliche Ergebnisse (Abb. 2). Danach kann davon ausgegangen werden, dass der nicht resorbierbare Opiatrezeptorantagonist ADL 8-2698 die analgetische Wirkung der therapeutischen Opiate nicht beeinflusst. Dies lässt sich nicht nur am unveränderten Opiatverbrauch (Abb. 2A), sondern auch an den Schmerzangaben der Patienten ablesen (nicht dargestellt). Dagegen zeigte ADL 8-2698 eine deutliche und dosisabhängige Wirkung auf die

postoperative Darmatonie. So waren wichtige Indikatoren wie die Zeit bis zum ersten Stuhlgang (Abb. 2B) signifikant reduziert. Darüber hinaus zeigten die Patienten der 6 mg Verumgruppe auch eine deutlich niedrigere Tendenz zur Entwicklung von Übelkeit (Abb. 2C). Diese Effekte führten dazu, dass die Patienten der Verumgruppen früher aus dem Krankenhaus entlassen werden konnten (Abb. 2D).

Die Ergebnisse lassen nicht erkennen, ob ADL 8-2698 auch bei postoperativer Darmatonie wirksam ist, wenn keine Opiate, sondern z.B. eine epidurale Analgesie mit Lokalanästhetika eingesetzt wird. Mithilfe einer solchen Studie ließe sich auch einschätzen, welche Rolle endogene Opiate (Endorphine) für die Pathogenese der postoperativen Darmatonie spielen. Es ist ebenfalls nicht bekannt, ob ADL 8-2698 bei Patienten

wirksam ist, die sich anderen Operationen unterziehen müssen. Schließlich sind in der Studie keine spezifischen Nebenwirkungen ausgewiesen. Die Autoren geben allerdings an, dass sehr hohe orale Dosen (100 - 200 mg/kg KG/Tag für 6 Monate) im Tierexperiment nicht toxisch wirkten.



Fazit

Die selektive Hemmung gastrointestinaler Opiatrezeptoren durch einen Antagonisten mit vernachlässigbar geringer Resorption und fehlender Penetration der Blut-Hirn-Schranke beschleunigt die postoperative Erholung der Darmfunktion und die verkürzt die Dauer des Krankenhausaufenthaltes.

Herzlichst Ihr
Ihr



Abb. 2: Wirkung des Opiatrezeptorblockers ADL 8-2698 auf (A) den Opiatverbrauch, (B) die Zeit bis zum ersten Stuhlgang, (C) die Angabe max. Übelkeit und (D) die Zeit bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus bei Patienten nach Hysterektomie (n=63) oder partieller Kolonresektion (n=15). Bei den Medianwerten in (B) und (D) wurde auf die Darstellung der Streuungen verzichtet. Die P-Werte zeigen signifikante Unterschiede. (Daten aus Taguchi et al., N Engl J Med 2001;345:935-949).