

## **Moderne Opioidtherapie Aktuelle Behandlungsoptionen für schnelle Analgesie und kausales Nebenwirkungsmanagement**

Frankfurt/Düsseldorf (14. Dezember 2016) – Tumordurchbruchschmerzen (TDBS) sind bei Patienten mit malignen Erkrankungen ein häufig auftretendes Symptom, das ihre Lebensqualität deutlich einschränkt.<sup>1</sup> Mit der Entwicklung moderner, schnell wirksamer Formulierungen des Opioids Fentanyl wie zum Beispiel Abstral®<sup>2</sup> und PecFent®<sup>3</sup> kann die Akutbehandlung der TDBS optimiert und patientenindividuell gestaltet werden. Auch die häufigste Nebenwirkung der Therapie mit Opioiden, die opioidinduzierte Obstipation (opioid induced constipation, OIC), kann mithilfe peripher wirkender  $\mu$ -Opioid-Rezeptor-Antagonisten (PAMORA) ursächlich behandelt werden, wobei mit Moventig® (Naloxegol) der erste oral verfügbare Vertreter dieser Stoffklasse vorliegt.<sup>4</sup>

### **Analgesie bei Durchbruchschmerz: Applikationsform beachten**

„In der Behandlung von Tumorschmerzen ist es wichtig, nicht nur basal für eine wirksame Schmerzlinderung zu sorgen, sondern auch Durchbruchschmerzepisoden analgetisch komplett abzudecken“, stellte Prof. Dr. Sven Gottschling, Homburg (Saar), fest\*. Als schnell wirksames Opioid verfügt Fentanyl in der Behandlung kürzerer Schmerzattacken über ein vorteilhaftes pharmakologisches Profil, ist enteral aber nur mäßig bioverfügbar. Entscheidende Verbesserungen bieten Applikationsformen zur oral transmukosalen und nasalen Gabe. Zum Beispiel ermöglicht die moderne Freisetzungstechnologie der

Fentanyl-Sublingualtablette Abstral® ein unmittelbares Auflösen und eine signifikante Schmerzlinderung innerhalb von zehn Minuten nach Einnahme.<sup>5–7</sup> Wenn die orale Therapie erschwert ist, wie zum Beispiel aufgrund von Schluckproblemen, bietet die nasale Applikation mit dem Fentanyl-Nasenspray PecFent® eine Alternative: Es verfügt über eine pektinhaltige Formulierung mit innovativer Spray-zu-Gel-Technologie. Dadurch haftet der Wirkstoff gut an der Mukosa und optimiert im Zusammenhang mit der Pharmakokinetik die Wirkdauer des Analgetikums. „So entsteht eine rasche, aber zugleich über die gesamte Schmerzepisode anhaltende Schmerzlinderung, ohne Notwendigkeit der zusätzlichen Medikation. Für die Patienten mit TDBS ist die Anwendung einfach und zuverlässig wirksam“, wie Gottschling erläuterte.

## **Opioidinduzierte Obstipation**

Mit dem Einsatz von Opioiden gehen die Nebenwirkungen dieser Stoffklasse einher, als häufigste die opioidinduzierte Obstipation (opioid-induced constipation, OIC).<sup>8</sup> Nach Schätzungen tritt sie bei 60–90 % der Tumorpatienten auf, aber auch bei 40–60 % der Schmerzpatienten ohne Krebs hintergrund.<sup>9</sup> „Die OIC grenzt sich von der chronischen Obstipation durch die Pathogenese ab“, erklärte Prof. Dr. Martin Storr, Starnberg. Die OIC beruht einerseits auf der Hemmung des peristaltischen Reflexes und andererseits auf der Hemmung der gastrointestinalen Sekretion durch die Opioide.<sup>8</sup> Sie hemmen die Magenentleerung und die propulsive Motorik, verlangsamen den intestinalen Transit und steigern den Ruhetonus von Magenpförtner und Schließmuskel. Die längere Verweildauer des Darminhalts begünstigt die Flüssigkeitsresorption und blockiert zugleich sekretorische

Reflexe, wodurch der Darminhalt an Geschmeidigkeit verliert.<sup>10</sup> Beim Patienten äußert sich die OIC in typischen Obstipationssymptomen wie hartem Stuhlgang, der Notwendigkeit des starken Pressens und mühevoller, oft inkompletter Stuhlentleerung. Begleitend können Völlegefühl, Bauchdruck und -schmerzen sowie Blähungen auftreten sowie Übelkeit und Erbrechen.<sup>8</sup> „Behandler müssen mit einer OIC jederzeit nach Einleitung einer Opioid-Behandlung rechnen“, so Storr. „Sie kann bereits unter niedrigen Opioid-Dosierungen auftreten und ist unabhängig von der Applikationsform.“ Um eine OIC beim Patienten rechtzeitig zu erkennen, riet Storr Behandlern dazu, den Stuhlgang beim Patienten routinemäßig abzufragen und die Darmfunktion während der Opioidtherapie mithilfe einfacher Instrumente wie dem BFI (Bowel Function Index) zu überwachen.<sup>11</sup>

## **Kausale Therapie der OIC mit Moventig®**

„Trotz unterschiedlicher Pathogenese fallen die verschiedenen Facetten der Obstipation und damit auch die OIC letztendlich unter die gleichen Therapieschemata“, erklärte Storr. „So führen Laxanzien oftmals zu keiner ausreichenden Linderung der Beschwerden, da sie nicht an den  $\mu$ -Opioid-Rezeptoren im Gastrointestinaltrakt wirken.“ Die OIC-Symptome persistieren unter einer Laxanzien-Therapie bei mehr als der Hälfte der Patienten. Die Folge: Jeder vierte mit Laxanzien versorgte Patient versucht, durch

Dosisreduktion, seltenere Einnahme oder Absetzen des Opioids die Obstipation zu mildern, und nimmt damit eine unzureichende Analgesie in Kauf.<sup>9</sup> Eine kausale Therapie der OIC bietet Moventig® (Naloxegol), ein pegyliertes Derivat des  $\mu$ -Opioid-Rezeptor-Antagonisten Naloxon aus der Stoffklasse der PAMORA (peripherally acting  $\mu$ -opioid receptor antagonists). Moventig® wirkt peripher auf die  $\mu$ -Opioid-Rezeptoren im Gastrointestinaltrakt und zielt damit direkt auf die periphere  $\mu$ -Opioid-Rezeptor-Aktivierung durch Opioide und die daraus resultierende Hemmung der Darmmotorik und -sekretion ab.<sup>8, 9</sup> Durch die Pegylierung überwindet Naloxegol die Blut-Hirn-Schranke nicht in klinischem Maße und ermöglicht eine gezielte Behandlung der OIC bei Erhalt der analgetischen Wirksamkeit der Opioidtherapie.

## **Rasche Wirksamkeit**

Die Wirksamkeit von Moventig® wurde in zwei doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien mit gleichem Studiendesign (KODIAC 4 und KODIAC 5) bei Patienten mit OIC und nicht krebsbedingten Schmerzen nachgewiesen.<sup>4, 12, 13</sup> Unter Naloxegol lag die

mediane Zeit bis zum ersten Stuhlgang bei 7,6 Stunden, unter Placebo bei 41,1 Stunden.<sup>4, 13, 14</sup> Insbesondere Patienten, die trotz Einnahme mindestens eines Laxans über andauernde OIC-Symptome von mindestens mittelschwerer Intensität berichteten, profitierten von der Behandlung: 67 % der Patienten hatten unter 25 mg Naloxegol einmal täglich innerhalb eines Tages einen spontanen Stuhlgang im Vergleich zu 36 %, die Placebo erhielten. Der mediane Zeitraum bis zur ersten spontanen Darmentleerung verkürzte sich unter Naloxegol in KODIAC 4 von 35,8 auf 5,9 Stunden und in KODIAC 5 von 37,2 auf 12,0 Stunden ( $p < 0,001$ ).<sup>4, 12</sup> „Die selektive Blockade der  $\mu$ -Opioid-Rezeptoren mit Naloxegol ist eine kausale Therapie der OIC: Sie hemmt die unerwünschte Nebenwirkung der Opioid-Therapie, beeinflusst aber nicht die Analgesie – damit kann Moventig® einen wichtigen Beitrag zum Erhalt der Lebensqualität von Schmerzpatienten leisten“, resümierte Prof. Storr.

## Literatur

- 1 Davies AN et al. Eur J Pain  
2009;13:331-8
- 2 Fachinformation Abstral®, Stand Juli  
2015
- 3 Fachinformation PecFent®, Stand  
August 2010
- 4 Fachinformation Moventig®, Stand  
September 2016
- 5 Davies A et al. J Pain Symptom  
Management 2016;51:538-45
- 6 England R et al. BMJ Supportive &  
Palliative Care 2011;1:349-51
- 7 Rauck RL et al. Curr Med Res Opin  
2009;25:2877-85
- 8 Andresen V, Wedel T. Arzneiverordnung  
in der Praxis, Band 43, Heft 1, Januar 2016
  
- 9 Lawson R et al. Adv Ther  
2016;33:1331-46
- 10 Petersen K-U. Verdauungskrankheiten  
2016;34:244-57

- 11 Argoff CE et al. Pain Medicine 2015;16:2324-37
- 12 Chey WD et al. New Engl J Med 2014;370:2387-96
- 13 Tack J et al. United European Gastroenterol J 2015;3(5):471-80
- 14 Data on file

## **Über Abstral® und PecFent®**

Abstral® ist eine schnell freisetzende Sublingualtablette mit Fentanyl (als Citrat). Abstral® wird angewendet zur Behandlung von Durchbruchschmerzen bei erwachsenen Patienten, deren chronische Tumorschmerzen bereits mit Opioiden behandelt werden. Nach Anwendung von Abstral® tritt eine rasche Resorption des Wirkstoffs über einen Zeitraum von etwa 30 Minuten ein.

PecFent® ist ein Nasenspray mit Fentanyl (als Citrat). PecFent® wird angewendet zur Behandlung von Durchbruchschmerzen bei Erwachsenen, die wegen chronischer Tumorschmerzen bereits eine Erhaltungstherapie mit Opioiden erhalten. PecFent® verfügt über das nasale Wirkstoffabgabesystem PecSys, mit dem die Abgabe von Fentanyl und seine Resorption durch die Nasenschleimhaut moduliert werden.

## **Über Moventig®**

Moventig® (Naloxegol) ist ein peripher agierender  $\mu$ -Opioid-Rezeptor-Antagonist (PAMORA) zur Behandlung der opioidinduzierten Obstipation (opioid-induced constipation, OIC) bei erwachsenen Patienten unter Opioid-Therapie nach unangemessener Antwort auf ein oder mehrere Laxanzien.



Moventig® ist der erste in Europa zugelassene PAMORA zur einmal täglichen oralen Gabe. In Phase-III-Studien wurde Moventig® einmal täglich in Tablettenform verabreicht, um die Bindung von Opioiden an die Opioid-Rezeptoren in Geweben wie dem Magen-Darm-Trakt zu unterbinden.

## **Über die Kyowa Kirin GmbH**

Als global agierender Arzneimittelspezialist steht Kyowa Kirin für eine volle Forschungs- und Entwicklungspipeline sowie patentgeschützte Technologien zur Produktion hochwirksamer Antikörper. Besonderer Fokus liegt neben den Gebieten Nephrologie, Immunologie/Allergie vor allem auf den Bereichen Schmerz, Onkologie/Hämatologie und ZNS.

Kyowa Kirin ist in Europa seit dem Jahr 2011 präsent, zunächst als ProStrakan, der schottische Entwicklungs- und Vermarktungsspezialist für verschreibungspflichtige Arzneimittel, der sich auf „unmet medical needs“ vor allem in den Bereichen der onkologischen Supportiv- und Schmerztherapie sowie Erkrankungen des Zentralnervensystems konzentriert hat.

Seit Frühjahr 2016 werden diese Aktivitäten unter dem Namen der Muttergesellschaft Kyowa Kirin fortgeführt. Mit patienten- und versorgungsorientierten Produkten will das Unternehmen den Menschen das Leben erleichtern. Der Pharmahersteller beschäftigte im Jahr 2015 320 Mitarbeiter und erzielte einen Umsatz von ca. 170 Mio. € in Europa. In Deutschland ist Kyowa Kirin mit rund 65 Mitarbeitern in Düsseldorf

vertreten.

- Weitere Informationen finden Sie unter [www.kyowa-kirin.com](http://www.kyowa-kirin.com)

---

*Quelle: Pressekonferenz Linderung verschaffen, Nebenwirkungen managen: Moderne Therapieoptionen bei Tumordurchbruchschmerz und opioidinduzierter Obstipation, 14.12.201*

## *6, Frankfurt am Main (tB).*