

Justus-Liebig-Universität Gießen
Fachbereich Agrarwissenschaften, Oecotrophologie und
Umweltmanagement
Institut für Ernährungswissenschaft

Dissertation

Einfluss der gleichzeitigen Applikation von Oxycodon und Naloxon auf Analgesie und Opioid-induzierte gastrointestinale Dysfunktion

Eine Dosisfindungsstudie zur Optimierung des Substanzverhältnisses
eines Oxycodon-Naloxon Kombinationspräparates

Eingereicht von:

Dipl. oec. troph. Petra Leyendecker aus St. Ingbert

Gestellt von:

Prof. Dr. Katja Becker

Gießen 2008

Gliederung

I.	LISTE DER ABKÜRZUNGEN	
II.	LISTE DER TABELLEN	
III.	LISTE DER ABBILDUNGEN	
1.	EINLEITUNG	1
1.1	Fragestellung	1
2.	LITERATURÜBERSICHT	5
2.1	Der chronische Schmerz.....	5
2.1.1	Definition und Prävalenz des chronischen Schmerzes	5
2.1.2	Mechanismen der Entstehung des chronischen Schmerzes	7
2.1.3	Analgetische Wirkung von Opioiden	9
2.1.4	Richtlinie zur Behandlung des chronischen Schmerzes	13
2.1.5	Oxycodon in der Therapie des chronischen Schmerzes.....	14
2.2	Obstipation	16
2.2.1	Wirkung von Opioiden auf die Darmfunktion.....	18
2.2.2	Entstehung und molekulare Mechanismen der Opioid-induzierten Obstipation.....	18
2.2.3	Prävalenz / Inzidenz der Opioid-induzierten Obstipation	21
2.2.4	Standardtherapie der Opioid-induzierten Obstipation.....	23
2.2.5	Auswirkungen der Opioid-induzierten Obstipation auf den Patienten	26
2.2.6	Neue Ansätze in der Behandlung der Opioid-induzierten Obstipation	28
2.2.7	Instrumente zur Messung der Opioid-induzierten Obstipation	34
2.2.8	Bisherige Projektergebnisse	35
3.	ZIELSETZUNG DER STUDIE	42
4.	MATERIAL UND METHODEN	43
4.1	Patienten	43
4.2	Studien- und Begleitmedikation	46
4.3	Studiendesign und –ablauf	47
4.4	Messparameter	49
4.4.1	Allgemeine Parameter	50
4.4.2	Schmerzmessung	50

4.4.3	Messung der Darmfunktion	51
4.4.4	Nebenwirkungsprofil	53
4.5	Statistische Methoden.....	54
4.5.1	Studienpopulation	55
4.5.2	Hauptzielparameter.....	56
4.5.3	Nebenzielgrößen.....	57
5.	ERGEBNISSE	60
5.1	Beschreibung der Studienpopulation	60
5.2	Analgetische Wirksamkeit.....	64
5.2.1	Hauptzielkriterium zur Messung der analgetischen Wirksamkeit.....	64
5.2.2	Nebenzielkriterien zur Messung der analgetischen Wirksamkeit.....	69
5.3	Verbesserung der Darmfunktion	75
5.3.1	Hauptzielkriterium zur Messung der Darmfunktion	75
5.3.2	Nebenzielkriterien zur Messung der Darmfunktion	81
5.4	Nebenwirkungsprofil	88
5.4.1	Auftreten von unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen	88
5.4.2	Schwerwiegende Nebenwirkungen.....	93
5.4.3	Studienabbruch bedingt durch das Auftreten von Nebenwirkungen	94
5.4.4	Auftreten von Entzugssymptomen	95
5.4.5	Sicherheitslabordaten	97
6.	DISKUSSION	98
7.	ZUSAMMENFASSUNG	111
8.	SUMMARY	113
9.	LITERATURVERZEICHNIS	115
10.	ANHANG	122

Die schönste Harmonie entsteht durch Zusammenbringen der Gegensätze

Heraklit

I. LISTE DER ABKÜRZUNGEN

5-HT	5-Hydroxytryptamin, Serotonin
AE	Adverse Event – Nebenwirkung
AMG	Arzneimittelgesetz
AUCinf	Area under the Curve, Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve beginnend bei der Applikation der Substanz bis unendlich
AUCt	Area under the Curve, Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve beginnend bei der Applikation der Substanz bis zur letzten messbaren Konzentration
BFI	Bowel Function Index
C _{max}	Maximale Plasmakonzentration
FDA	Food and Drug Administration
GCP	Good Clinical Practice
GLM	Generalized Linear Model
GMP	Good Manufacturing Practice
ITT	Intent-to-Treat Analyse
LOCF	Last Observation Carried Forward
NAS	Numerische Analog Skala
NSAR	Nicht-steroidale antirheumatische Analgetika
OBD	Opioid-induced bowel dysfunction, Opioid-induzierte gastrointestinale Dysfunktion
OIC	Opioid-induced constipation; Opioid-induzierte Obstipation
PP	Per-Protocol Analyse
SAE	Serious Adverse Event – Schwerwiegende Nebenwirkung
SAS	Statistical Analysis System
SD	Standard deviation; Standardabweichung
t _{max}	Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
UK	United Kingdom
ZNS	Zentrales Nervensystem
WHO	World Health Organization

II. LISTE DER TABELLEN

Tab. 1	Anatomische Verteilung der Rezeptoren und assoziierte Wirkung des Opioids.....	11
Tab. 2	Interaktion und Selektivität verschiedener Opioidagonisten und -antagonisten an Rezeptortypen	12
Tab. 3	Verfügbare Laxantien zur Behandlung von Obstipation.....	24
Tab. 4	Pharmakokinetische Parameter für Naloxon und Naloxon-3-Glucuronid: Mittelwerte für AUC_t , AUC_{INF} , C_{max} sowie den Median für t_{max}	39
Tab. 5	Gruppenzuordnung.....	45
Tab. 6	Zahl der Patienten in den einzelnen Populationen.....	62
Tab. 7	Demographische Daten und Schmerz verursachende Grunderkrankung bezogen auf die Naloxon-Dosisgruppen	63
Tab. 8	Mittlere Schmerzintensität – Test auf Nicht-Unterlegenheit; Naloxondosis versus Placebo – Nicht adjustiert auf Ausgangswerte	68
Tab. 9	Mittlere Schmerzintensität – Test auf Nicht-Unterlegenheit; Naloxondosis versus Placebo – Adjustiert auf Ausgangswerte	69
Tab. 10	Mittlerer BFI-Wert – Test auf Unterschied; Naloxondosis versus Placebo....	77
Tab. 11	AEs während der gesamten Erhaltungsphase (von mehr als 10% der Patienten berichtet) klassifiziert nach Organklassen.....	92
Tab. 12	Zahl Patienten mit Diarrhö/Zahl Patienten pro Gruppe (Zahl der Patienten mit Diarrhö in %) bezogen auf die Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen ...	93
Tab. 13	Zahl der Patienten, die wegen Auftretens einer Nebenwirkung die Studie abbrechen in den einzelnen Naloxon-Dosisgruppen	94
Tab. 14	Vorhersagewerte für SOWS (Score von 0-64) bezogen auf die Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen basierend auf einem quadratischen Regressionsmodell	96
Tab. A1	Ablaufschema der Studie.....	122
Tab. A2	Demographische Daten bezogen auf die Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen.....	123
Tab. A3	Begleitmedikation an Radomisierung (von mehr als 15% der Patienten berichtet).....	124
Tab. A4	Rescuemedikation bezogen auf die Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen.....	125
Tab. A5	Generalized Linear Model (GLM).....	126
Tab. A6	Zahl der AEs während der Erhaltungsphase bezogen auf die Naloxon Dosisgruppen.....	130
Tab. A7	Zahl der SAEs während der Erhaltungsphase bezogen auf die Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen.....	130
Tab. A8	SAEs während der Erhaltungsphase bezogen auf die Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen.....	132
Tab. A9	SOWS-Fragebogen im Patienten-Tagebuch	133

III. LISTE DER ABBILDUNGEN

Abb. 1	Hypothetischer Wirkmechanismus einer Oxycodon-Naloxon Kombination.....	3
Abb. 2	Neurophysiologische Grundlagen chronischer Schmerzen	9
Abb. 3	Strukturformel Oxycodon	15
Abb. 5	Strukturformel Naloxon	28
Abb. 6	Rome III – Kriterien	35
Abb. 7	Studienverlauf.....	49
Abb. 8	Bowel Function Index (BFI) wie im Patienten-Prüfbogen erhoben.....	52
Abb. 9	Zahl der Patienten in den einzelnen Studienphasen.....	61
Abb. 10	Mittlere Schmerzstärke (NAS) an den einzelnen Kontrollbesuchen bezogen auf die Naloxon-Dosisgruppen	65
Abb. 11	Mittlere Schmerzstärke (NAS) an den einzelnen Kontrollbesuchen bezogen auf die Oxycodon-Naloxon-Verhältnisgruppen.....	66
Abb. 12	Mittlere Schmerzstärke (NAS) – Änderungen vom Ausgangswert an den einzelnen Kontrollbesuchen bezogen auf die Naloxon-Dosisgruppen	67
Abb. 13	Verlauf der täglichen Schmerzstärke während der gesamten Erhaltungsphase	70
Abb. 14	Zahl der Patienten mit Einnahme von Rescuemedikation an den einzelnen Kontrollbesuchen bezogen auf die Naloxon-Dosisgruppen	71
Abb. 15	Zahl der Patienten mit Einnahme von Rescuemedikation während der gesamten Erhaltungsphase bezogen auf die Oxycodondosis für die Naloxon-Dosisgruppen	72
Abb. 16	Zahl der Patienten mit Einnahme von Rescuemedikation während der gesamten Erhaltungsphase bezogen auf die Oxycodondosis	73
Abb. 17	Mittlere eingenommene Rescuemedikation (mg) an den einzelnen Kontrollbesuchen bezogen auf die verschiedenen Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen.....	74
Abb. 18	Mittlerer BFI an den einzelnen Kontrollbesuchen bezogen auf die Naloxon-Dosisgruppen	76
Abb. 19	Einfluss der Naloxondosis auf die Änderung des mittleren BFI-Wertes: Änderungen von den Ausgangswerten an V3 (Randomisierung) dargestellt für die einzelnen Kontrollbesuche bezogen auf die Naloxon-Dosisgruppen ..	78
Abb. 20	Mittlere BFI-Werte an den einzelnen Kontrollbesuchen bezogen auf die verschiedenen Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen	79
Abb. 21	Mittlere BFI-Werte an den einzelnen Kontrollbesuchen bezogen auf die Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen 1/1, 2/1 und 4/1.....	80
Abb. 22	Response Surface Analyse BFI	81
Abb. 23	Prozent der Patienten mit durchfallartigen Stühlen während der Erhaltungsphase bezogen auf die Naloxon-Dosisgruppen	82
Abb. 24	Prozent der Patienten mit durchfallartigen Stühlen während der Erhaltungsphase bezogen auf die Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen.....	82
Abb. 25	Mittlere Stuhlfrequenz pro Tag während der Erhaltungsphase bezogen auf die Naloxon-Dosisgruppen.....	83

Abb. 26	Mittlere Stuhlfrequenz pro Tag während der Erhaltungsphase bezogen auf die Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen.....	84
Abb. 27	Zahl der Tage mit Laxantieneinnahme als Mittelwert bezogen auf die verschiedenen Naloxon-Dosisgruppen	85
Abb. 28	Zahl der Tage mit Laxantieneinnahme als Mittelwert bezogen auf die verschiedenen Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen	86
Abb. 29	Zahl der Tage mit Laxantieneinnahme als Mittelwert bezogen auf die ausgewählten Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen 1/1, 2/1, 4/1	87
Abb. 30	Zahl der Patienten in % mit mindestens einem AE/SAE während der gesamten Erhaltungsphase bezogen auf die Naloxon-Dosisgruppen	89
Abb. 31	Zahl der Patienten in % mit mindestens einem AE/SAE während der gesamten Erhaltungsphase bezogen auf die Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen.....	90
Abb. 32	Zahl der Patienten mit mindestens einem AE/SAE während der gesamten Erhaltungsphase bezogen auf die Oxycodondosis	91
Abb. 33	Zahl der Patienten in % mit einem AE/SAE, das zum Studienabbruch geführt hat, in der gesamten Erhaltungsphase für die einzelnen Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen	95

1. EINLEITUNG

Chronischer Schmerz, ob nun malignen oder nicht-malignen Ursprungs, stellt für den einzelnen Patienten einen leidvollen Zustand und eine hohe psycho-soziale Belastung dar. Die Prävalenz chronischer Schmerzen liegt zwischen 20% und 60% (Elliott et al., 1999; Elliott et al., 2002) – sie haben somit auch sozial und ökonomisch eine große Bedeutung.

Opioide sind die potentesten Analgetika und werden seit vielen Jahren in der Behandlung von starken Schmerzen eingesetzt. Das Nebenwirkungsprofil ist bekannt – hauptsächlich können unter der Therapie mit Opioidanalgetika Übelkeit, Erbrechen, Sedierung, Pruritus und Opioid-induzierte gastrointestinale Dysfunktion (OBD) auftreten. Im Gegensatz zu anderen Nebenwirkungen, unterliegt die OBD nicht der Toleranzentwicklung (Swegle und Logemann, 2006) und sollte deshalb mit Beginn einer Opioidtherapie prophylaktisch behandelt werden (Miyoshi und Leckband, 2001).

1.1 Fragestellung

Oxycodon ist ein bekannter Opioid-Agonist und in nahezu allen Ländern als Schmerztherapeutikum verfügbar. In Deutschland ist es seit 1997 als retardierte Formulierung zur Behandlung von starken bis stärksten Schmerzen auf dem Markt (Oxygesic®).

Die Behandlung mit Oxycodon führt – wie bei allen starken Opioiden – zu einer OBD, die für den einzelnen Patienten zu einer zum Teil erheblichen Beeinträchtigung des allgemeinen Wohlbefindens und in nicht seltenen Fällen auch zum Abbruch der Schmerztherapie führen kann (Kurz und Sessler, 2003; Vanegas et al., 1998). Diese unerwünschte Wirkung des Opioids ist überwiegend zurückzuführen auf die Bindung von Opioiden an Opioidrezeptoren, die auch in hoher Zahl im Gastrointestinaltrakt zu finden sind (de Schepper et al., 2004), und nur zu einem geringen Teil auf eine

systemische Wirkung von Opioiden. Leitsymptom der OBD ist die Opioid-induzierte Obstipation (opioid-induced constipation, OIC). Daneben treten unter Umständen weitere Beschwerden auf wie z.B. Übelkeit, Erbrechen, verzögerte Magenentleerung und erhöhter gastraler Reflux (Meissner et al., 2003).

Deshalb wird empfohlen, gleichzeitig mit Beginn der Schmerztherapie auch Laxantien zu verabreichen (Miyoshi und Leckband, 2001). Allerdings führen Laxantien nicht immer zum gewünschten therapeutischen Erfolg (Pappagallo, 2001; Überall und Müller-Schwefe, 2006). Eine sinnvolle, da kausale Maßnahme, scheint die orale Gabe von Naloxon zu sein (Latasch et al., 1997).

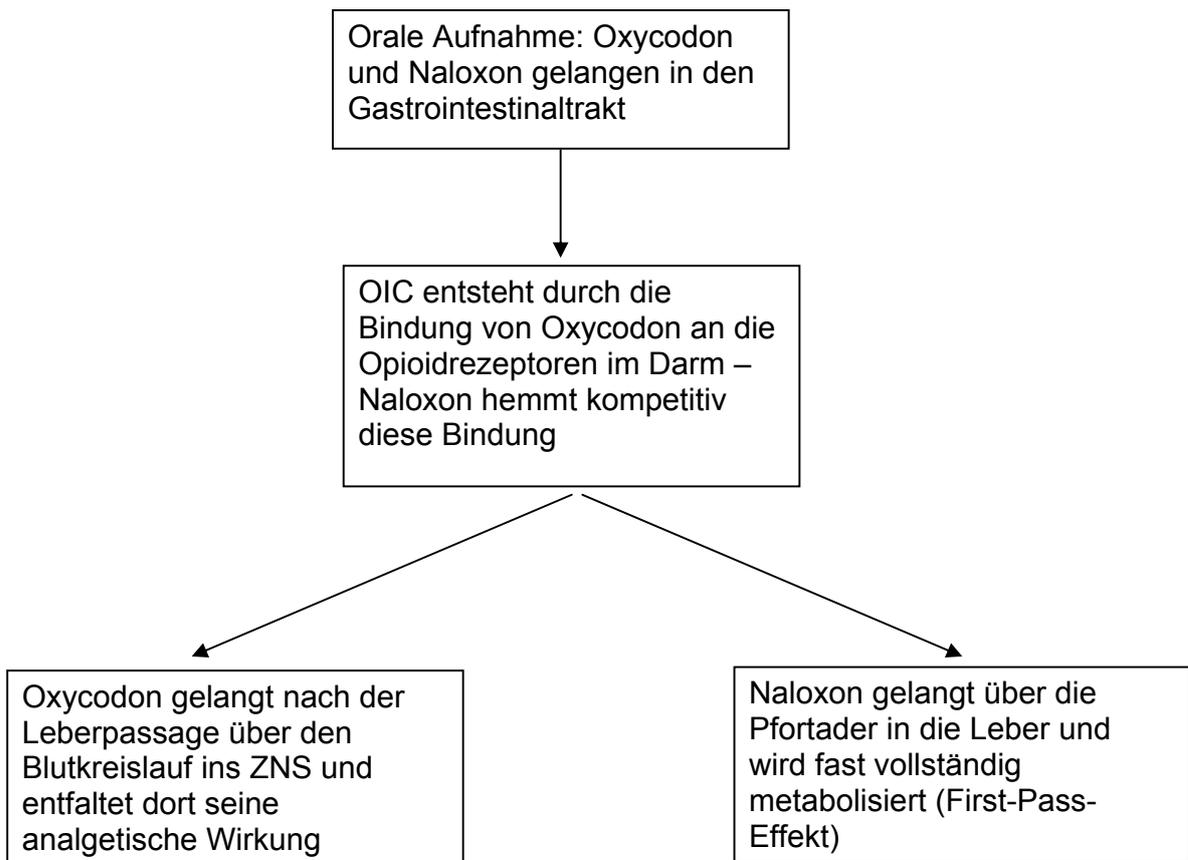
Naloxon ist ein Opioid-Antagonist, der bisher als Injektionslösung zur Behandlung von z.B. Opioid-Intoxikationen eingesetzt wird. Vereinzelt wird es bereits – oral appliziert - eingesetzt zur Behebung der OIC.

Naloxon zeichnet sich dadurch aus, dass bedingt durch den hohen First-Pass-Effekt die systemische Verfügbarkeit nach oraler Applikation $< 2\%$ beträgt (Liu und Wittbrodt, 2002). Tierstudien haben gezeigt, dass insbesondere der lokale Effekt von Naloxon im Darm für die Wirkung bei OIC verantwortlich ist (Jurna und Baldauf, 1993). Naloxon hemmt kompetitiv die Bindung der Opioid-Agonisten an Opioidrezeptoren, die auch in hoher Zahl im Plexus myentericus, im Plexus submucosus und an weiteren Orten des Gastrointestinaltraktes zu finden sind (Jurna und Baldauf, 1993).

Somit kann angenommen werden, dass aufgrund der niedrigen oralen Bioverfügbarkeit und der lokalen Wirkung von Naloxon im Darm die gleichzeitige Verabreichung von Oxycodon und Naloxon zu einer Verbesserung der Darmfunktion führt, ohne gleichzeitig die zentrale Wirkung des Opiod-Agonisten zu antagonisieren (selektiver Opioid-Antagonismus). Im Gegensatz zu der Wirkung von Laxantien könnte somit mit der Verabreichung von Naloxon eine kausale Therapie vorliegen. Durch die fixe Kombination wird zudem die empfohlene prophylaktische Behandlung sichergestellt.

Dies sollte es ermöglichen, Schmerzpatienten ein Arzneimittel zur Verfügung zu stellen, das die von Opioiden bekannte starke Wirkung verbindet mit einer gleichzeitig deutlich verbesserten Verträglichkeit (Abb. 1).

Abb. 1 Hypothetischer Wirkmechanismus einer Oxycodon-Naloxon Kombination



Um dies zu erreichen, ist es jedoch erforderlich, Oxycodon und Naloxon in einem optimierten Verhältnis zu kombinieren, um zum einen eine ausreichende Reduktion / Prävention der OIC zu erreichen und zum anderen die analgetische Wirksamkeit von Oxycodon nicht zu beeinträchtigen oder andere Nebenwirkungen durch Naloxon auszulösen.

Ein weiterer Vorteil der fixen Kombination mit Naloxon ist die Reduktion des Missbrauchspotenzials des Opioids. Dieses Prinzip wurde bereits bei der Entwicklung von Tilidin/Naloxon (Valoron® N) angewandt und hat sich seit Jahren bewährt. Insbesondere werden durch die Kombination mit Naloxon die missbräuchliche intravenöse und intranasale Anwendung verhindert. Es kann jedoch angenommen werden, dass auch eine missbräuchliche orale Applikation in hohen Dosierungen zu einer Entzugssymptomatik führen kann.

Zusammenfassend kann die Zielsetzung für die Entwicklung eines Kombinationspräparates Oxycodon/Naloxon wie folgt dargestellt werden:

- Therapeutische Äquivalenz zu Oxygesic®
- Reduktion/Prävention der OIC
- Reduktion des Missbrauchspotenzials

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich ausschließlich mit der Identifikation des optimalen Verhältnisses von Oxycodon und Naloxon, um bei gleichbleibender Analgesie die Verträglichkeit zu erhöhen. Dies wurde untersucht in einer klinischen Phase II Studie (Studiencode: OXN2401), deren Ergebnisse dargestellt und diskutiert werden.

2. LITERATURÜBERSICHT

2.1 Der chronische Schmerz

2.1.1 Definition und Prävalenz des chronischen Schmerzes

Schmerzen stellen ein protektives System dar, das die Aufmerksamkeit auf die verletzte Stelle richten soll (Freye, 2001). Die über 20 Jahre alte Definition des Schmerzes lautet wie folgt (Treede, 2001):

- Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis,
- das mit aktueller und potenzieller Gewebeschädigung verknüpft ist
- oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird.

Die Unterscheidung von chronischen und akuten Schmerzen hat sich über die Zeit verändert. Chronischer Schmerz wird oft beschrieben als Schmerz, der über drei bzw. sechs Monate besteht. Eine andere Definition des chronischen Schmerzes lautet: Schmerz, der über die erwartete Zeit bis zur Heilung andauert (Turk und Okifuji, 2001). Turk und Okifuji schlagen ein zweidimensionales Konzept vor, das sowohl Zeit als auch die pathophysiologische Charakteristik einbezieht: kurze Schmerzdauer oder schwere Pathophysiologie sind Determinanten des akuten Schmerzes, lange Schmerzdauer und leichtere Pathophysiologie hingegen bestimmen den chronischen Schmerz.

Wiederkehrender Schmerz ist charakterisiert durch Schmerzepisoden, gefolgt von schmerzfreien Phasen (z.B. bei Migräne). Obwohl der Schmerz von kurzer Dauer ist und somit nach vorgenannter Definition einen Akutschmerz darstellt, kann die Pathophysiologie weder als leicht noch schwer definiert werden - wiederkehrende Schmerzen weisen somit Charakteristika von sowohl akutem als auch chronischem Schmerz auf (Turk und Okifuji, 2001).

Angaben zur Prävalenz des chronischen Schmerzes stehen heute aus zahlreichen epidemiologischen Untersuchungen zur Verfügung. Nachfolgend sind Daten hierzu aufgeführt, die in jüngster Zeit publiziert wurden.

Jacobsen und Mariano (2001) führen aus, dass 70 Millionen Amerikaner über chronische Schmerzen berichten und viele aufgrund der Schmerzsituation permanent arbeitsunfähig sind.

Schätzungen ergaben, dass im Jahr 2005 weltweit 365 Millionen Rezepte für Opiode ausgestellt wurden, davon 235 Millionen in den USA, 66 Millionen in der EU und 64 Millionen in den restlichen Ländern – ein wesentlicher Teil der Opiode wurde für die Behandlung von chronischen Schmerzen eingesetzt. Eine breit angelegte Telefonbefragung in 15 europäischen Ländern und Israel ergab, dass mittelstarke bis starke Schmerzen bei 19% der Befragten auftraten, davon bei 60% über einen Zeitraum von 2-15 Jahren. 52% der chronischen Schmerzpatienten nahmen ein verschreibungspflichtiges Schmerzmittel ein, wobei mit 44% nichtsteroidale antirheumatische Analgetika (NSAR) am häufigsten vertreten waren. Starke Opiode wurden von 5% der insgesamt 46 394 befragten Patienten eingesetzt (Panchal et al., 2007).

In einer Konsensusveröffentlichung der Pain society, des Royal College of Anaesthetists, the Royal College of General Practitioners und dem Royal College of Psychiatrists, United Kingdom (2004) wird angeführt, dass basierend auf diversen epidemiologischen Untersuchungen die Zahl der Patienten, die chronisch an nicht-malignen Schmerzen leiden, annähernd 10% der Bevölkerung umfasst. In einer Studie in England wurde die Prävalenz des chronischen nichtmalignen Schmerzes mit 46.5% ermittelt – Rückenschmerz und Arthritis wurden am häufigsten als Ursache genannt (Elliott et al., 1999). Eine Befragung in Dänemark ergab, dass 130 000 Erwachsene, entsprechend 3% der dänischen Bevölkerung, regelmäßig Opiode einnahmen, davon 19% wegen nichtmaligner Schmerzen (Furlan et al., 2006). An häufig schweren

Tumorschmerzen leiden nach Wiedemann und Funke (1998) schätzungsweise neun Millionen Patienten weltweit.

Die Daten über die Verbreitung des chronischen Schmerzes belegen eindrücklich, dass es sich hierbei um Gesundheitsstörungen handelt, denen medizinisch, gesundheitspolitisch und volkswirtschaftlich eine herausragende Bedeutung zukommt.

2.1.2 Mechanismen der Entstehung des chronischen Schmerzes

Das erste Neuron der nozizeptiven Bahnen befindet sich im Spinalganglion. Nozizeptive Spinalganglienzellen sind typischerweise klein und bilden dünne Axone in den peripheren Nerven aus. Die Nervenendigungen, Nozizeptoren, sind keine besonders ausgebildeten Rezeptoren, können jedoch bei chronischer Irritation die Eigenschaften von Rezeptoren annehmen. Nach Sensibilisierung am Nozizeptor des afferenten Neurons können durch Transduktion Ionenströme und Membranpotenzialänderungen ausgelöst werden. Die Rezeptorpotenziale werden anschließend in Aktionspotenzialfolgen transformiert, die über das Axon bis zu den zentralen Nervenendigungen fortgeleitet werden. Dort erfolgt die synaptische Übertragung auf das zweite Neuron (Treede, 2001). Die Schmerzreize werden über zwei Fasertypen zum Rückenmark geleitet: die A_{δ} -Fasern mit einer hohen Schmerzleitungsgeschwindigkeit (15-20 m/s) und die C-Fasern mit einer geringen Schmerzleitungsgeschwindigkeit von ca. 1 m/s. Die Umschaltung der Fasern des ersten Neurons auf das zweite Neuron erfolgt im Hinterhorn des Rückenmarks. An dieser Stelle erfolgt die Regulation und Modulation der verschiedenen einlaufenden Reize aus der Peripherie. Reize der aus höheren Hirnarealen einlaufenden Bahnen (Tractus corticospinalis, Tractus reticulospinalis), die als Überträgersubstanz Serotonin verwenden (serotonerge Bahnen), und lokale endorphinerge Neurone (Enkephaline und Endorphine) können hier zu einer Hemmung der einschließenden Afferenzen führen. Die Enkephaline verringern dabei die Freisetzung von Neurotransmittern und damit die

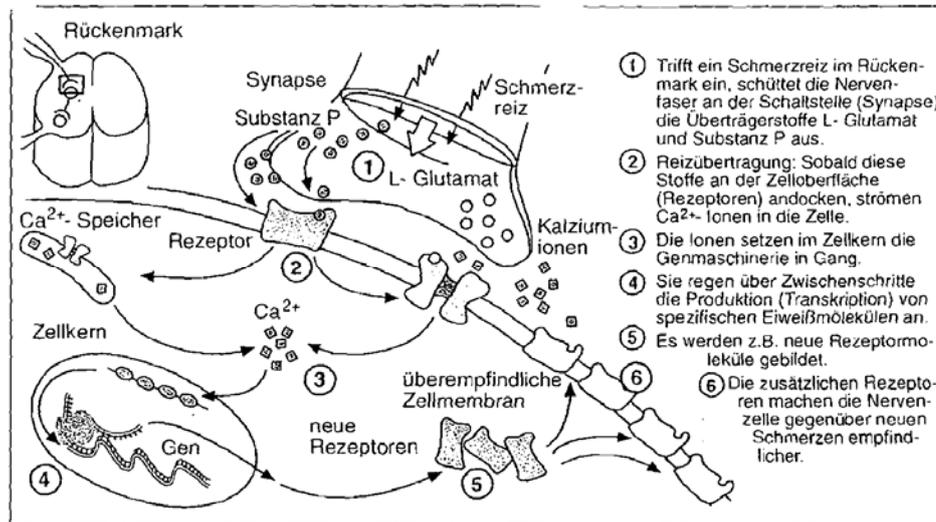
Erregungsübertragung. Dies entspricht auch dem Wirkmechanismus von spinal oder peridural applizierten Opioiden (Freye, 2001).

An den Synapsen wird die Übertragung der Schmerzsignale durch Neurotransmitter (Substanz P, Glutamat) vermittelt, wodurch es zur Depolarisation der postsynaptischen Membran und zur Ausbildung weiterer Aktionspotenziale kommt (Freye, 2001).

Bei der Entstehung des chronischen Schmerzes kommt es zudem zu einer gesteigerten Empfindlichkeit peripherer und zentraler Nozizeptoren. Weil in Folge einer dauerhaften Reizung immer wieder Schmerzreize an der Nervenzelle ankommen, wird diese die Zahl ihrer spontanen Entladungen erhöhen und schließlich auch ohne Reiz eine gesteigerte Entladungsrate von Aktionspotenzialen aufweisen (Wind-up Phänomen, Phase der Bahnung). Die vermehrt freigesetzten Neurotransmitter wirken auf die nachfolgenden Nervenzellen ein, so dass in der Zellmembran Ca^{2+} Kanäle geöffnet werden, Ca^{2+} strömt vermehrt ein. Dadurch werden im Innern der Nervenzelle Botenstoffe freigesetzt, so genannte „second messenger“, wodurch die Zelle zur Synthese von spezifischen Proteinen angeregt wird und zur Neubildung von zusätzlichen Rezeptoren und Ionenkanälen (Abb. 2). Im Endstadium hat die Nervenzelle die Schmerzinformation nicht mehr vergessen, eine chronische Übererregbarkeit ist entstanden (Schmerzgedächtnis) (Freye, 2001).

Das Hinterhorn des Rückenmarks kann als Eintrittspforte verstanden werden, durch die nozizeptive Reize durchtreten müssen, um dann letztendlich in höhere supraspinale schmerzverarbeitende Zentren des Zentralnervensystems zu gelangen. Gleichzeitig ist es aber auch der Ort, an dem eine Verringerung der Schmerzweiterleitung durch Enkephaline und Endorphine erfolgen kann (Freye, 2001).

Abb. 2 Neurophysiologische Grundlagen chronischer Schmerzen



Aus: Freye, 2001

Die Axone des zweiten Neurons führen schließlich zum Thalamus und der Großhirnrinde, Kollaterale gehen an spinale Bereiche und den Hirnstamm ab. Im Thalamus als nächster Schaltstelle entsteht das erste dumpfe Schmerzgefühl, das über Afferenzen zum limbischen System die emotionale, affektive Komponente erhält. Die Weiterleitung über das dritte Neuron zu den assoziativen Arealen im Frontbereich führt zur „Ich-Besetzung“ des Schmerzes (Freye, 2001).

2.1.3 Analgetische Wirkung von Opioiden

Opiode wirken durch Bindung an Opioidrezeptoren im Zentralnervensystem und in peripheren Organen. Ihre Aktivierung führt zur Öffnung von K⁺ Kanälen und dadurch post-synaptisch zu einer Hyperpolarisation der Neuronenmembran. Gleichzeitig bewirkt die Aktivierung von Opioidrezeptoren prä-synaptisch die Schließung von Ca²⁺ Kanälen und verhindert dadurch die Freisetzung von erregenden Überträgersubstanzen. Eine besondere Bedeutung hat die erste synaptische Reizübertragung zwischen den

nozizeptiven Afferenzen und den Neuronen im Hinterhorn des Rückenmarks: Opioidrezeptoren finden sich hier nur auf den Terminalen der nozizeptiven Afferenzen. Hier kommt es unter der Wirkung von Opioiden somit ausschließlich zu einer präsynaptischen Hemmung (Jage und Jurna, 2001).

Opioidrezeptoren befinden sich an sämtlichen Synapsen des nozizeptiven Systems:

- Peripher: Darm, Sphinkteren an Gastrointestinaltrakt und Harntrakt, Auge
- Zentral: Eine besonders hohe Dichte an Opioidrezeptoren findet sich in mehreren Bereichen des ZNS: in der Substantia gelatinosa, im Hirnstamm und im Hinterhorn des Rückenmarks, im periaquäduktalen Grau und den Raphe-Kernen, in den thalamischen Kernen, im limbischen System, im Cortex, im Striatum sowie im Hypothalamus. Ausserdem befinden sich Opioidrezeptoren im absteigenden (efferenten) inhibierenden System, welches Schmerzen auch auf der Ebene des Rückenmarkes moduliert (Jage und Jurna, 2001).

Es sind drei verschiedene Opioidrezeptor-Klassen bekannt: μ -, κ -, δ . Zudem gibt es Hinweise, dass für jede Klasse Subtypen existieren, z. B. μ_1 , μ_2 (Reisine und Pasternak, 1996).

Anhand der spezifischen anatomischen Verteilung der Rezeptoren lassen sich auch die verschiedenen Wirkungen der Opioide erklären (Jage und Jurna, 2001, Tab. 1).

Tab. 1 Anatomische Verteilung der Rezeptoren und assoziierte Wirkung des Opioids

Spezifische anatomische Verteilung	Wirkung des Opioids
unspezifische Kerne des Thalamus, limbisches System, periaquäduktales Grau und Raphe-Kerne	Analgesie (supraspinal)
Hinterhorn des Rückenmarks	Analgesie (spinal)
limbisches System	Euphorie und Dysphorie
Formatio reticularis	Sedierung, hypnotisch-narkotische Wirkung
Atemzentrum	Atemdepression
Hustenzentrum im Stammhirn	antitussive Wirkung
chemorezeptive emetische Triggerzone in der Area postrema im Hirnstamm	Erbrechen, Nausea
Brechzentrum	antiemetische Wirkung
Sympathikuszentrum im Stammhirn	Blutdrucksenkung, Bradykardie
Okulomotoriuskern	Miosis

Tabelle nach Jage und Jurna, 2001; modifiziert

Die unterschiedlich starke Wirksamkeit der Opioidanalgetika kann im Wesentlichen zurückgeführt werden auf zwei Charakteristika: Rezeptoraffinität und intrinsische Aktivität (Fähigkeit, den Rezeptor zu aktivieren) (Tab. 2).

Tab. 2 Interaktion und Selektivität verschiedener Opioidagonisten und -antagonisten an Rezeptortypen

	Rezeptortyp		
	μ	δ	κ
Morphin	+++		+
Methadon	+++		
Fentanyl	+++		
Naloxon	---	-	---
Naltrexon	---	-	---
Oxycodon	+++		++

Tabelle nach Reisine und Pasternak, 1996; modifiziert

+ Agonist; - Antagonist; die Zahl der Symbole ist ein Indikator für die Potenz

Erst wenn Affinität und intrinsische Aktivität ausreichend hoch sind, wird am Rezeptor eine Analgesie ausgelöst. Eine weitere Determinante für die Wirkung von Opioiden stellt ihre Lipophilie dar. Je lipophiler eine Substanz ist, desto höher ist die Anzahl der Moleküle, die in einem bestimmten Zeitabschnitt die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann. Morphin weist laut Freye (2001) eine geringe Lipophilie und dementsprechend eine lange Anschlagzeit bis zur vollen Wirksamkeit auf. Peckham und Traynor (2006) bestätigten in ihren Untersuchungen an Ratten, dass Oxycodon potenter ist als Morphin. Interessanterweise wurde für Morphin eine höhere Lipophilie errechnet im Vergleich zu Oxycodon. In einer Studie von Boström et al. (2006) wurde die Oxycodonkonzentration im Gehirn gemessen und eine dreifach höhere Konzentration als im Blut festgestellt. Dies deutet laut Boström et al. auf einen aktiven Transportmechanismus für Oxycodon hin.

2.1.4 Richtlinie zur Behandlung des chronischen Schmerzes

Verschiedene analgetische Substanzen werden zur Behandlung von akuten oder chronischen Schmerzen eingesetzt, wobei Opioide zweifellos die potentesten Therapeutika darstellen. Stark wirksame Opioide sind in der Behandlung von verschiedenen Schmerzsyndromen unverzichtbar, z.B. bei Tumor-, post-operativen, muskuloskeletalen und neuropathischen Schmerzen.

Seit 1986 existiert eine Richtlinie der WHO zur Behandlung von Krebschmerzen – sie wurde seitdem basierend auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen stetig aktualisiert. In dieser Richtlinie wurden auch erstmals Prinzipien der Pharmakotherapie behandelt (Fitzgibbon, 2001):

- By the mouth: die orale Gabe von Analgetika wird bevorzugt; alternative Applikationswege können unter Umständen vorteilhaft sein bei Patienten mit Dysphagie, nicht kontrollierbaren Nebenwirkungen wie Erbrechen oder gastrointestinaler Obstruktion
- By the clock: analgetische Substanzen sollen in fixen Zeitintervallen verabreicht werden
- By the ladder:
 - Schritt 1: Zunächst sollte die Behandlung mit Nicht-Opioide Analgetika erfolgen
 - Schritt 2: Sollte dies nicht zum gewünschten Behandlungserfolg führen, sollen schwache Opioide die Behandlung ergänzen
 - Schritt 3: Sollte dies nicht zum gewünschten Behandlungserfolg führen, sollen stark wirksame Opioide zur Behandlung von mittelstarken bis starken Schmerzen eingesetzt werden
 - Schwache Opioide (Step 2 opioids) und mittelstarke bis starke Opioide (Step 3 opioids) sollen nicht gemeinsam eingesetzt werden.
 - Eine adjuvante Therapie sollte unterstützend für spezifische Indikationen eingesetzt werden

- For the individual: Die Auswahl und die Dosis der Medikation sollte Patientenspezifisch sein.
- With attention to detail: das individuelle Behandlungsregime ebenso wie Nebenwirkungen sollen sorgfältig beobachtet werden.

Die Anwendung des WHO Stufenschemas hat sich in der Behandlung von Schmerzen, insbesondere Krebschmerzen als sinnvoll und effektiv erwiesen: so berichten Zech et al. (1995) über gute Analgesie bei 76% von insgesamt 2.118 Patienten, die entsprechend der Stufenleiter über einen Zeitraum von 10 Jahren behandelt wurden.

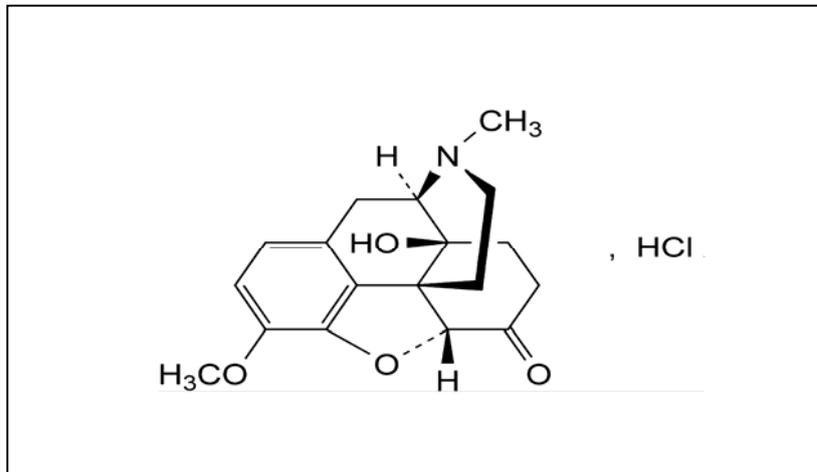
Für die Therapie von chronischen Schmerzpatienten mit Opioiden wird unter anderem auch empfohlen, eine retardierte Darreichungsform als Grundmedikation und eine schnell freisetzende Darreichungsform für die Titration zur Findung einer stabilen Dosis sowie für die Behandlung von Durchbruchschmerzen einzusetzen (Mercadante et al., 2002).

Weitere Richtlinien zum Einsatz von Opioiden in der Schmerztherapie wurden unter anderem entwickelt von der Pain Society, the Royal College of Anaesthetists, the Royal College of General Practitioners and the Royal College of Psychiatrists (2004) und der interdisziplinären Gruppe „Opioids and Pain European Network of Minds“ (2005).

2.1.5 Oxycodon in der Therapie des chronischen Schmerzes

Oxycodon(hydrochlorid) (Abb. 3) wird semisynthetisch aus dem Opiumalkaloid Thebain gewonnen und ist ein reiner Opioid-Agonist mit einer höheren analgetischen Wirksamkeit als Morphin (Reisine und Pasternak, 1996). Es wird zur Behandlung starker Schmerzen seit 1917 eingesetzt – seit 1997 ist es als retardierte Formulierung auf dem deutschen Markt verfügbar (Oxygesic®).

Abb. 3 Strukturformel Oxycodon



Oxycodon weist eine Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe bis zu 87% auf (Leow et al., 1992). Es wird in der Leber hauptsächlich über die P450 Isoenzyme CYP3A4 und CYP2D6 zu Oxymorphon und Noroxycodon metabolisiert und im Urin ausgeschieden. Glukuronide von Oxycodon, Oxymorphon und Noroxycodon werden ebenfalls gebildet. Noroxycodon übt allenfalls eine schwache analgetische Wirkung aus, während Oxymorphon ein potentes Analgetikum darstellt, dessen Plasmakonzentration nach oraler Gabe von Oxycodon allerdings sehr gering ist (Kaiko et al., 1996; Kalso, 2005, Lalovic et. al., 2006). Für die analgetische Wirkung ist somit praktisch nur systemisch verfügbares Oxycodon verantwortlich.

Zur analgetischen Wirksamkeit von Oxycodon liegen umfangreiche klinische Erfahrungen vor (Riley et al., 2008). Unter anderem wurden Studien zur Wirksamkeit bei chronischem Rückenschmerz (Hale et al., 1999), Osteoarthritis (Caldwell et al., 1999; Roth et al., 2000) und neuropathischen Schmerzen (Watson et al., 2003) durchgeführt. Auch der Einsatz von Oxycodon bei Tumorschmerzen wurde hinlänglich untersucht (Mucci-Lo-Rosso et al., 1998; Citron et al., 1998; Koizumi et al., 2004).

Wie bei allen Opioiden, sind Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Schwindel und Juckreiz häufig auftretende Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Oxycodon. Abgesehen von

Juckreiz sind sie in der Regel vorübergehende Symptome, die im Laufe der Therapie abnehmen oder ganz verschwinden. Obstipation ist ebenfalls eine häufig auftretende Nebenwirkung. Sie erweist sich insbesondere bei chronischen Schmerzpatienten oft als gravierend und andauernd und bedarf deshalb besonderer Beachtung (Pain Society, Royal College of Anaesthetists, the Royal College of General Practitioners, Royal College of Psychiatrists, 2004).

Nachfolgend werden Prävalenz/Inzidenz sowie die Pathomechanismen und derzeitigen Behandlungsalternativen der opioid-induzierten Obstipation (opioid-induced constipation, OIC) ausführlich dargestellt.

2.2 Obstipation

Obstipation ist eine der häufigsten gastroenterologischen Probleme – entsprechend einem von Experten erarbeiteten Konsenspapier (Pharm Ztg, 1999) leiden ca. 12 % der erwachsenen Bevölkerung unter seltenem Stuhlgang, hartem Stuhl, großen Pressanstrengungen bei der Defäkation und/oder einem Gefühl der unvollständigen Darmentleerung.

Obstipation lässt sich aufgrund der hohen Variabilität einer normalen Darmfunktion schwer definieren. In einer Studie zur Darmfunktion, die 1055 Personen umfasste, hatten 99% der Befragten eine Darmentleerung dreimal pro Tag bis dreimal pro Woche (Connell et al., 1965; McMillan, 2004) und wiesen somit nach einer allgemein eingesetzten Definition „weniger als drei Stuhlentleerungen pro Woche“ keine Obstipation auf. In Umfragen bezeichnen sich 10-20% der Bevölkerung als verstopft, aber nur ein Viertel von ihnen hat eine niedrige Stuhlfrequenz (Müller-Lissner und Beil, 2006).

Beck und Kettler (2000) charakterisieren die Obstipation wie nachfolgend aufgezeigt:

- Definition
Stuhl: selten, geringe Menge, hart, schmerzhafte Defäkation
- Assoziierte Symptome
Abdominelle Schmerzen, Blähungen, Völlegefühl, Übelkeit, Erbrechen
- Komplikationen
Überlaufdiarrhö durch impaktierte Stuhlmassen, Gewichtsabnahme, Darmverschluss, Darmperforation, Harnverhalt

Obstipation ist charakterisiert durch den subjektiven Eindruck des Patienten, eine Darmentleerung in nicht adäquater Häufigkeit, in nicht ausreichender Menge, in zu harter Konsistenz und/oder nur unter Beschwerden ausscheiden zu können (Mueller-Lissner und Beil, 2006). Allgemein wird unterschieden zwischen organisch bedingter Obstipation und funktionell bedingter Obstipation. Eine funktionell bedingte Obstipation ist zurückzuführen auf verlangsamte Kolonpassage, Störung der Defäkation, eingeschränkte Flüssigkeitszufuhr, ballaststoffarme Ernährung, situative Faktoren wie z.B. Immobilität und Arzneimittelwirkungen.

Viele Arzneimittel können eine Obstipation auslösen, z.B.:

- Anticholinergika
- Antikonvulsiva
- Diuretika
- H2-Blocker
- Neuroleptika
- Nicht steroidale Antiphlogistika
- Opioide

2.2.1 Wirkung von Opioiden auf die Darmfunktion

In Abhängigkeit von Applikationsweg und Substanz kann die obstipierende Wirkung von Opioiden variieren. Dies wird unter anderem darauf zurückgeführt, dass die Verteilung in Gehirn und Blut unterschiedlich für verschiedene Substanzen ist und bei parenteraler oder transdermaler Verabreichung intestinale Darmrezeptoren umgangen werden (Radbruch et al., 2000). Allerdings unterliegen auch parenteral oder transdermal applizierte Opiode dem enterohepatischen Kreislauf und gelangen somit auch in den Darm. Dennoch konnte in einer Studie zum Vergleich von transdermalem Fentanyl mit oralem Morphin gezeigt werden, dass sich zwar die Stuhlfrequenz bei Patienten, die von oralem Morphin auf transdermales Fentanyl umgestellt wurden, nicht erhöhte, aber der Laxantienegebrauch signifikant reduziert werden konnte (Radbruch et al., 2000). Dies konnte in weiteren Studien allerdings nicht bestätigt werden (Überall und Müller-Schwefe, 2006).

Für das unterschiedlich obstipierende Potenzial von Opioiden scheint die lokale Affinität zu Opioidrezeptoren im Gastrointestinaltrakt eine Rolle zu spielen. Während z.B. für Codein und Tilidin/Naloxon eine dosisabhängige Zunahme der Obstipation gezeigt werden konnte, wurde dies für Tramadol, das eine geringere Affinität zu Opioidrezeptoren aufweist, nicht nachgewiesen. Tramadol weist zusätzlich serotonerge und noradrenerge Wirkmechanismen auf – daher entspricht die analgetische Wirksamkeit trotz der geringeren Affinität zu Opioidrezeptoren annähernd der von Codein und Tilidin/Naloxon (Freye, 2001).

2.2.2 Entstehung und molekulare Mechanismen der Opioid-induzierten Obstipation

Der Gastrointestinaltrakt ist innerviert durch das enterische Nervensystem. Es besteht aus dem Plexus myentericus, der zwischen der inneren Ringmuskelschicht und der

äußeren Längsmuskelschicht des Darmtraktes liegt und dem Plexus submucosus der Submucosaschicht (Panchal et al., 2007).

Opioide wurden seit Jahrzehnten auch zur Behandlung von Diarrhö eingesetzt. Diese (erwünschte) Wirkung beruht insbesondere auf einem Effekt auf die propulsive Motorik des Darms und der dadurch bedingten reduzierten Transitzeit, einer Erhöhung des segmentalen Tonus, aber auch einer verzögerten Magenentleerung und der Beeinflussung der Sekretion im Verdauungstrakt (De Luca and Coupar, 1996; Meissner et al., 2003). Bis heute wird dieses Prinzip genutzt: so wird z.B. das ausschließlich peripher wirksame Opioid Loperamid zur Behandlung der Diarrhö eingesetzt. Der im Falle der Behandlung von Diarrhö positive Effekt stellt bei der Behandlung von starken Schmerzen mit Opioiden die häufigste unerwünschte Wirkung dar.

Eine normale Darmfunktion setzt voraus, dass Motilität, mukosaler Transport, und Defäkationsreize koordiniert erfolgen. Gastrointestinale Motilität ist abhängig von der Aktivität von Muskelzellen, neuronalem Input von intrinsischen und autonomen Nerven, hormonalen Interaktionen und der Koordination der Muskelzellkontraktion (Kurz und Sessler, 2003). Zudem spielt die Wirkung der Opioide auf die Flüssigkeitsekretion und -absorption im Darm sowie die Erhöhung des Tonus eine wichtige Rolle.

Wie bereits dargestellt, kommt die OIC überwiegend durch die Bindung der Opioide an periphere Opiodrezeptoren im Plexus myentericus (Auerbach-Plexus), in der Submukosa sowie an weiteren Orten des Gastrointestinaltraktes zu Stande. Die Interaktion mit gastrointestinalen Funktionen ist vielfach: zum einen wird über die μ_2 -Rezeptoren die Freisetzung von Acetylcholin vermittelt und darüber die propulsive Motorik gehemmt. Darüberhinaus werden antisekretorische Effekte über die Freisetzung von Serotonin und Noradrenalin ausgelöst. Besonders hohe Konzentrationen von μ_2 -Rezeptoren befinden sich im Antrum und proximalen Duodenum. Dies wird unterstützt durch die Untersuchung von Jurna und Baldauf (1993), die endogene opioidartige Peptide (Enkephaline) insbesondere in hoher Konzentration in den genannten Magen-Darm-Abschnitten nachgewiesen haben.

Insofern könnte die OIC auch in erheblichem Maße über eine Hemmung der Magenentleerung verursacht werden. Die Wirkung über andere (δ und κ) Rezeptoren sowie die zentrale Wirkung sind dagegen vernachlässigbar (Meissner et al., 2003).

In einem Review zur Pharmakologie von und klinischen Erfahrung mit Opioiden führen de Schepper et al. (2004) aus, dass im Plexus myentericus mehr κ - als μ -Rezeptoren zu finden sind, und Magen sowie proximales Kolon die höchste Dichte an κ - und μ -Rezeptoren aufweisen. μ -Rezeptoren sind jedoch hauptsächlich an der Entstehung von sowohl Analgesie als auch unerwünschten Nebenwirkungen, wie gastrointestinaler Dysfunktion, beteiligt. Die verzögerte Magenentleerung wird durch eine erhöhte gastrische Relaxation wie auch durch einen erhöhten pylorischen Tonus verursacht. Untersuchungen mit intrathekal und intramuskulär verabreichtem Morphin weisen darauf hin, dass sowohl zentrale als auch periphere Wirkungen der Opiode daran beteiligt sind, allerdings scheinen periphere μ -Rezeptor-vermittelte Funktionen dominant. Studien haben zudem belegt, dass die Wirkung von Opioiden auf die Darmmotilität über zwei Mechanismen erzeugt wird: eine Verringerung der Transitzeit und erhöhte segmentale Kontraktionen gefolgt von Ruhephasen.

Eine verzögerte Transitzeit im Kolon trägt maßgeblich zum obstipierenden Effekt von Opioiden bei. Dadurch wird die Kontaktzeit des Darminhalts mit der Mukosa im Kolon und dementsprechend die Absorption von Wasser erhöht, wodurch es zur Verhärtung der Faeces kommt. Im Rektum wird durch die Verabreichung von Opioiden das erforderliche Volumen zur Auslösung eines Defäkationsreizes erhöht. Gleichzeitig erhöht sich der Tonus des Analsphinkters.

Opioide scheinen ebenfalls die gastrointestinale Sekretion und Absorption zu verringern. Der Wirkmechanismus ist im Einzelnen nicht geklärt – in verschiedenen Untersuchungen wurde eine Wirkung von Opioiden auf die Sekretion von Magen- und Gallenflüssigkeit nachgewiesen, und - wie bereits erwähnt – die Absorption im Gastrointestinaltrakt hauptsächlich durch die längere Kontaktzeit mit der Mukosa erhöht.

Die unterschiedliche Wirkung der Opioide auf die Gallenblase ist bisher nicht geklärt – Opioide sind jedoch bekannt dafür, dass sie einen Spasmus des Sphincter Oddi verursachen und dadurch die Entleerung der Gallenwege verringern und gleichzeitig den Gallenwegsdruck erhöhen.

De Luca und Coupar (1996) führen aus, dass der positive Einfluss im Falle einer Diarrhö bzw. der negative obstipierende Einfluss bei der Behandlung von Schmerzen mit Opioiden insbesondere auf dem antisekretorischen Effekt beruhen könnte. Täglich werden ca. 9 Liter Flüssigkeit durch den Darm geführt, die nur zu einem geringen Anteil auf die Flüssigkeitsaufnahme mit der Nahrung zurückzuführen ist. Ein weitaus größerer Anteil kommt über Speichelfluss, Magen-, Gallen- und Lebersekretion hinzu. Ein Großteil dieser Flüssigkeit wird im Gastrointestinaltrakt absorbiert. Diese Balance zwischen Sekretion und Absorption wird gesteuert durch Hormone (z.B: Angiotensin, Vasopressin), aber auch durch Noradrenalin, Serotonin, Histamin und Acetylcholin. Die Autoren diskutieren, dass die Bindung der Opioide an die Opioidrezeptoren zur Folge hat, dass 5-HT₂-Rezeptoren aktiviert werden, die Noradrenalin freisetzen. Noradrenalin wiederum bindet an α ₂-Adrenorezeptoren und antagonisiert so sekretorische Mechanismen der Enterozyten.

2.2.3 Prävalenz / Inzidenz der Opioid-induzierten Obstipation

Angaben über die Inzidenz/Prävalenz der OIC variieren stark. Dies kann unter anderem darin begründet sein, dass verschiedene Patientengruppen zugrunde gelegt wurden (z.B. Patienten mit malignen Schmerzen versus Patienten mit nicht-malignen Schmerzen), oder dass sich Erhebungsmethoden stark unterscheiden (z.B. Obstipation gezielt erfragt oder unspezifische Frage nach Auftreten von unerwünschten Ereignissen). Zudem kann unter dem Begriff OIC eine Reihe von verschiedenen Symptomen subsumiert werden (z.B. Bauchkrämpfe, harte Stühle, Schwierigkeiten bei der Darmentleerung etc.), die aber bei einer Berechnung der Inzidenz/Prävalenz nicht berücksichtigt werden. Viele Studien, die gezielt die OIC (mit-)untersuchen, umfassen

eine geringe Anzahl von Patienten, so dass verlässliche Aussagen nicht möglich sind. Ausserdem sind viele Studien zur Evaluierung der OIC nicht derart konzipiert, dass der Laxantiengebrauch kontrolliert wird – dies hat zur Folge, dass Patienten mit einer durch die Behandlung mit Laxantien suffizient therapierten Obstipation nicht erfasst werden. Erschwerend kommt hinzu, dass die Prävalenzangaben lediglich auf Spontan-Nebenwirkungsmeldungen beruhen und keine spezifische Symptomabfrage erfolgt.

Trotz der genannten Unsicherheiten werden nachfolgend einige in der Literatur genannte Angaben zur Prävalenz/Inzidenz der OIC aufgeführt.

In einer prospektiven Studie bei 1635 Krebseschmerzpatienten wurde Obstipation von 33% als Nebenwirkung genannt (Grond et al., 1994). Mancini and Bruera (1998) berichten über das Auftreten von OIC bei annähernd 40% aller Patienten von Palliativstationen und bei 90% aller mit Opioiden behandelten Patienten. Entsprechend Vanegas et al. (1998) entwickeln über 50% aller Krebseschmerzpatienten in Palliativstationen eine OIC. Laut Beck und Kettler (2000) wird die Obstipation mit ihren zahlreichen Komplikationsmöglichkeiten unterschätzt - ca. 50% der Patienten klagen bei Aufnahme auf Palliativstationen über Obstipation, ca. 75% benötigen eine Laxantientherapie. Eine Befragung unter Patienten der Midwestern Oncology Unit ergab, dass 97% von 60 interviewten Patienten mit ihrer Schmerztherapie zufrieden waren, 95% aber gaben Obstipation als hauptsächlich auftretende Nebenwirkung an (Robinson et al., 2000).

In einer placebokontrollierten Studie bei 46 Nichttumor-Patienten wurde ermittelt, dass 41% der mit Morphin behandelten Patienten, aber nur 4% in der Placebogruppe OIC berichten (Moulin et al., 1996). Laut Pappagallo (2001) entwickeln 40% aller Patienten, die mit Opioiden aufgrund einer nicht-malignen Erkrankung behandelt werden, eine OIC.

Freye (2001) geht sogar davon aus, dass 95% aller Schmerzpatienten, die mit Opioiden behandelt werden, eine mehr oder weniger starke Beeinträchtigung der Darmfunktion erleiden.

In einer von Überall und Müller-Schwefe (2006) durchgeführten Befragung zur Prävalenz und Intensität gastrointestinaler Beschwerden unter einer Behandlung mit Opioidanalgetika bestätigten mehr als zwei Drittel der befragten Personen das Auftreten von Symptomen, die einer OIC zugeordnet werden können.

2.2.4 Standardtherapie der Opiod-induzierten Obstipation

Die Aufklärung des Patienten, Änderung des Lebensstils (mehr Bewegung) sowie ggf. eine Ernährungsumstellung mit erhöhtem Anteil an Ballaststoffen und einer höheren Flüssigkeitsaufnahme sind erste Maßnahmen zur Verbesserung der Darmfunktion und Aufhebung einer bestehenden Obstipation (Sweeney, 1997). Allerdings sind diese Maßnahmen bei der OIC oft nicht ausreichend oder schwer umzusetzen, z.B. wegen der häufig auftretenden Immobilität von Schmerzpatienten.

Bereits 1917 konnte Trendelenburg zeigen, dass Morphin die Peristaltik an einem Meerschweinchen-Dünndarm-Präparat hemmt. Seitdem wurden zahlreiche präklinische und klinische Untersuchungen durchgeführt und es ist allgemein bekannt, dass Obstipation die häufigste Nebenwirkung bei der Behandlung mit Opioiden darstellt. Entsprechend wird in einschlägigen Lehrbüchern die prophylaktische Behandlung mit Laxantien gleichzeitig mit dem Beginn der Schmerztherapie empfohlen (Miyoshi und Leckband, 2001).

Nach Cameron (1992) sollte hierbei das Ziel im Sinne des Patienten sein, die Obstipation zu verhindern, nicht eine bestehende Obstipation zu behandeln. Eine Apotheken-basierte Interventions-Studie in den Niederlanden in den Jahren 1998-2000 ergab allerdings, dass nur 31 % (1998), 35% (1999) bzw. 42% (2000) aller in die Studie eingeschlossenen Patienten eine gleichzeitig mit der Opioidtherapie beginnende Verordnung von Laxantien erhielten. Schmerzspezialisten verschrieben Laxantien häufiger als Allgemeinärzte. Die Beratung durch den Apotheker (Beratung des Patienten wie auch Diskussion der Problematik mit Ärzten) erhöhte die gleichzeitige

Einnahme von Laxantien – bei 48,7% der Verschreibungen fand eine Intervention durch den Apotheker statt. Nur bei 27,6% aller Opioidverschreibungen ohne Intervention durch den Apotheker wurde gleichzeitig mit dem Opioid ein Laxans verordnet (Bouvy et al., 2002).

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt eine Studie von McMillan et al. (2000): von 90 hospitalisierten Patienten mit Krebschmerz berichteten 72 über Symptome einer Obstipation, aber nur bei 10 Patienten war diese Diagnose auch in den Patientenakten vermerkt.

Folgende Laxantien mit unterschiedlichen Wirkmechanismen stehen für eine Behandlung der OIC zur Verfügung (Beck und Kettler, 2000; Tab. 3)

Tab. 3 Verfügbare Laxantien zur Behandlung von Obstipation

Wirkmechanismus	Substanz
Aufweichende Mittel	
Quellmittel	Plantago Samen, Weizenkleie, Leinsamen
Salinische Laxantien	MgSO ₄ , Na ₂ SO ₄
Osmotische Laxantien	Lactulose, Macrogol, Amidotrizoat
Gleitmittel	Paraffinöl, Ducosat
Stimulierende Mittel	
Stimulierende Laxantien	Senna, Na-picosulfat, Bisacodyl, Rizinusöl, Phenolphthalein
Prokinetika	Domperidon, Metoclopramid, Cisaprid, Orales Naloxon

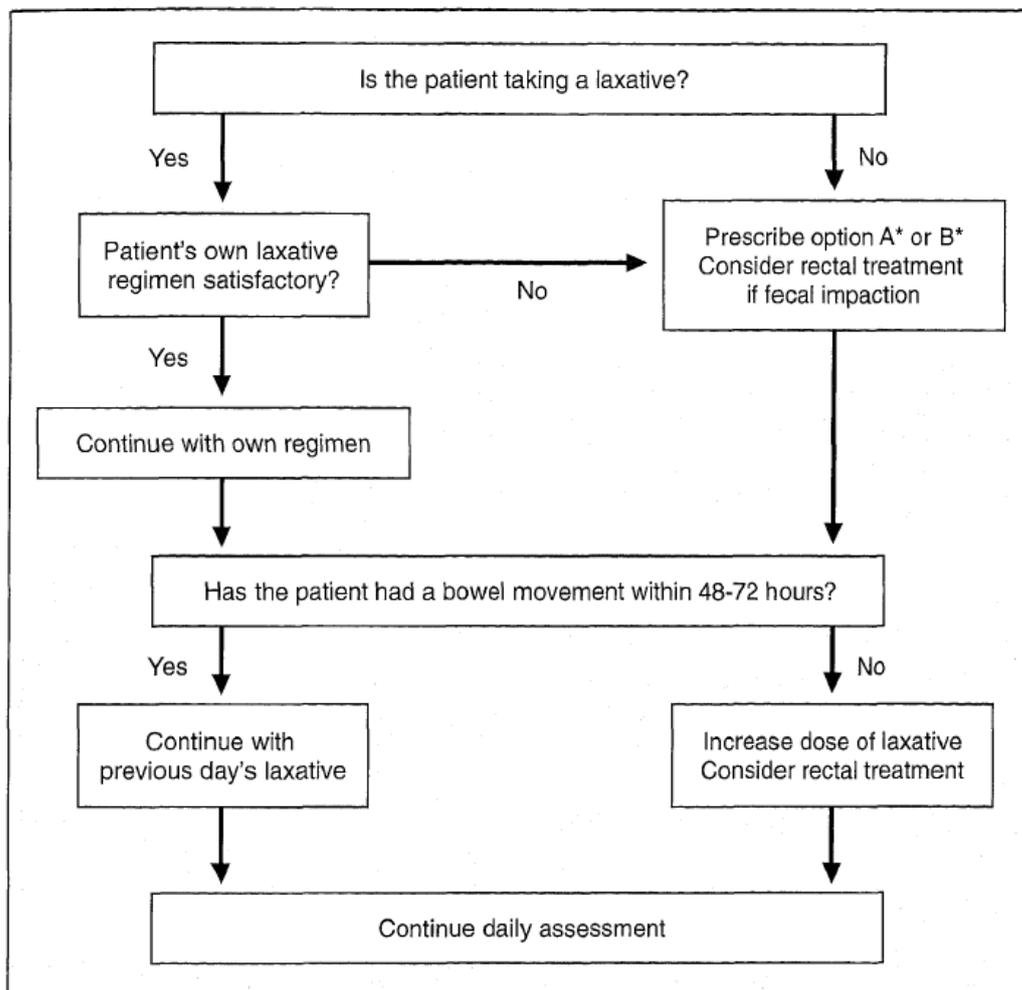
Tabelle nach Beck und Kettler, 2000; modifiziert

Hunt (2003) beschreibt eine Stufenleiter für die Laxantienbehandlung: Macrogol, Macrogol plus Natriumpicosulfat, Macrogol plus Senna, Macrogol plus Senna plus

Paraffin, Macrogol plus Senna plus Paraffin plus Suppositorien, Senna plus Paraffin plus Amidotricoidsäure, Rizinusöl, manuelle Ausräumung.

Eine Richtlinie des Fife Area Drug and Therapeutics Committee of the National Health Service, Scotland (2004) veröffentlichte folgendes Schema zur Behandlung der OIC bei Krebschmerzpatienten (Abb. 4).

Abb. 4 Schema zur Behandlung der OIC



* Option A (starting doses): 2 senna tablets once daily

* Option B (starting doses): 1 senna tablet twice daily plus 1 docusate sodium 100-mg capsule twice daily

Allerdings sind Laxantien bei OIC oft nicht ausreichend wirksam. So berichtet Pappagallo (2001), dass Laxantien bei einer Befragung von Opioid-behandelten nicht-malignen Schmerzpatienten nur bei 46% zu einer suffizienten Laxation führte, während in der Kontrollgruppe (10 018 Erwachsene in den USA ohne Opioidbehandlung) 84% über eine erfolgreiche Behandlung ihrer Obstipation mit Laxantien berichteten.

Abgesehen von der oft nicht befriedigenden Wirkung der Laxantien bei OIC und auch wenn der Einsatz von Laxantien unproblematisch scheint, sind sie nicht ohne Risiken und Beeinträchtigung der Lebensqualität einzusetzen. Besonders die häufig verwendeten stimulierenden Laxantien können hierbei z.B. zu Elektrolytverschiebungen im Körper führen, die insbesondere bei älteren Patienten gefährliche Nebenwirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem hervorrufen können. Zudem stellt die Behandlung mit Laxantien keine kausale Therapie der OIC dar.

2.2.5 Auswirkungen der Opiod-induzierten Obstipation auf den Patienten

Laxantien können zur Behebung einer OIC eingesetzt werden. Allerdings leiden viele Patienten trotz der aggressiven Behandlung mit Laxantien und dem Einsatz weiterer Methoden zur Verhinderung und Behandlung unter der Langzeitbehandlung mit Opioiden fortgesetzt unter Symptomen einer OIC.

In der von Überall und Müller-Schwefe (2007) durchgeführten Befragung gaben mehr als zwei Drittel aller unter einer Therapie mit Opioidanalgetika der WHO Stufe III stehenden Patienten – trotz zum Teil intensiver Gegenmaßnahmen – an, unter einer Obstipation bzw. unter obstipationsbedingten Problemen zu leiden. Obwohl die direkten Obstipationsbeschwerden durch medikamentöse und nichtmedikamentöse Behandlung gemindert werden konnten, blieben die indirekten, die Lebensqualität beeinträchtigenden Beschwerden bei 40-60% aller Patienten bestehen.

Bei einigen Patienten führt eine schwere Obstipation soweit, dass die Verabreichung der erforderlichen Opioiddosis nicht möglich ist, und somit eine suffiziente

Schmerztherapie nicht durchgeführt werden kann (Kurz und Sessler, 2003). Auch Vanegas et al. (1998) berichten, dass die Entwicklung von Nebenwirkungen unter Umständen auch zur Reduktion der Morphindosis bzw. zur Umstellung auf ein anderes Opioid oder gar zur Einstellung der analgetischen Therapie führt.

Obstipation kann das Leben derart beeinflussen, dass betroffene Patienten sich nahezu zwanghaft mit ihr beschäftigen (Kyle, 2007). McMillan und Small (2002) untersuchten den Zusammenhang von Lebensqualität und OIC bei 178 Krebschmerzpatienten. Neben der Schmerzintensität und Dyspnoe war auch das Auftreten von OIC negativ korreliert mit der Lebensqualität.

Basierend auf den Daten des National Health and Wellness Surveys 2004, der 2.137 Befragte mit Opioid-Behandlung einschloss, wurde die Auswirkung der OIC ermittelt. Von allen Befragten gaben 300 an, an Opioid-induzierter Obstipation zu leiden. Gleichzeitig hatten sie im Vergleich zu den opioidbehandelten Patienten ohne Obstipation unter anderem signifikant stärkere Schmerzen, höhere Arbeitsfehlzeiten und stärkere Auswirkungen der Erkrankung während der Arbeitstätigkeit. Es ist noch unklar, ob die stärkeren Schmerzen darauf zurückzuführen sind, dass die Opioiddosis zur Vermeidung/Linderung der OIC reduziert wurde oder ob die Obstipation zu zusätzlichen Schmerzen führte (Leslie et al., 2006).

Eine kürzlich in den USA durchgeführte online-Befragung zur Auswirkung von Opioid-induzierter Obstipation schloss Patienten mit non-malignen Schmerzen ein, die an \geq vier Tagen pro Woche Opioide einnahmen. Die Auswirkung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-related quality of life) wurde erhoben mittels eines Fragebogens (PAC-QOL), bestehend aus 28 Fragen. Mehr als 50% der 723 Teilnehmer waren nicht zufrieden mit ihrer Stuhlfrequenz und machten sich deswegen Sorgen. Dies verdeutlicht die durch die Obstipation verursachte Belastung der mit Opioiden behandelten Patienten (Cook et al., 2007).

2.2.6 Neue Ansätze in der Behandlung der Opioid-induzierten Obstipation

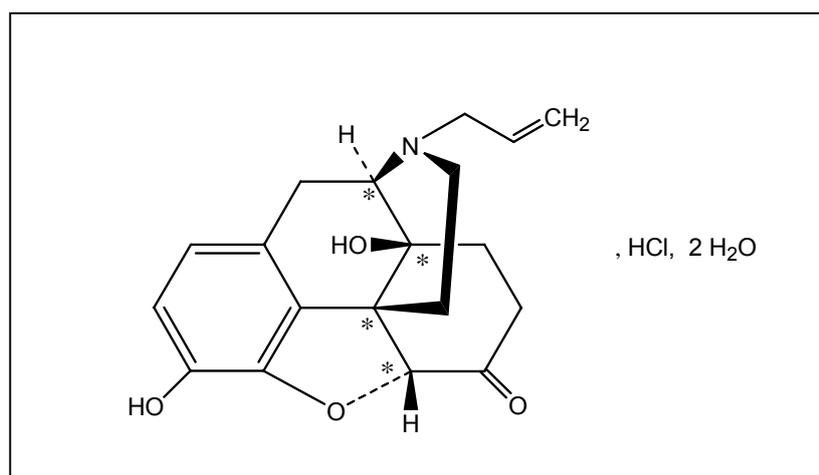
Aus der oben beschriebenen Prävalenz der OIC, ihrer Auswirkung auf die Lebensqualität des Patienten sowie der gleichzeitig häufig insuffizienten Therapie mit Laxantien leitet sich die Überlegung ab, ein auf den pathophysiologischen Zusammenhängen basierendes optimiertes Therapeutikum zu entwickeln. Dabei soll insbesondere der prophylaktischen und kausalen Behandlung der OIC besonderes Augenmerk zukommen.

In den letzten Jahren wurden deshalb Opioid-Antagonisten dahingehend untersucht, wobei Naloxon den bekanntesten und zurzeit am besten evaluierten Antagonisten darstellt. Daneben wurden periphere Opiod-Antagonisten entwickelt - sie sind mittlerweile in der klinischen Erprobungsphase.

Naloxon

Die Substanz Naloxon ist in Form einer Injektionslösung zur Behandlung der Opioid-Überdosierung (z.B. Narcanti®) und in der Kombination Tilidin/Naloxon zur Behandlung von Schmerzen (z.B. Valoron N®) auf dem deutschen Markt.

Abb. 5 Strukturformel Naloxon



Anwendungsgebiete der Injektionslösung sind die völlige oder teilweise Aufhebung Opioid-induzierter zentralnervöser Dämpfungszustände. Es wird eingesetzt bei akuter Opioid-Überdosierung (Narcanti®) und Opioid-bedingter Atemdepression (Narcanti® Neonatal). Naloxon als Einzelsubstanz steht als orale Darreichungsform zurzeit nicht zur Verfügung.

Naloxon ist ein spezifischer kompetitiver Opioid-Antagonist ohne für die Praxis bedeutende intrinsische Aktivität. In Abwesenheit von Opioiden oder von agonistischen Aktivitäten von Opioid-Antagonisten zeigt Naloxon im Wesentlichen keine pharmakologische Eigenwirkung (Fachinformation Naloxon-ratopharm).

Nach oraler Verabreichung wird Naloxon schnell absorbiert (innerhalb von 5-30 Minuten). Es weist zudem eine geringe orale Bioverfügbarkeit von < 2% auf (Liu und Wittbrodt, 2002) und unterliegt einer intensiven Metabolisierung zu 6 β -Naloxol und den Glukuroniden von Naloxol und Naloxon. Elimination erfolgt über die Niere (Weinstein et al., 1971).

Jurna und Baldauf (1993) untersuchten den Einfluss von schnell freisetzendem und retardiertem Naloxon auf die gastrointestinale Transitzeit und die antinozizeptive Wirksamkeit von Morphin bei Ratten. Morphin verlangsamte im Vergleich zur Kontrollgruppe dosisabhängig die Darmpassage. Bei gleichzeitiger Verabreichung von 10 mg Naloxon pro kg Körpergewicht und 1 mg Morphin pro kg Körpergewicht blieb die Darmpassage gegenüber der Kontrollgruppe nahezu unverändert, bei höheren Morphindosierungen (2,5 mg/kg und 5 mg/kg) wurde die Transitzeit signifikant reduziert. Im Tail-flick Test wird die Verlängerung der Reflexlatenz als Hinweis auf die analgetische Wirksamkeit einer Substanz angesehen. Untersucht wurde der Effekt von 10 mg/kg Naloxon auf die analgetische Wirksamkeit von 2,5 mg/kg Morphin. Danach war keine Beeinflussung der Analgesie durch oral verabreichtes Naloxon festzustellen.

In einer zweiten Testphase wurde die Wirkung von 5 mg retardiertem Naloxon auf die durch Morphin 2,5 mg/kg und 5 mg/kg verlängerte Darmpassage gemessen.

Interessanterweise konnte retardiertes Naloxon in einer Dosierung von 10 mg die durch Morphin 2,5 mg/kg ausgelöste Verlängerung der Transitzeit vollständig aufheben und war somit wirksamer als 5 mg schnellfreisetzendes Naloxon. Die Wirkung von 5 mg/kg Morphin wurde signifikant reduziert, aber nicht vollständig aufgehoben.

Die antinozizeptive Wirkung von 5 mg/kg Morphin wurde von 5 mg/kg Naloxon nach einer Stunde sowie nach zwei Stunden nach Morphingabe nicht beeinflusst. Allerdings war die analgetische Wirksamkeit drei Stunden nach Verabreichung signifikant verringert, obwohl immer noch höher als in der Kontrollgruppe. Übereinstimmende Ergebnisse wurden nach Anwendung von 3 mg/kg in Kombination mit Morphin 5 mg/kg gewonnen.

Bereits 1983 konnten Kreek et al. zeigen, dass enteral oder parenteral verabreichtes Naloxon bei Patienten mit einer langjährigen idiopathischen Obstipation laxierend wirkt. Dabei wurden im Mittel Dosierungen enteral von 21,6 mg/24 h und parenteral von 29,2 mg/24 h eingesetzt. Die Autoren nahmen an, dass diese Wirkung durch die Bindung von Naloxon an spezifische Rezeptoren im Plexus myentericus zustande kommt.

Basilisco et al. (1987) untersuchten die antagonisierende Wirkung von Naloxon auf die gastrointestinale Transitzeit bei Probanden, die zuvor Loperamid erhielten. Sie verabreichten zwei unterschiedliche Dosierungen: 16 mg und 32 mg. Die Transitzeit wurde durch Naloxon signifikant verkürzt.

In einer von Culpepper-Morgan et al. (1992) durchgeführten Dosisfindungsstudie wurden drei Patienten, die mit schnell freisetzendem Oxycodon bzw. Methadon behandelt wurden, mit Naloxon bis zum Auftreten von Entzugssymptomen titriert. Die Dosierungen reichten von 0,5 mg bis 16 mg pro Tag. Naloxon wirkte bei allen drei Patienten laxierend. Entzugssymptome traten bei einem Patienten nach einer einmaligen Dosis von 14 mg bzw. 16 mg auf sowie nach einer Gabe von 12 mg dreimal täglich. Culpepper-Morgan untersuchte gleichzeitig die Plasmakonzentration von

Naloxon, um sie mit den Dosierungen und dem Auftreten von Entzugssymptomen zu korrelieren: aus den Ergebnissen schließen die Autoren, dass bei einer AUC > 550 ng*min/ml Entzugssymptome auftreten können. Sie empfehlen eine Einmaldosis von 4 mg, eine maximale Tagesdosis von 12 mg und mindestens 6-Stunden Dosierungsintervalle, um eine OIC mit Naloxon zu behandeln.

Sykes (1996) führte eine Studie bei Krebschmerzpatienten durch, die aus zwei Phasen bestand. In der ersten Phase erhielten 17 Patienten eine Naloxondosis, die prozentual ihrer Morphindosis entsprach. Endpunkt war die Dünndarmtransitzeit, die mittels Lactulose/Hydrogen Test ermittelt wurde. Ein Patient wurde von der Studie ausgeschlossen. Alle anderen Patienten hatten bei einer täglichen Naloxondosis von 10% der Morphindosis eine Transitzeit, die sich nicht signifikant von Placebo unterschied. Bei zwei Patienten wurde ein laxierender Effekt bei einer Naloxondosis von 20% der verabreichten Morphindosis beobachtet. Bei einem dieser Patienten war die Transitzeit ebenfalls nicht unterschiedlich zu Placebo, bei dem zweiten Patienten konnte die Messung der Transitzeit nicht durchgeführt werden. In der zweiten Phase erhielten 10 Patienten eine orale Naloxondosis in Höhe von 20% (sieben Patienten), 40% (zwei Patienten) und 80% (ein Patient) ihrer Morphindosis. Bei sieben Patienten konnte ein laxierender Effekt beobachtet werden, allerdings zeigten zwei der sieben Patienten Entzugssymptome. Der Autor schließt aus seinen Beobachtungen, dass orales Naloxon in einer Dosierung von 20% der täglichen Morphindosis für die Behandlung der OIC geeignet ist, allerdings sollte die initiale Naloxondosis 5 mg nicht übersteigen, um Entzugssymptome und Analgesieverlust zu vermeiden.

Latasch et al. (1997) applizierten sogar höhere Dosierungen bis zu einem 1:1 Verhältnis von Morphin zu Naloxon. Bei 12 der untersuchten 15 Patienten führte die Behandlung zu einer Darmentleerung unmittelbar nach der ersten Dosis. Drei Patienten hatten keinerlei Effekt. Bei 11 Patienten führte die Behandlung mit oralem Naloxon zu einem Analgesieverlust, drei Patienten wiesen Entzugssymptome und einen kompletten Analgesieverlust auf. Schlussfolgernd empfehlen die Autoren, die Behandlung mit einer Naloxondosis von ca. 50% der Morphindosis zu beginnen und die

Naloxondosis auf 10% der Morphindosis nach der ersten Darmentleerung zu reduzieren. Allerdings wurden in dieser Studie Patienten eingeschlossen, die unter sehr starker Obstipation litten – trotz der Verabreichung von Laxantien lag der durchschnittliche Obstipationszeitraum bei 5-14 Tagen.

Meissner et al. (2000) untersuchten den Einfluss von Naloxon auf die OIC bei 22 Patienten mit chronischen Schmerzen für mindestens vier Wochen. Naloxon wurde titriert, wobei mit dreimal täglich 3 mg begonnen und bis zu dreimal täglich 12 mg verabreicht wurde. Nach der Titrationsphase wurde die Dosis für weitere sechs Tage stabil gehalten. 17 von 22 Patienten erreichten diese Phase; 16 davon erhielten Morphin, einer Buprenorphin. Es konnte ein signifikanter Unterschied bezüglich der Tage mit Stuhlgang und ein gleichzeitig signifikanter Rückgang des Laxantieneinsatzes beobachtet werden. Eine Korrelation mit der Höhe der Morphindosis konnte nicht gefunden werden. Die Autoren schließen daraus, dass die Häufigkeit der Naloxongabe kritischer ist als die tägliche Dosis.

Hawkes et al. (2001) untersuchten den Einfluss von Naloxon bei 12 gesunden Probanden – sie verabreichten jedem Probanden über einen Zeitraum von neun Tagen Placebo, Codein, Naloxon oder Codein plus Naloxon. Zwischen jeder Behandlungsphase lag eine zweiwöchige Wash-out Phase. Als Hauptzielparameter wurde die gastrointestinale Transitzeit gemessen. Die Naloxondosis betrug 10 mg zweimal täglich als retardierte Formulierung, bei der die Freisetzung der aktiven Substanz im terminalen Ileum beginnt und über sechs Stunden im Kolon fortgeführt wird. Nur acht der 12 Probanden zeigten eine Verlängerung der Transitzeit – in dieser Subgruppe erhöhte Codein die Transitzeit von im Mittel 49,0 (\pm 3,02) Stunden auf 67,9 (\pm 4,21) Stunden. Naloxon reduzierte die Transitzeit bei Probanden der Subgruppe, die mit der Kombination von Codein und Naloxon behandelt wurden, auf 42,4 (\pm 5,44). Die Naloxonbehandlung ohne gleichzeitige Verabreichung von Codein führte bei allen 12 untersuchten Probanden zu einer Transitzeit von im Mittel 42,1 (\pm 3,69) Stunden.

In einer Studie, die von Liu und Wittbrodt (2002) durchgeführt wurde, wurden neun Patienten randomisiert einem von drei Behandlungsregimen zugeordnet: Placebo, 2 mg orales Naloxon und 4 mg orales Naloxon, jeweils dreimal täglich. Zusätzlich erhielten die Patienten Laxantien. Alle Patienten hatten eine verbesserte Darmfunktion. Allerdings wiesen fünf Patienten (einer mit 4 mg Naloxon, zwei mit 2 mg Naloxon und zwei mit Placebo) Entzugssymptome und Analgesieverlust auf.

Methylnaltrexon

Methylnaltrexon (N-Methylnaltrexon-Bromid) ist ein quaternäres Derivat von Naltrexon, einem Opioid-Rezeptor Antagonist, der eine höhere Bioverfügbarkeit aufweist als Naloxon. Allerdings wird durch die Struktur die Fettlöslichkeit und infolge dessen die Fähigkeit, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden, stark vermindert. Insofern scheint Methylnaltrexon eine gute Alternative zu Naloxon, mit der Fähigkeit, die periphere Wirkung, aber nicht die zentrale Wirkung von Opioiden zu antagonisieren (Yuan und Foss, 2000).

Methylnaltrexon bindet selektiv an μ -Rezeptoren im Darm, hat aber gleichzeitig eine geringe Affinität zu κ -Rezeptoren und keine zu δ -Rezeptoren oder nicht-opioidergen Rezeptoren.

Methylnaltrexon befindet sich in der klinischen Erprobungsphase als intravenöse, subkutane und orale Darreichungsform für die Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation bei fortgeschrittener Erkrankung und von post-operativem Ileus. Der Einsatz von Methylnaltrexon bei chronischen Schmerzpatienten wird ebenfalls untersucht.

Alvimopan

Alvimopan ist ein neuartiger, oraler, peripher wirksamer Opioidantagonist mit hoher Affinität zum μ -Rezeptor. Es antagonisiert die zentrale Wirkung von Opioiden nur in sehr hoher Dosierung. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt lediglich 0,03 %.

Präklinische und klinische Studien zeigten die Wirksamkeit von Alvimopan bei postoperativem Ileus wie auch in der Behandlung der OIC bei chronischen Schmerzpatienten. Neuere Ergebnisse allerdings werfen Fragen zur Sicherheit des Produktes auf – so wurden alle klinischen Studien gestoppt bis der Zusammenhang von im Vergleich zur Kontrollgruppe häufiger aufgetretenen kardialen Nebenwirkungen sowie Neoplasien mit der Verabreichung von Alvimopan geklärt werden kann (Becker et al., 2007; www.adolor.com)

2.2.7 Instrumente zur Messung der Opioid-induzierten Obstipation

In der bereits aufgeführten Studie von Connell et al. (1965) wurden 1055 Personen bezüglich der Stuhlfrequenz befragt – 99% berichteten von Darmentleerungen in einem Bereich von dreimal pro Tag bis dreimal pro Woche. Dieser Bereich wird bis heute als „normale“ Stuhlfrequenz definiert, macht aber deutlich, dass die Diagnose basierend alleine auf dem Kriterium Stuhlfrequenz irreführend sein kann (McMillan, 2004). Viele Patienten berichten über eine normale Stuhlfrequenz, aber gleichzeitig über Symptome wie hohe Pressanstrengung, harte Stühle, Völlegefühl und das Gefühl der unvollständigen Darmentleerung. Daraus lässt sich schließen, dass neben objektiven Kriterien wie Stuhlfrequenz und Stuhlkonsistenz auch subjektive Kriterien zur Beurteilung herangezogen werden müssen (Sweeney, 1997).

Die Rome III Kriterien (Drossman, 2006) stellen einen Versuch dar, die Erfassung der Symptome einer funktionellen Obstipation zu standardisieren (Abb. 6):

Abb. 6 Rome III – Kriterien

Criteria fulfilled for the last 3 months with symptom onset at least 6 months prior to diagnosis

1. Must include two or more of the following
 - Straining during at least 25% of defecations
 - Lumpy and or hard stools in at least 25% of defecations
 - Sensation of incomplete evacuation for at least 25% of defecations
 - Sensation of anorectal obstructions/blockage for at least 25% of defecations
 - Manual maneuvers to facilitate at least 25% of defecations (e.g. digital evacuation, support of the pelvic floor)
 - Fewer than three defecations per week
2. Loose stools are rarely present without the use of laxatives
3. Insufficient criteria for irritable bowel syndrome

Allerdings ist die Diagnose mittels der Rome III Kriterien nicht geeignet für die klinische Praxis und für viele Patienten schwer zu bewerten.

Für die vorliegende Studie wurde deshalb eine Skala entwickelt, die subjektive Kriterien berücksichtigt. Da Schmerzpatienten mit einer visuellen Analogskala bzw. numerischen Analogskala (NAS) zur Erfassung der Schmerzstärke vertraut sind, wurde auch für die Skala zur Bewertung der OIC eine NAS gewählt. Die Skala (Bowel Function Index, BFI) wird im Kapitel Messparameter detailliert beschrieben.

2.2.8 Bisherige Projektergebnisse

Toxikologische Bewertung von Oxycodon

Oxycodon ist seit Jahren ein bewährtes Arzneimittel zur Behandlung von starken Schmerzen. Das toxikologische Profil ist bekannt und gekennzeichnet dadurch, dass

auch bei höheren Dosierungen keine organotoxischen oder teratogenen Eigenschaften bekannt sind. Das karzinogene Potenzial wurde mit verschiedenen in-vitro Methoden untersucht und kann als „gering“ eingeschätzt werden.

Toxikologische Bewertung von Naloxon

Naloxon ist seit vielen Jahren als Injektionslösung zur Behandlung von Opioid-Intoxikation verfügbar. Zudem ist es als Kombination mit dem Opioid Tilidin seit 1978 auf dem Markt. Toxikologische Untersuchungen ergeben ein geringes toxikologisches Potenzial bei weitaus höheren Dosierungen als Oxycodon.

Toxikologische Bewertung eines Kombinationspräparates Oxycodon/Naloxon

Erste toxikologische Untersuchungen des Kombinationspräparates wurden durchgeführt - toxikologische Dosisfindungsstudien wie auch vierwöchige Studien an Ratten und Hunden (plus zwei Wochen Recovery-Phase). Insgesamt konnte gezeigt werden, dass keine signifikant erhöhten Risiken durch die Kombination der bekannten Wirkstoffe bestehen. Dies wird auch bestätigt durch in-vitro Interaktionsstudien, die keine Anzeichen für eine Interaktion zwischen Oxycodon und Naloxon sowie zwischen der Kombination und Naltrexon, Acetaminophen und Acetyl-Salicylsäure ergeben.

Die Metabolisierung von Oxycodon verläuft überwiegend über die Isoenzyme CYP3A4 und CYP2D6 während Naloxon überwiegend glucuronidiert wird. In einer in-vitro Studie konnte gezeigt werden, dass für Oxycodon/Naloxon keine Interaktionen mit anderen, durch CYP-Enzyme metabolisierte Substanzen zu erwarten sind. Für sehr potente CYP3A4 Inhibitoren, z.B. Ketokonazol, ist allerdings eine Beeinflussung nicht auszuschließen.

Klinische Ergebnisse

Der dargestellten Studie vorausgehend wurden zwei klinische Studien an Probanden durchgeführt mit der Zielsetzung, grundlegende Daten als Basis für die Ermittlung eines optimierten Verhältnisses von Oxycodon zu Naloxon zu generieren. Die Ergebnisse

wurden bei der Konzeption der in dieser Arbeit dargestellten klinischen Prüfung berücksichtigt.

Studie OXN1401: Schmerzmodell und kinetische Untersuchung zur Optimierung eines Oxycodon/Naloxon Kombinationspräparates

In dieser Schmerzmodell-Studie wurde Oxycodon und eigens zu diesem Zweck entwickeltes retardiertes Naloxon eingesetzt. Ziel der doppelblinden, randomisierten Cross-over Studie war es, die antagonisierende Wirkung von verschiedenen Naloxon Dosierungen zu erheben. Folgende Behandlungsregime wurden untersucht:

- Oxygesic® (20 mg) + Naloxon (5 mg: 1x 5 mg + 2 Placebo Tabletten)
- Oxygesic® (20 mg) + Naloxon (15 mg: 1x 15 mg + 2 Placebo Tabletten)
- Oxygesic® (20 mg) + Naloxon (45 mg: 3x 15 mg)
- Oxygesic® (20 mg) + Naloxon (0 mg: 3 Placebo Tabletten)
- Oxygesic® (0 mg) + Naloxon (0 mg: 3 Placebo Tabletten)

Die analgetische Wirkung von Oxycodon bzw. die antagonisierende Wirkung von Naloxon wurde insbesondere mittels evozierter Potenziale ermittelt. Der Schmerzreiz wurde erreicht über das Einleiten von CO₂ in die Nase, wobei zwei verschiedene Konzentrationen eingesetzt wurden: 60%CO₂ und 70% CO₂.

Nach Applikation von Oxycodon alleine konnte eine Reduktion der EEG-Amplituden sowie eine Verlängerung der Latenzzeit beobachtet werden, wie sie auch für andere Opiode bekannt sind. Es konnte zudem ein dosisabhängiger Einfluss von Naloxon auf durch die Verabreichung von Oxycodon verursachte Amplitude und Latenzzeit festgestellt werden. Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass eine Dosis unterhalb von 15 mg Naloxon die Wirkung von 20 mg Oxycodon nicht signifikant antagonisiert.

Zudem wurden von allen Probanden Blutproben genommen vor Einnahme sowie nach 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12 und 24 Stunden nach Einnahme der Testmedikation. Es wurden

Analysen zur Plasmakonzentration von Naloxon und seinem Hauptmetaboliten Naloxon-3-Glucuronid wie auch von Oxycodon und seinen Metaboliten (Noroxycodon und Oxymorphon) durchgeführt, um einen Hinweis auf die systemische Verfügbarkeit zu erhalten. Dabei ist zu beachten, dass Naloxon-3-Glucuronid nicht aktiv ist. Tabelle 4 zeigt die verschiedenen pharmakokinetischen Ergebnisse für Naloxon und Naloxon-3-Glucuronid.

Die Naloxon Plasmalevel waren generell sehr variabel und für einzelne Probanden unter der Nachweisgrenze. Für Naloxon-3-Glucuronid konnte ein Naloxondosis-abhängiger Anstieg der Plasmakonzentrationen festgestellt werden.

Die ermittelten Plasmakonzentrationen von Oxycodon und seinen Metaboliten waren vergleichbar mit für Oxycodon als Monosubstanz bekannten Werten. Daraus konnte geschlossen werden, dass die kinetischen Eigenschaften von Oxycodon durch die gleichzeitige Verabreichung von Naloxon nicht beeinflusst werden.

**Tab. 4 Pharmakokinetische Parameter für Naloxon und Naloxon-3-Glucuronid:
Mittelwerte für AUC_t, AUC_{INF}, C_{max} sowie den Median für t_{max}**

	Dosis	AUC_t (ng•h/ mL)	AUC_{INF} (ng•h/ mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)
Naloxon	Oxygesic® 20 mg	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	20/5 mg 1*Oxygesic® 20 mg und 1*Naloxon 5 mg	0.06	n.a.	0.04	3.00
	20/15 mg 1*Oxygesic® 20 mg und 1*Naloxon 15 mg	0.30	n.a.	0.05	5.00
	20/45 mg 1*Oxygesic® 20 mg und 1*Naloxon 45 mg	1.22	n.a.	0.13	4.00
Naloxon-3- Glucuronid	Oxygesic® 20 mg	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	20/5 mg 1*Oxygesic® 20 mg und 1*Naloxon 5 mg	164.24	n.a.	30.12	1.00
	20/15 mg 1*Oxygesic® 20 mg und 1*Naloxon 15 mg	456.08	n.a.	78.86	1.00
	20/45 mg 1*Oxygesic® 20 mg und 1*Naloxon 45 mg	1592.86	n.a.	283.25	1.00

n.a. = nicht zutreffend

Studie OXN1402: Die antagonisierende Wirkung von Naloxon auf die Obstipation bei Methadon substituierten Patienten

OXN1402 wurde als Placebo-kontrollierte, doppelblinde Eskalationsstudie bei Methadon-substituierten Patienten durchgeführt. Dieses Patientenkollektiv wurde

deshalb ausgewählt, weil ehemals drogenabhängige Patienten unter Substitutionstherapie eine Patientenpopulation darstellen, die besonders sensibel auf die Antagonisierung der Opioid-Medikation reagieren. Mit dieser Studie sollte auch untersucht werden, inwieweit eine positive Wirkung auf die Darmfunktion erreicht werden kann, ohne die Opioid-Wirkung zu beeinflussen.

Die Studie bestand aus zwei Phasen, einer Prä-Phase, in der der Einfluss von retardiertem Naloxon in einer Dosis von 10 mg bei sechs Patienten untersucht wurde, um sicher zu stellen, dass nicht bereits diese Dosis zu schweren Entzugssymptomen führt. Da in dieser Phase keiner der Patienten Entzugssymptome entwickelte, konnten in einer weiterführenden Eskalationsphase 13 Patienten steigende Dosierungen von Naloxon zusätzlich zur bestehenden Methadon-Dosis als Einmaldosis erhalten. Jede Dosis wurde randomisiert an einem Tag als Verum/Placebo und am darauffolgenden Tag als Placebo/Verum verabreicht. Zwischen den steigenden Naloxon-Dosierungen lag mindestens ein Tag als Auswaschphase. Es wurden maximal fünf verschiedene Dosierungen appliziert (10 mg, 20 mg, 40 mg, 70 mg, 100 mg), wobei das Ende der Eskalationsphase durch das Auftreten von Entzugssymptomen definiert wurde. Auftreten und Stärke von Entzugssymptomen wurden vom Prüfarzt bestimmt – die Verabreichung von retardiertem Naloxon konnte jedoch jederzeit auch durch den Patienten selbst beendet werden.

Oral verabreichtes retardiertes Naloxon erhöhte dosisabhängig die Stuhlfrequenz – ein Effekt konnte bereits bei einer Dosis von 20 mg Naloxon beobachtet werden, ansteigend bis zu einer Dosis von 70 mg Naloxon. Allerdings konnte keine eindeutige Korrelation zwischen der Naloxondosis und der Methadon Dosis aufgezeigt werden.

Andererseits konnte eine Korrelation zwischen der Naloxondosis und der Methadon Dosis bezüglich Entzugssymptomen ermittelt werden: 1 mg Naloxon pro mg Levomethadon. Stuhlentleerung wie auch Entzugssymptome stellten sich innerhalb der ersten sechs Stunden nach Verabreichung der Naloxondosis ein.

Diese Studie unterstützt die Annahme, dass durch die orale Verabreichung von retardiertem Naloxon zusätzlich zur Opioidbehandlung eine günstige Beeinflussung der Stuhlfrequenz erreicht werden kann, bevor die Antagonisierung der erwünschten Opioidwirkung (Entzugssymptome) eintritt. Dadurch wird auch klinisch bestätigt, dass eine lokale Wirkung an Darmrezeptoren stattfindet und die Antagonisierung der obstipierenden Wirkung von Opioiden nicht (ausschließlich) über zentrale Prozesse erfolgt.

3. ZIELSETZUNG DER STUDIE

Wie die Literaturübersicht aufzeigt, spielt die OIC bei mit Opioiden behandelten Schmerzpatienten eine große Rolle – sie ist die am häufigsten auftretende Nebenwirkung und auch mit Laxantien in vielen Fällen nur unzureichend zu behandeln.

Neuere Ansätze in der Behandlung der OIC sind viel versprechend und stellen eine kausale Therapie dar. Eine Behandlungsalternative scheint oral verabreichtes Naloxon zu sein. Es wurden bereits einige Studien mit Naloxon durchgeführt, jedoch konnte keine optimale fixe Dosierung oder ein optimales Verhältnis Opioid zu Naloxon ermittelt werden. Ein besonderes Problem scheint im Auftreten von Entzugssymptomen oder Analgesieverlust unter der gleichzeitigen Therapie mit Opioiden und Naloxon zu liegen. Allerdings wurden bei allen Studien retardierte Opioide mit Naloxon in einer schnell freisetzenden Darreichungsform kombiniert.

Aus ersten Untersuchungsergebnissen kann geschlossen werden, dass eine Kombination von Opioid und Naloxon, beide in einer retardierten Darreichungsform, zu einer Verminderung der OIC führt, ohne gleichzeitig die analgetische Wirksamkeit des Opioids zu beeinträchtigen. Ein solches Kombinationspräparat könnte eine wirksame und verträgliche Alternative für die Behandlung von starken Schmerzen darstellen.

In der nachfolgend dargestellten Studie sollten deshalb folgende Fragen beantwortet werden:

- Kann retardiertes Naloxon bei gleichzeitiger Verabreichung mit retardiertem Oxycodon eine vorbestehende OIC wirksam verringern?
- Welche Naloxondosis ist wirksam und gleichzeitig verträglich?
- Wie ist das optimale Verhältnis von retardiertem Oxycodon und retardiertem Naloxon, bei dem eine vorbestehende Obstipation wirksam und verträglich verringert werden kann, ohne zu einem Analgesieverlust zu führen?

4. MATERIAL UND METHODEN

4.1 Patienten

Die Patientenzahl konnte nicht mittels statistischer Fallzahlschätzung erfolgen, da hierfür notwendige Parameter fehlten, wie z.B. die Varianz der Werte zur Erfassung der Darmfunktion. Deshalb wurde eine Fallzahl festgelegt, die aus klinischer Sicht eine aussagekräftige Beurteilung der Ergebnisse ermöglichen sollte. Insgesamt sollten 180 Patienten in die Dosisfindungsstudie OXN2401 eingeschlossen werden, wobei 135 den verschiedenen Naloxon-Dosisgruppen und 45 den Naloxon Placebogruppen zugeordnet werden sollten.

Aufgenommen wurden sowohl männliche als auch weibliche Patienten, älter als 18 Jahre, mit starken chronischen Schmerzen aufgrund einer Tumor- oder Nichttumor-Erkrankung, die mit Opioiden behandelt wurden. Eine Teilnahme an der Studie war nur möglich, wenn die bestehende Therapie mit WHO Stufe II oder WHO Stufe III Opioiden insuffizient war oder bereits mit Oxycodon behandelt wurde. Eingeschlossen wurden zudem nur Patienten, die voraussichtlich mit einer Tagesdosis zwischen 40 mg und 80 mg Oxycodon ausreichend versorgt werden konnten und bei Eintritt in die Studie eine behandlungspflichtige Obstipation aufwiesen bzw. Laxantien einnahmen, um mindestens dreimal pro Woche eine Darmentleerung zu erreichen.

Ausgenommen waren Patienten, bei denen

- gegenwärtig Alkoholabusus oder Drogenabusus festgestellt werden konnte
- schwere kardiovaskuläre oder respiratorische Erkrankungen vorlagen
- schwere Leber- oder Niereninsuffizienz (Transaminase 3fach erhöht) vorlag
- eine akute Pankreatitis vorlag
- jemals ein paralytischer Ileus diagnostiziert wurde
- jemals eine Psychose diagnostiziert wurde

- jemals Parkinson'sche Erkrankung diagnostiziert wurde
- eine Hypersensitivität gegenüber einem der Inhaltsstoffe der Prüfware bekannt war

Ausgenommen waren zudem

- Patienten, bei denen eine Frühverrentung aufgrund einer bestehenden Erkrankung bevorstand
- Patienten, die innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn an einer anderen klinischen Prüfung teilgenommen hatten
- Weibliche Patienten, die schwanger waren oder stillten (ein Schwangerschaftstest wurde anlässlich Kontrollbesuch V1 durchgeführt)
- Weibliche Patienten, die im gebärfähigen Alter waren und keine ausreichende Kontrazeption durchführten

Insbesondere sollte darauf geachtet werden, dass Patienten, die zusätzlich zu Oxycodon ein weiteres Opioid einnahmen, nicht geeignet waren, an dieser Studie teilzunehmen. Die Patienten wurden den einzelnen Naloxon-Dosierungen randomisiert zugeordnet, wobei weder Patient noch Arzt oder Mitarbeiter des Sponsors wussten, zu welcher Gruppe der Patient tatsächlich eingeteilt wurde. Die Entblindung erfolgte erst bei der Auswertung der Daten. Allerdings musste bei der Einteilung zu einer Dosisgruppe die stabile Oxycodondosis berücksichtigt werden.

Die Studie wurde entsprechend den zum Zeitpunkt der Durchführung gültigen GCP-Richtlinien gehandhabt. Die Patienten wurden vor Aufnahme in die Studie über Zielsetzung der Studie, Risiken und Chancen einer Teilnahme sowie Rechte und Pflichten der beteiligten Personen ausführlich informiert und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme. Der Patient konnte jederzeit ohne Angabe von Gründen sein Einverständnis zurückziehen. Ein positives Ethikvotum für die Durchführung der Studie lag vor Studienbeginn vor (Votum der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz, Mainz vom 24.01.2002).

Folgende Gruppen wurden gebildet:

- vier verschiedene Naloxon-Dosierungen (Placebo, 10, 20, 40 mg Tagesdosis)
- kombiniert mit drei verschiedenen Oxycodon-Dosierungen (40, 60, 80 mg Tagesdosis)
- die Kombination der verschiedenen Naloxon und Oxycodon-Dosierungen führte zu sieben verschiedenen Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen (die Verhältnisse 2/1 und 4/1 wurden in je zwei verschiedenen Gruppen erreicht) zuzüglich der Naloxon-Placebo Gruppe (Tab. 5):
 - 40 mg / 60 mg / 80 mg Oxycodon zu 0 mg Naloxon
 - 40 mg Oxycodon zu 10 mg Naloxon entsprechend einem Verhältnis von **4/1**
 - 40 mg Oxycodon zu 20 mg Naloxon entsprechend einem Verhältnis von **2/1**
 - 40 mg Oxycodon zu 40 mg Naloxon entsprechend einem Verhältnis von **1/1**
 - 60 mg Oxycodon zu 10 mg Naloxon entsprechend einem Verhältnis von **6/1**
 - 60 mg Oxycodon zu 20 mg Naloxon entsprechend einem Verhältnis von **3/1**
 - 60 mg Oxycodon zu 40 mg Naloxon entsprechend einem Verhältnis von **1.5/1**
 - 80 mg Oxycodon zu 10 mg Naloxon entsprechend einem Verhältnis von **8/1**
 - 80 mg Oxycodon zu 20 mg Naloxon entsprechend einem Verhältnis von **4/1**
 - 80 mg Oxycodon zu 40 mg Naloxon entsprechend einem Verhältnis von **2/1**

Tab. 5 Gruppenzuordnung

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
Naloxon Tagesdosis (mg)	Placebo	10	20	40
Oxycodon Tagesdosis (mg)	40, 60, 80	40, 60, 80	40, 60, 80	40, 60, 80
Oxycodon/Naloxon	40/Placebo	40/10, 4/1	40/20, 2/1	40/40, 1/1
	60/Placebo	60/10, 6/1	60/20, 3/1	60/40, 1.5/1
	80/Placebo	80/10, 8/1	80/20, 4/1	80/40, 2/1

4.2 Studien- und Begleitmedikation

Die Behandlung der Patienten erfolgte mit Oxygesic® Handelsware und einer experimentellen, bisher nicht zugelassenen Formulierung von retardiertem Naloxon für die orale Verabreichung bzw. Naloxon Placebo. Folgende Wirkstärken kamen zum Einsatz:

- 10 mg, 20 mg, 40 mg Oxygesic®, retardierte Formulierung zur zweimal täglichen Anwendung
- 10 mg Oxygesic®, retardierte Formulierung, als Rescuemedikation (eine schnell freisetzende Darreichungsform stand zum Zeitpunkt der Studie nicht zur Verfügung)
- 5 mg und 10 mg Naloxon, retardierte Formulierung zur zweimal täglichen Anwendung
- 5 mg und 10 mg Naloxon Placebo

Um sicherzustellen, dass die Studie doppelblind durchgeführt werden konnte, waren Naloxon Placebo und Naloxon Verum identisch in Gewicht, Form, Farbe und Geruch. Jeder Patient erhielt 2 Tabletten Naloxon oder Placebo jeweils morgens und abends.

- Die Tagesdosis von 0 mg Naloxon wurde erreicht durch zwei Tabletten Naloxon Placebo jeweils morgens und abends
- Die Tagesdosis von 10 mg Naloxon wurde erreicht durch eine Tablette Naloxon 5 mg und eine Tablette Naloxon Placebo jeweils morgens und abends
- Die Tagesdosis von 20 mg Naloxon wurde erreicht durch eine Tablette Naloxon 10 mg und eine Tablette Naloxon Placebo jeweils morgens und abends
- Die Tagesdosis von 40 mg Naloxon wurde erreicht durch zwei Tabletten Naloxon 10 mg jeweils morgens und abends

Die Prüfware wurde entsprechend GMP-Richtlinien hergestellt und entsprechend den Richtlinien des AMG §10 gekennzeichnet.

Da es sich bei Oxygesic® um ein Betäubungsmittel handelt, waren während der gesamten Studie gemäß Betäubungsmittelgesetz besondere Vorgaben bezüglich der sicheren Aufbewahrung, Handhabung und Anwendung der Studienmedikation in den Prüfzentren erforderlich.

Während der Studie auftretende Nebenwirkungen, wie z.B. Übelkeit sollten adäquat behandelt werden. Zur Behandlung der zu Studienbeginn bestehenden Obstipation wurden Laxantien verabreicht. Die Einnahme von anderen Opioiden war nicht erlaubt, eine vorbestehende Behandlung mit nicht-steroidalen antirheumatischen Analgetika (NSAR) sollte in gleicher Dosierung weitergeführt werden.

4.3 Studiendesign und –ablauf

Die Untersuchung wurde als multizentrische, prospektive, kontrollierte, randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie durchgeführt. Insgesamt waren 28 Zentren an der Durchführung beteiligt.

Zu Beginn wurde ein Screening durchgeführt (Kontrollbesuch V1), um festzustellen, ob der Patient grundsätzlich geeignet war, in die Studie aufgenommen zu werden und bereit war, sein Einverständnis zur Teilnahme zu geben.

Wurden alle Einschlusskriterien und keine Ausschlusskriterien erfüllt, wurde der Patient in den folgenden zwei Wochen (maximal drei Wochen) nach Kontrollbesuch V2 (Start der Titrations/Run-in Phase) individuell mit Oxycodon auf ein niedriges und stabiles Schmerzniveau titriert. Gemessen wurde die Schmerzstärke anhand einer numerischen Analogskala (NAS, siehe auch Messparameter). Eine stabile Dosis war erreicht, wenn der Patient über sieben Tage keine weitere Dosiserhöhung und nicht mehr als fünf Dosen Rescuemedikation zur Behandlung von Durchbruchschmerzen pro Woche benötigte (eine Dosis Rescuemedikation entsprach einer Einnahme von 10 mg Oxygesic®).

Die initiale Oxycodondosis zu Beginn der Titration war abhängig von der zuvor verabreichten Schmerzmedikation. Alle Patienten, die zu diesem Zeitpunkt ein Opiod der WHO Stufe II erhielten, wurden zunächst mit einer Oxycodondosis von 10 mg zweimal täglich behandelt. Patienten, die bereits ein Opioid der WHO Stufe III erhielten, wurden wie folgt umgestellt:

- Morphin: Oxycodon (mg/Tag) = Morphin Dosis × 0.5
- Buprenorphin: Oxycodon (mg/Tag) = Buprenorphin Dosis × 37.5
- Hydromorphon: Oxycodon (mg/Tag) = Hydromorphon Dosis × 4.0
- Fentanyl-Pflaster: ein Pflaster 25 µg/h wurde ersetzt durch 10 mg Oxycodon zweimal täglich

Patienten, die bereits stabil auf eine Oxycodondosis eingestellt waren, durchliefen eine sieben tägige Run-in Phase (Startzeitpunkt: Kontrollbesuch V2) ohne weitere Titration. Alle Patienten wurden gleichzeitig mit Laxantien behandelt (bestehende Obstipation war Einschlusskriterium), so dass im Minimum drei Darmentleerungen pro Woche erzielt werden konnten.

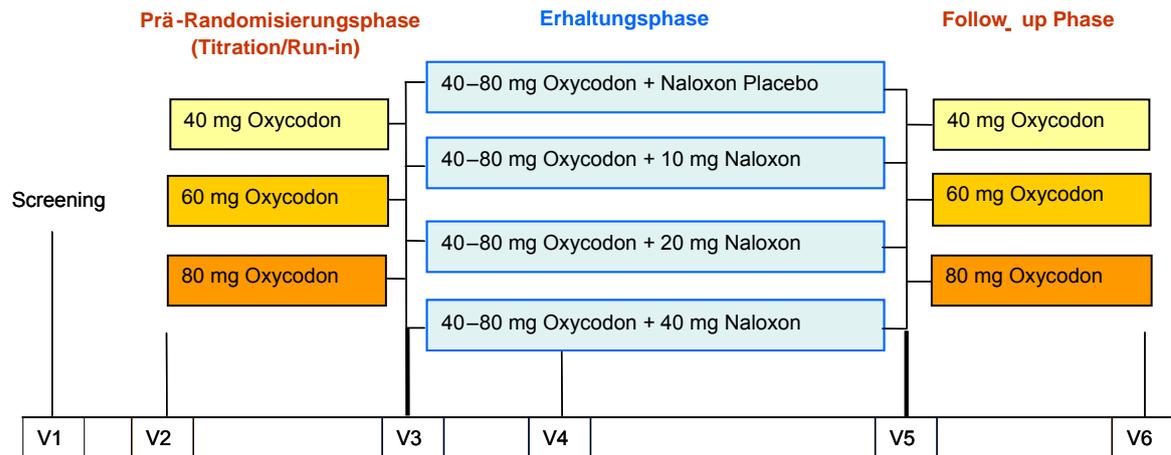
Während der Run-in bzw. Titrationsphase konnte die Oxycodondosis jederzeit angepasst werden. Zur Überprüfung der aktuellen Schmerzstärke und ggf. Anordnung einer Dosiserhöhung sowie zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen wurden die Patienten alle zwei Tage telefonisch kontaktiert.

Nach Erreichen einer stabilen Oxycodondosis wurden die Patienten randomisiert den drei verschiedenen Naloxon-Dosisgruppen bzw. der Naloxon Placebogruppe zugeordnet. Zu diesem Zeitpunkt (Kontrollbesuch V3) sollte die Laxantieneinnahme eingestellt werden und erst wieder begonnen werden, wenn innerhalb von drei Tagen kein Stuhlgang zu verzeichnen war.

Die Behandlung mit der Testmedikation erfolgte über vier Wochen (Erhaltungsphase), wobei Kontrollbesuche nach einer Woche (Kontrollbesuch V4) und am Ende der

Erhaltungsphase (Kontrollbesuch V5) vorgesehen waren. Am Ende der Erhaltungsphase wurde der Patient erneut auf ausschließlich Oxycodon umgestellt. Kontrollbesuch V6 erfolgte dann zwei Wochen nach Umstellung (Abb. 7).

Abb. 7 Studienverlauf



V1= Kontrollbesuch 1: Screening
V2= Kontrollbesuch 2: Woche 0
V3= Kontrollbesuch 3: nach Titrationsphase; 1-3 Wochen nach Kontrollbesuch 2; Randomisierung und Start der Doppelblindphase
V4= Kontrollbesuch 4: 1 Woche nach Kontrollbesuch 3
V5= Kontrollbesuch 5: 4 Wochen nach Kontrollbesuch 3; Ende der Doppelblindphase
V6= Kontrollbesuch 6: 2 Wochen nach Kontrollbesuch 5; Ende der Follow-up Phase

In Tabelle A1 im Anhang ist der Ablauf der Studie detailliert dargestellt.

4.4 Messparameter

Alle Daten wurden in den Patienten-Prüfbögen und Patienten-Tagebüchern erfasst. Dokumentiert wurden neben den Hauptzielparametern Schmerz und Obstipation auch allgemeine Parameter sowie Nebenwirkungen und Sicherheitslabordaten.

4.4.1 Allgemeine Parameter

Demographische Angaben (Alter, Geschlecht, Körpergewicht und Körpergröße, ethnische Zugehörigkeit) und Angaben zur Grunderkrankung, Vormedikation und Begleiterkrankung und –medikation sowie die Ergebnisse der klinischen Untersuchung wurden zu Beginn bei Kontrollbesuch V1 bzw. V2 erhoben und im Patienten-Prüfbogen dokumentiert.

4.4.2 Schmerzmessung

Zur Messung der Schmerzintensität als Hauptzielkriterium wurde eine subjektive, für die klinische Schmerzmessung anerkannte und häufig angewandte numerische Analogskala (NAS) eingesetzt (Donner et al., 2001). Die Patienten wurden gebeten, die erlebte Schmerzintensität auf einer Skala von 0 bis 100 einzutragen, wobei 0 kein Schmerz und 100 maximal vorstellbarer Schmerz bedeutet. Die eingesetzte NAS-Skala wurde nicht validiert – jedoch wurde ihr Nutzen für die Schmerzmessung in verschiedenen Studien aufgezeigt (Caraceni et al., 2002; Cepeda et al., 2003; Paice und Cohen, 1997). Die Schmerzintensität wurde zweimal täglich gemessen - morgens und abends, jeweils zwei Stunden nach Einnahme der Studienmedikation - und der ermittelte Wert in das Patienten-Tagebuch eingetragen. Beim zweiten Kontrollbesuch wurde ein Ausgangswert erhoben, in dem die durchschnittliche Schmerzintensität während der letzten sieben Tage durch den Patienten beurteilt und im Patienten-Prüfbogen eingetragen wurde. Bei den nachfolgenden Kontrollbesuchen wurden jeweils Mittelwerte für die im Patienten-Tagebuch dokumentierten Einzelwerte der vorangegangenen sieben Tage ermittelt und im Patienten-Prüfbogen eingetragen.

Zusätzlich wurde zur Beurteilung der analgetischen Wirkung von Oxycodon und Oxycodon/Naloxon die benötigte Rescuemedikation (10 mg Oxygesic®) zur Behandlung von Schmerzspitzen ermittelt. Dazu dokumentierten die Patienten täglich den Verbrauch in ihrem Tagebuch.

4.4.3 Messung der Darmfunktion

Es ist allgemein anerkannt, dass für die Beurteilung, ob und in welchem Ausmaß eine Obstipation besteht, die Erhebung der Stuhlfrequenz und Stuhlkonsistenz nicht ausreichend ist (Sweeney, 1997). Vielmehr muss die subjektive Einschätzung durch den Patienten bei der Beurteilung mit einbezogen werden. Subjektive Parameter sind z.B. schmerzhafte Stuhlentleerung, Unvollständigkeit der Stuhlentleerung, Anstrengung bei der Darmentleerung, etc. Obwohl entsprechende subjektive Beurteilungsskalen für Obstipation in der Literatur beschrieben sind, ist jedoch keine validierte Methode verfügbar, die spezifisch die Opioid-bedingte Obstipation erfasst. Zur Messung der Darmfunktion wurde deshalb eine speziell für diese Studie konzipierte Skala eingesetzt, der Bowel Function Index (BFI). Der BFI ist eine subjektive Beurteilungsskala, die aus drei Einzelparametern besteht und mittels einer NAS (0-100) erfasst wird. Die NAS wurde gewählt, da Schmerzpatienten in der Regel mit dieser Art der Skala für die Messung der Schmerzintensität vertraut sind. Die Einzelparameter erheben die aus Patientensicht stark beeinträchtigenden Symptome:

- Anstrengung bei der Darmentleerung: „0“ bedeutet „keine“ bzw. einfache Darmentleerung“, „100“ bedeutet „große Anstrengung erforderlich bei der Darmentleerung“
- Empfinden unvollständiger Darmentleerung: „0“ bedeutet „nein/keinesfalls“, „100“ bedeutet „sehr stark/ausgeprägt“
- Beurteilung der Obstipation durch den Patienten: „0“ bedeutet „keine“, „100“ bedeutet „sehr stark/ausgeprägt“

Der BFI wurde an den Kontrollbesuchen 2 – 6 für die zurückliegenden sieben Tage im Patienten-Prüfbogen jeweils als Beurteilung durch den Patienten erfasst (Abb. 8)

Abb. 8 Bowel Function Index (BFI) wie im Patienten-Prüfbogen erhoben

Bowel Function Index (BFI)	
Please complete all items in this assessment.	
1. Ease of defecation (NAS) during the last 7 days according to patient assessment: 0 = easy / no difficulty 100 = severe difficulty	
2. Feeling of incomplete bowel evacuation (NAS) during the last 7 days according to patient assessment: 0 = not at all 100 = very strong	
3. Personal judgement of patient (NAS) regarding constipation during the last 7 days: 0 = not at all 100 = very strong	

Der BFI-Wert wurde berechnet als Mittelwert der drei Angaben für Anstrengung bei der Darmentleerung, Empfinden unvollständiger Darmentleerung und Beurteilung der Obstipation.

Als Nebenzielkriterien wurden die Parameter Stuhlkonsistenz, Stuhlfrequenz und Laxatieneinnahme täglich von den Patienten im Tagebuch dokumentiert. Zur Bewertung der Stuhlkonsistenz wurden folgende Kategorien vorgegeben: sehr hart, fest, halbfest, durchfallartig. Die Wahl des Laxans war dem Patienten freigestellt. Allerdings wurden die Patienten angewiesen, nach Randomisierung erst wieder ein Laxans einzunehmen, wenn eine Darmentleerung nicht innerhalb von drei Tagen erfolgte. So sollte verhindert werden, dass das gleichzeitige Verabreichen von Laxans und Naloxon zu einer Diarrhö führte.

4.4.4 Nebenwirkungsprofil

Die Patienten wurden zu Beginn der Behandlungsphase sowie an allen folgenden Kontrollbesuchen durch den Prüfarzt befragt, ob eine oder mehrere der folgenden Symptome/Erkrankungen (Unerwünschtes Ereignis, Adverse event, AE) vorlagen bzw. immer noch bestehen:

- Übelkeit
- Erbrechen
- Schmerzen im Abdominalbereich
- Krämpfe
- Diarrhö
- Sedierung
- Schwindel
- Kopfschmerz
- vermehrtes Schwitzen
- Unruhe
- Hautirritationen (Pruritus, Urtikaria, andere)
- weitere bisher nicht genannte Symptome/Erkrankungen

Zudem wurden Schweregrad (gering, mittel, schwer), die erforderlichen Maßnahmen zur Behandlung bzw. Beseitigung des unerwünschten Ereignisses, Verlauf, Kausalität in Bezug auf die Studienmedikation beurteilt durch den Prüfarzt (keine, unwahrscheinlich, möglich, wahrscheinlich, gesichert), Datum des ersten Auftretens und Dauer dokumentiert. Zusätzlich wurde vom Prüfarzt beurteilt, ob es sich um ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SAE) handelte oder nicht (lebensbedrohliches AE oder AE, das zum Tode führte oder AE, das zu einem Krankenhausaufenthalt oder verlängerten Krankenhausaufenthalt führte, oder AE, das zu einer bleibenden oder signifikanten Behinderung oder zu einem Geburtsschaden führte).

Zur Ermittlung von möglicherweise auftretenden Entzugssymptomen wurden zwei validierte Skalen eingesetzt: die Objective Opioid Withdrawal Scale (OOWS) und die Subjective Opioid Withdrawal Scale (SOWS) (Handelsman et al., 1987). Die SOWS wurde vom Patienten täglich während der ersten sieben Tage nach Randomisierung im Tagebuch dokumentiert, die OOWS wurde vom Prüfarzt dokumentiert, wenn Entzugssymptome der Hauptgrund für die Beendigung der Studie war.

Zu Beginn der Titrationsphase, eine Woche nach Beginn sowie am Ende der aktiven Behandlungsphase wurden Blut- sowie Urinproben für die Ermittlung von Sicherheitslabordaten genommen. Folgende Laborparameter wurden bestimmt:

- Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, rote und weiße Blutkörperchen, Differentialblutbild, Quick-Wert
- Alkalische Phosphatase, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), gamma-Glutamyl-Transferase (γ -GT), Bilirubin, Glucose, Albumin, Kreatinin, Harnsäure, Natrium, Kalium
- Standard-Urinteststreifen

Die erhobenen Daten wurden genutzt, um ein Nebenwirkungsprofil für die Kombination von Oxycodon und Naloxon im Vergleich zu Oxycodon zu erstellen.

4.5 Statistische Methoden

Alle statistischen Analysen wurden mittels SAS (Statistical Analysis System) Version 8.2 durchgeführt, bevor die Daten entblindet wurden. Die Auswertung wurde von der Mundipharma Research GmbH & Co. KG durchgeführt und für die vorliegende Arbeit zur Verfügung gestellt.

4.5.1 Studienpopulation

Vor Analyse der Daten wurden folgende Populationen definiert:

- Screening-Population: alle Patienten, die in die Screeningphase eingeschlossen wurden
- Titrations-Population: alle Patienten, die in die Titrations/Run-in Phase eingeschlossen wurden und zumindest einmalig Oxygesic® erhielten
- Safety-Population: alle Patienten, die randomisiert wurden und zumindest einmalig Studienmedikation erhielten
- Intent-to-treat-Population (ITT): alle Patienten, die randomisiert wurden zumindest einmalig eine Untersuchung zur Wirksamkeit (Schmerz und Darmfunktion) unter Naloxon bzw. Naloxon-Placebo Behandlung durchlaufen haben
- Per-Protocol-Population (PP): alle Patienten, die randomisiert wurden und die komplette Behandlungszeit ohne schwerwiegende Protokollverletzungen durchlaufen haben

Für die Per-Protocol Population wurden nur über den gesamten Untersuchungszeitraum vollständig dokumentierte Werte berücksichtigt, für die Intent-to-Treat Population wurden alle verfügbaren Werte berücksichtigt, ausser für die Berechnung der durchschnittlichen Schmerzstärke und des BFIs, bei denen die Last Observation Carried Forward Methode (LOCF) angewandt wurde.

In der vorliegenden Arbeit werden die Daten für die ITT- und die Safety-Population dargestellt. Die Ergebnisse der PP-Population spiegeln im Wesentlichen die Ergebnisse der ITT-Population wider.

4.5.2 Hauptzielparameter

Die Hauptzielparameter wurden wie nachfolgend beschrieben ausgewertet:

- Zur Beurteilung der Schmerzstärke wurde der mittlere Schmerzwert (NAS) basierend auf den NAS-Eintragungen der vergangenen sieben Tage vor dem jeweiligen Kontrollbesuch ermittelt. Die Auswertung erfolgte zum einen für die absolute Dosis Naloxon (10 mg, 20 mg, 40 mg) verglichen mit Naloxon-Placebo und für die Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen (1/1, 1.5/1, 2/1, 3/1, 4/1, 6/1, 8/1) im Vergleich zu den Oxycodon-Naloxon-Placebo Verhältnisgruppen. Für den Test auf Nicht-Unterlegenheit (einseitiger t-Test) wurde eine Differenz von 8 auf der NAS Skala von 0-100 als klinisch relevant definiert. P-Werte wurden explorativ erhoben auf einem Signifikanzniveau von $\alpha=0.05$. Der t-Test basiert auf einer ANOVA und einer ANCOVA-Analyse mit den Baseline-Werten als Kovariate. Desweiteren wurden 90%-Konfidenzintervalle für die Unterschiede in der mittleren Schmerzintensität zwischen den Behandlungsgruppen berechnet.
- Zur Beurteilung der Darmfunktion wurde der Mittelwert pro Kontrollbesuch für die drei Parameter „Anstrengung bei der Darmentleerung“, „Empfinden unvollständiger Darmentleerung“ und „Beurteilung der Obstipation durch den Patienten“ ermittelt (Bowel Function Index, BFI). Die Daten wurden dem Patienten-Prüfbogen entnommen. Die Auswertung erfolgte zum einen für die absolute Dosis Naloxon (10 mg, 20 mg, 40 mg) verglichen mit Naloxon-Placebo und für die Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen (1/1, 1.5/1, 2/1, 3/1, 4/1, 6/1, 8/1) im Vergleich zu den Oxycodon-Naloxon-Placebo Verhältnisgruppen. Es wurde ein t-Test auf Unterschied für die absolute Naloxon-Dosisgruppe versus Naloxon Placebo an den Kontrollbesuchen V4 und V5 durchgeführt. Die p-Werte wurden explorativ erhoben auf einem Signifikanzniveau von $\alpha=0.05$. Desweiteren wurden 90%-Konfidenzintervalle für die Unterschiede in der mittleren Darmfunktion zwischen den Behandlungsgruppen berechnet.

Zusätzlich wurde eine Response Surface Analyse (quadratisches Regressionsmodell) durchgeführt mit den Werten zum Kontrollzeitpunkt V5 (nach vier Wochen Behandlung mit Naloxon), wobei die Ausgangswerte (beurteilt über sieben Tage vor Randomisierung) als Kovariate und die Oxycodondosis sowie die Naloxondosis als Faktoren berücksichtigt wurden.

4.5.3 Nebenzielgrößen

Die Nebenzielparameter wurden wie folgt ausgewertet:

Zur Messung der analgetischen Wirksamkeit:

- Tägliche Schmerzstärke (Mittelwert des morgens und abends im Patienten-Tagebuch dokumentierten NAS-Wertes)
- Zahl der Patienten mit Einnahme von Rescuemedikation über den gesamten Behandlungszeitraum für die verschiedenen Naloxon-Dosisgruppen, bezogen auf die Oxycodondosis für die einzelnen Naloxon-Dosisgruppen und zusammengefasst für die Oxycodondosis
- Ausgewertet wurde an Kontrollbesuch V3 (bei Randomisierung), V4, V5 und V6 die durchschnittlich eingenommene Menge Rescuemedikation in mg bezogen auf die vorangegangenen sieben Tage wie im Tagebuch dokumentiert.

Zur Messung der Darmfunktion:

- Laxantienverbrauch:
 - Anzahl der Tage mit Laxantieneinnahme als Mittelwert (jeweils die letzten sieben Tage vor Kontrollbesuch) bezogen auf die Naloxon-Dosisgruppen und die Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen

- Stuhlfrequenz
 - Mittlere Stuhlfrequenz pro Tag als Mittelwert der letzten sieben Tage vor dem jeweiligen Kontrollbesuch für die gesamte Erhaltungsphase

- Stuhlkonsistenz
 - Median der Eintragungen im Patienten Tagebuch für die gesamte Erhaltungsphase
 - Prozent der Patienten mit durchfallartigen Stühlen bezogen auf die Naloxon-Dosisgruppen und die Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen

- Nebenwirkungsprofil
 - Zahl der AEs bezogen auf die Naloxon-Dosisgruppen, die Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen und die Oxycodondosis
 - Zahl der SAEs bezogen auf die Naloxon-Dosisgruppen und die Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen
 - Zahl der AEs klassifiziert nach Organklassen
 - Zahl der Patienten, die wegen Auftretens einer Nebenwirkung die Studie abbrechen
 - Sicherheitslaborwerte
 - SOWS Während der Studie wurden zwei Skalen zur Erhebung von Entzugssymptomen eingesetzt: Objective Opioid Withdrawal Scale (OOWS) und Subjective Opioid Withdrawal Scale (SOWS). Die SOWS-Daten wurden in den ersten sieben Tagen der Erhaltungsphase vom Patienten im Tagebuch dokumentiert (Beispiel siehe Anhang Tab. A9). Die SOWS erfasst 16 Symptome sowie den jeweiligen Schweregrad von 0-4; daraus ergibt sich ein Score von 0-64. Für jeden Patienten wurde ein Gesamtscore aus der Summe der Einzelscores (für die einzelnen Symptome) gebildet. Zur Analyse der SOWS Daten wurde ein quadratisches Regressionsmodell eingesetzt mit den Faktoren Oxycodon, Naloxon und dem Quadrat aus beiden als Interaktionsgröße.

Prinzipiell wurde untersucht, ob die Kombination mit Naloxon zu einer im Vergleich zur Monotherapie mit Oxycodon besseren Darmfunktion (Test auf Unterschied) ohne klinisch relevanten Unterschied in der Analgesie (Test auf Nicht-Unterlegenheit) führt.

Die Studie wurde als explorative Studie durchgeführt, die Definition von Null- und Alternativhypothese sowie die Festlegung einer Korrekturmethode für multiples Testen waren nicht erforderlich.

P-Werte wurden explorativ auf einem α -Niveau von 0.05 (einseitig für den Test auf Nicht-Unterlegenheit bezüglich Schmerzstärke und zweiseitig für den Test auf Unterschied bezüglich Darmfunktion) für die Hauptzielkriterien Schmerzstärke und Darmfunktion ermittelt.

5. ERGEBNISSE

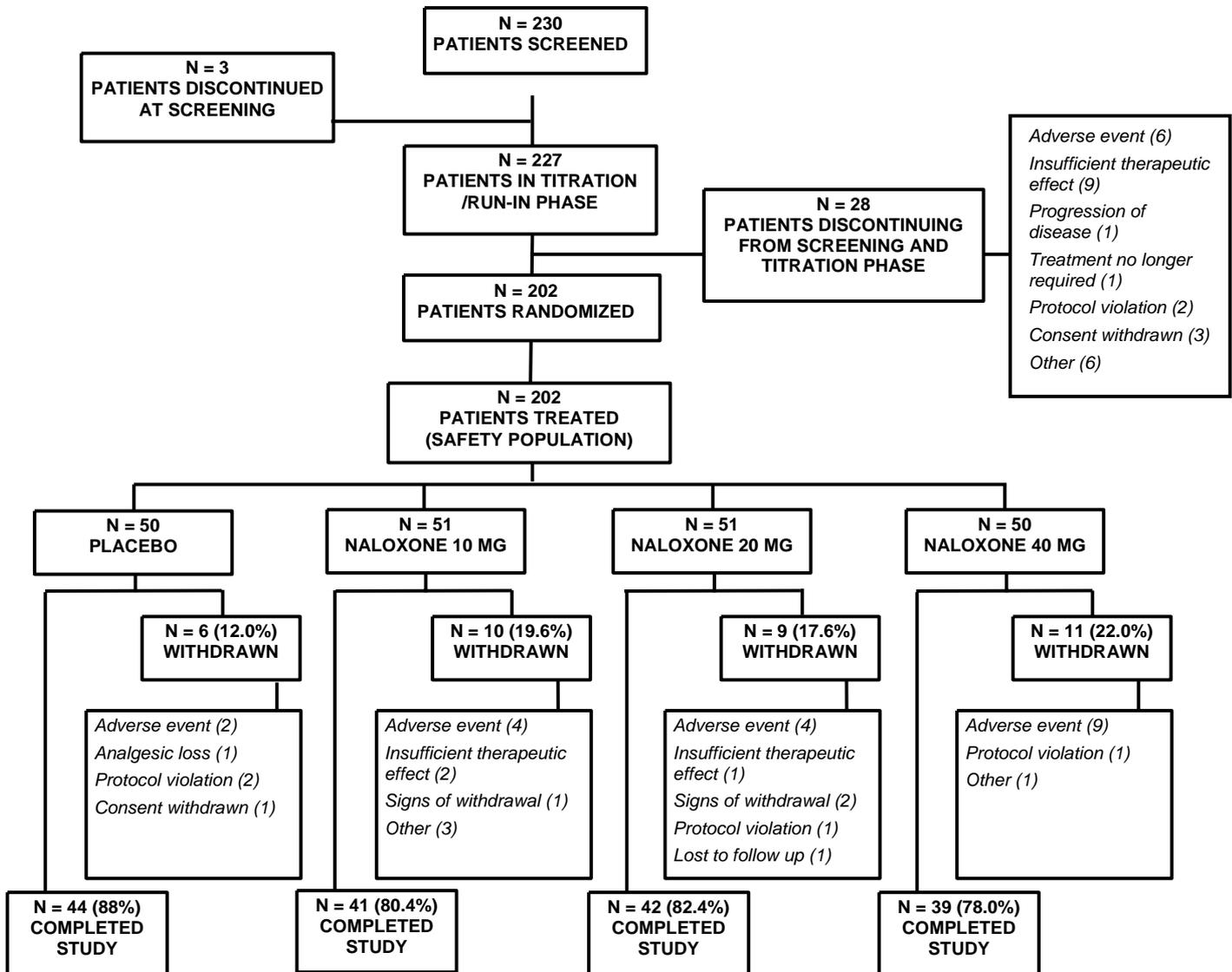
5.1 Beschreibung der Studienpopulation

Insgesamt wurden 230 Patienten auf Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Abbildung 9 stellt die Patientenzahlen in den einzelnen Studienphasen einschließlich Abbruchrate sowie die Zuordnung zu den einzelnen Naloxon-Dosisgruppen dar.

28 Patienten beendeten die Studie vor Randomisierung zu einer der vier Naloxon-Dosisgruppen, davon gaben neun Patienten unzureichende analgetische Wirksamkeit von Oxycodon, sechs Patienten unerwünschte Ereignisse und 13 Patienten andere Gründe während der Titrations-/Run-in Phase als Abbruchgrund an.

202 Patienten wurden randomisiert und erhielten die Studienmedikation. Davon brachen 36 Patienten die Behandlung und Teilnahme an der Studie vorzeitig ab. Gründe hierfür waren vergleichbar in allen Dosisgruppen und hauptsächlich auf das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses zurückzuführen, wobei gastrointestinale Störungen am häufigsten als Symptom genannt wurden. Es konnte eine Tendenz zu einer höheren Dropout-Rate mit steigender Naloxondosis festgestellt werden (siehe auch Abb. 33).

Abb. 9 Zahl der Patienten in den einzelnen Studienphasen



Alle Patienten, die randomisiert wurden, erhielten die Studienmedikation und wurden bezüglich Verträglichkeit ausgewertet (Safety-Population). In die Intent-to-treat-Population wurden 196 Patienten aufgenommen – bei fünf Patienten lagen keinerlei Daten nach Randomisierung vor, ein Patient erhielt die Medikation von zwei unterschiedlichen Gruppen. Insgesamt 99 Patienten durchliefen alle Studienphasen ohne gravierende Protokollverletzungen und wurden als Per-Protocol-Population definiert (Tab. 6).

Tab. 6 Zahl der Patienten in den einzelnen Populationen

Population	Absolute Naloxondosis				Total
	Naloxon Placebo	Naloxon 10 mg	Naloxon 20 mg	Naloxon 40 mg	
Screened					230
Titration					227
Randomisiert	50 (100%)	51 (100%)	51 (100%)	50 (100%)	202 (100%)
Safety	50 (100%)	51 (100%)	51 (100%)	50 (100%)	202 (100%)
ITT	50 (100%)	49 (96.1%)	49 (96.1%)	48 (96.1%)	196 (97.0%)
Per protocol	29 (58.0%)	26 (51.0%)	22 (43.1%)	22 (44.0%)	99 (49.0%)

Da die Patienten randomisiert den absoluten Naloxon-Dosierungen, aber nicht den Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen zugeordnet wurden, wiesen diese bezüglich der Patientenzahl eine Imbalanz auf.

Tabelle 7 zeigt die demographischen Daten wie auch die Schmerz verursachende Grunderkrankung der eingeschlossenen Patienten bezogen auf die absoluten Naloxon-Dosierungen. In Tabelle A2 (Anhang) sind zudem die demographischen Daten für die einzelnen Oxycodon-Naloxon-Dosisgruppen dargestellt. Es wurden keine wesentlichen Unterschiede in den demographischen Daten festgestellt.

In die Studie eingeschlossene Patienten wurden mit WHO Stufe II und WHO Stufe III Analgetika vorbehandelt, wie z.B. Tramadol, Tilidin/Naloxon, Morphin. Am häufigsten wurden jedoch Patienten rekrutiert, die bereits mit Oxycodon therapiert wurden.

Zusätzlich zur Studienmedikation wurden am häufigsten Laxantien (191 Patienten), Psychoanaleptika (87 Patienten), andere analgetische Substanzen (85 Patienten), und nicht-steroidale antirheumatische Präparate (65 Patienten) eingenommen. 56 Patienten nahmen nicht erlaubte Medikamente ein und wurden deshalb der Safety- und der ITT-Population, nicht aber der Per-Protocol Population zugerechnet. Die Verteilung war über alle Dosisgruppen gleich (siehe auch Tab. A3 im Anhang).

Tab. 7 Demographische Daten und Schmerz verursachende Grunderkrankung bezogen auf die Naloxon-Dosisgruppen

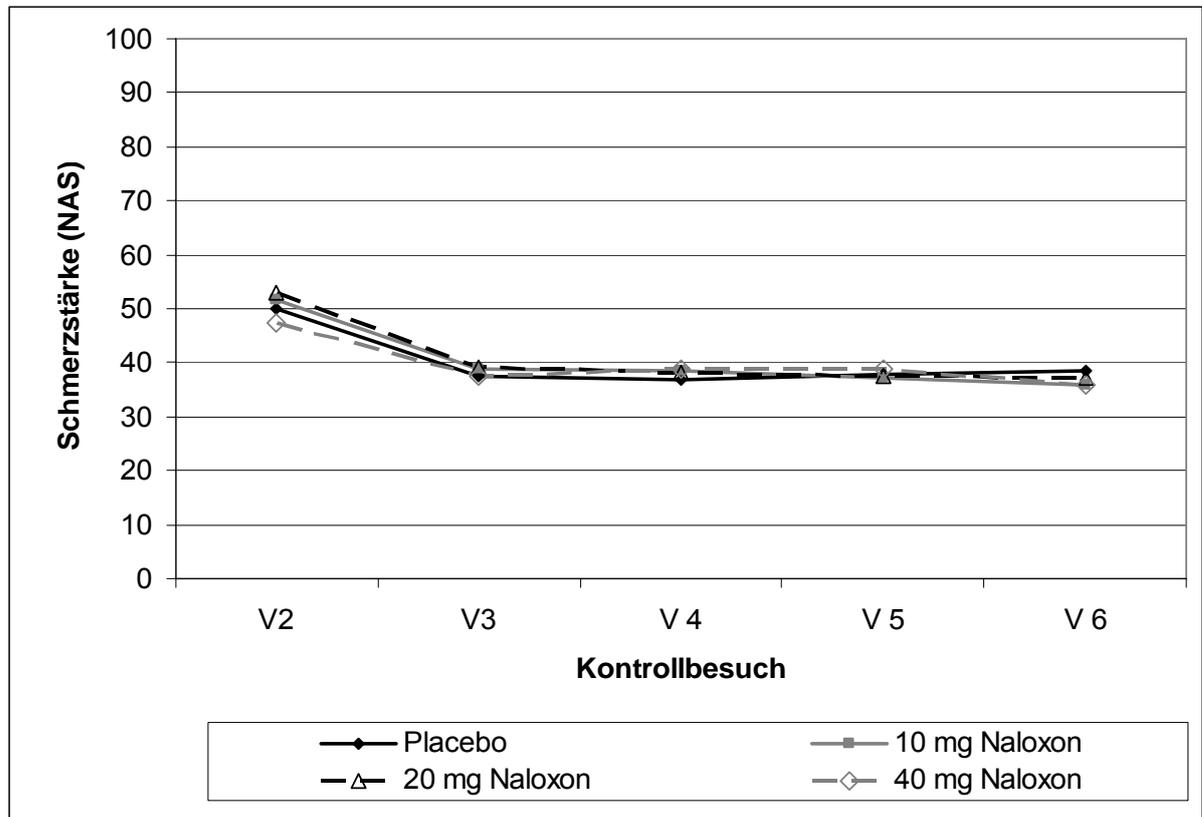
Charakteristika	Absolute Naloxondosis				
	Placebo (n =50)	Naloxon 10 mg (n = 51)	Naloxon 20 mg (n = 51)	Naloxon 40 mg (n = 50)	Gesamt (n = 202)
Geschlecht – n (%)					
Männlich	19 (38.0)	18 (35.3)	17 (33.3)	21 (42.0)	75 (37.1)
Weiblich	31 (62.0)	33 (64.7)	34 (66.7)	29 (58.0)	127 (62.9)
Mittleres Alter (Jahre)	53.8	58.4	56.0	57.0	56.3
Ethnische Zugehörigkeit - Kaukasier (%)	50 (100)	51 (100)	51 (100)	50 (100)	202 (100)
Größe					
- Mittelwert (cm)	168.7	169.6	169,4	169.0	169.2
- SD	8.29	8.00	7.97	9.12	8.30
Gewicht					
- Mittelwert (kg)	75.88	77.65	81.76	80.14	78.87
- SD	13.43	14.47	13.92	18.11	15.14
Schmerz verursachend – n (%)					
<i>Nicht-maligne</i>					
Rückenschmerz	11 (22.0)	16 (31.4)	14 (27.5)	8 (16.0)	49 (24.3)
Fibromyalgie	3 (6.0)	5 (9.8)	2 (3.9)	5 (10.0)	15 (7.4)
Bandscheiben Beschwerden	6 (12.0)	3 (5.9)	2 (3.9)	3 (6.0)	14 (6.9)
Schmerzen im HW-Bereich	2 (4.0)	2 (3.9)	3 (5.9)	1 (2.0)	8 (4.0)
Neuropathische Schmerzen	2 (4.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	3 (6.0)	7 (3.5)
Schmerzen ohne genaue Angabe	3 (6.0)	3 (5.9)	2 (3.9)	3 (6.0)	11 (5.4)
Postoperative Komplikationen	11 (22.0)	6 (11.8)	5 (9.8)	9 (18.0)	31 (15.3)
Ischiasschmerz	0 (0.0)	2 (3.9)	4 (7.8)	2 (4.0)	8 (4.0)
Spinalstenose	1 (2.0)	4 (7.8)	4 (7.8)	2 (4.0)	11 (5.4)
<i>Maligne</i>					
Patienten mit Krebschmerzen	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (4.0)	5 (2.5)
Mittlere Dauer der Schmerzen (Monate)	149.3	113.1	154.7	136.7	138.6

5.2 Analgetische Wirksamkeit

5.2.1 Hauptzielkriterium zur Messung der analgetischen Wirksamkeit

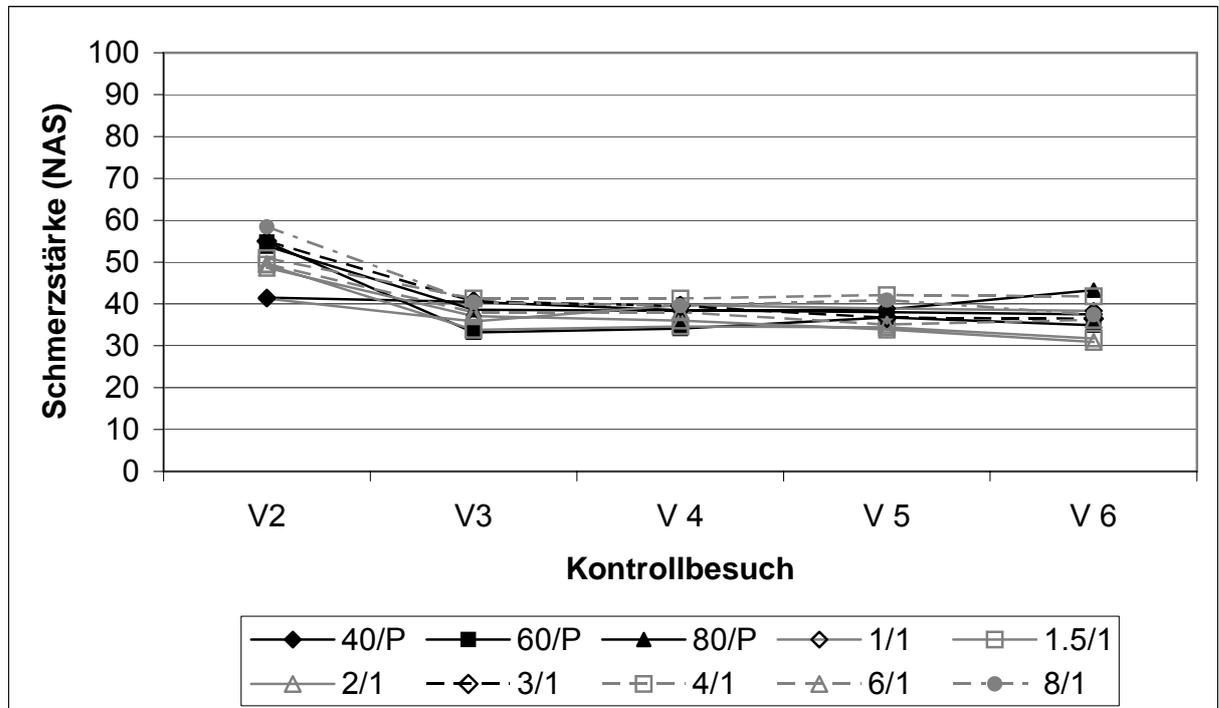
Wie bereits im Abschnitt statistische Methoden dargestellt, wurde als Hauptzielkriterium zur Überprüfung der analgetischen Wirksamkeit die mittlere Schmerzstärke (NAS) ermittelt. Abbildung 10 zeigt die Mittelwerte für die Naloxon-Dosisgruppen über den gesamten Beobachtungszeitraum. Der NAS Ausgangswert wurde ermittelt basierend auf der Patienten-Einschätzung für die letzten sieben Tage vor Kontrollbesuch V2 wie dokumentiert im Patienten-Prüfbogen. Der NAS-Wert zu den anderen Zeitpunkten wurde ermittelt basierend auf den Eintragungen in den Patienten-Tagebüchern für die letzten sieben Tage vor den jeweiligen Kontrollbesuchen.

Abb. 10 Mittlere Schmerzstärke (NAS) an den einzelnen Kontrollbesuchen bezogen auf die Naloxon-Dosisgruppen



Die NAS-Mittelwerte zeigen bezogen auf die absoluten Tagesdosen Naloxon (Placebo, 10 mg, 20 mg, 40 mg) keine signifikanten Unterschiede. Sie liegen im Mittel zwischen 38,3 (± 18.49) bis 38,8 (± 16.59) für die Naloxon-Verumgruppen und bei 36,9 (± 15.74) für Placebo während der letzten sieben Tage vor Kontrollbesuch V4 (eine Woche nach Randomisierung). Für die letzten sieben Tage vor Kontrollbesuch V5 (4 Wochen nach Randomisierung) wurden mittlere NAS-Werte von 37,2 (± 17.24) bis 38,7 (± 17.5) für die Naloxon-Verumgruppen und 37,8 (± 18.22) für Placebo ermittelt.

Abb. 11 Mittlere Schmerzstärke (NAS) an den einzelnen Kontrollbesuchen bezogen auf die Oxycodon-Naloxon-Verhältnisgruppen



Auch bezogen auf die verschiedenen Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen konnten keine relevanten Unterschiede in der mittleren NAS-Schmerzintensität nach Randomisierung bis zum Ende der Erhaltungsphase festgestellt werden (Abb. 11). Sie lagen zwischen 33.2 (± 12.92) und 41.3 (± 19.68) für alle Verhältnisgruppen bei Randomisierung, zwischen 34.1 (± 12.25) und 41.3 (± 20.86) an Kontrollbesuch V4, und bei 33.9 (± 17.71) bis 42.1 (± 22.48) an Kontrollbesuch V5 am Ende der Erhaltungsphase. Zudem ist zu erkennen, dass sich die NAS-Werte auch durch Umstellung von Oxycodon/Naloxon auf Oxycodon (Ende der Erhaltungsphase bis Ende Follow-up Phase) nicht signifikant verändern.

Abb. 12 Mittlere Schmerzstärke (NAS) – Änderungen vom Ausgangswert an den einzelnen Kontrollbesuchen bezogen auf die Naloxon-Dosisgruppen

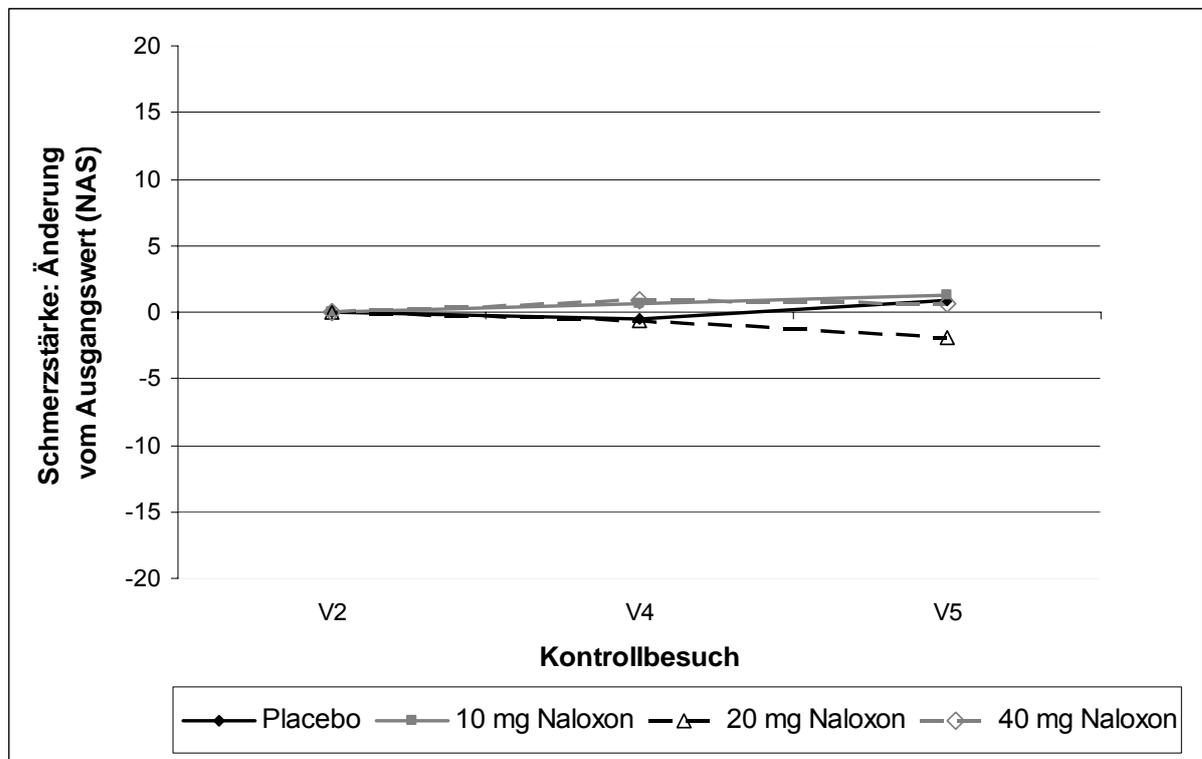


Abbildung 12 zeigt die Änderung der mittleren Schmerzstärke bezogen auf die Ausgangswerte. Auch bei dieser Darstellung der Daten wird deutlich, dass kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen besteht.

Der t-Test auf Nicht-Unterlegenheit zeigt ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Naloxon-Verumgruppen und der Naloxon-Placebogruppe. Dies gilt sowohl für die ANOVA als auch die ANCOVA Analyse, bei der die Ausgangswerte als Kovariate einbezogen wurden. Ein Unterschied von 8 auf der NAS von 0-100 wurde bei der Berechnung der p-Werte als klinisch relevant angenommen (Tab. 8 und Tab. 9).

**Tab. 8 Mittlere Schmerzintensität – Test auf Nicht-Unterlegenheit;
Naloxondosis versus Placebo – Nicht adjustiert auf Ausgangswerte**

	Absolute Naloxondosis		
	Naloxon 10 mg versus Placebo	Naloxon 20 mg versus Placebo	Naloxon 40 mg versus Placebo
Basierend auf der mittleren Schmerzintensität während der letzten sieben Tage an V4			
N in der Testgruppe	47	47	43
N in der Placebogruppe	48	48	48
Differenz der Mittelwerte	1.7	1.4	1.9
90% Konfidenzintervall	(-3.8, 7.2)	(-4.4, 7.3)	(-3.8, 7.5)
P-Wert	0.031	0.032	0.037
Basierend auf der mittleren Schmerzintensität während der letzten sieben Tage an V5			
N in der Testgruppe	42	43	41
N in der Placebogruppe	46	46	46
Differenz der Mittelwerte	-0.5	-0.3	0.9
90% Konfidenzintervall	(-6.9, 5.8)	(-7.1, 6.5)	(-5.4, 7.3)
P-Wert	0.013	0.023	0.033

Tab. 9 Mittlere Schmerzintensität – Test auf Nicht-Unterlegenheit; Naloxondosis versus Placebo – Adjustiert auf Ausgangswerte

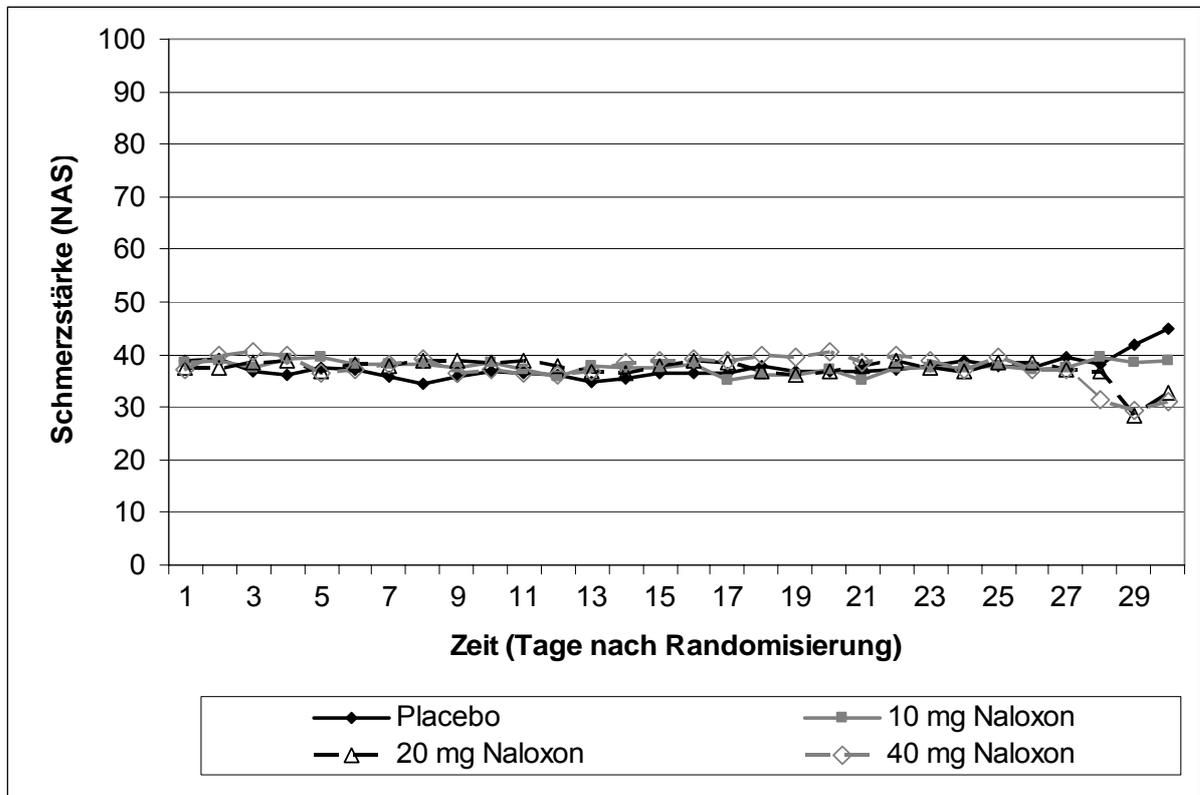
	Absolute Naloxondosis		
	Naloxon 10 mg versus Placebo	Naloxon 20 mg versus Placebo	Naloxon 40 mg versus Placebo
Basierend auf der mittleren Schmerzintensität während der letzten sieben Tage an V5			
N in der Testgruppe	42	43	41
N in der Placebogruppe	46	46	46
Differenz der Mittelwerte	0.2	-2.4	-0.1
90% Konfidenzintervall	(-3.8,4.3)	(-6.5, 1.6)	(-4.2, 3.9)
P-Wert	0.001	<0.001	<0.001

5.2.2 Nebenzielkriterien zur Messung der analgetischen Wirksamkeit

Die tägliche Schmerzstärke wurde ermittelt als Mittelwert der morgens und abends im Patiententagebuch dokumentierten NAS-Werte. Obwohl insgesamt 123 Patienten bereits Analgetika einnahmen, konnte über die Titration (Zeitraum von V2 bis zur Randomisierung an V3) mit Oxycodon eine deutliche Verringerung der Schmerzstärke erreicht werden: von NAS-Mittelwert 51.2 (\pm 19.68) als Ausgangswert an Kontrollbesuch V2 auf NAS-Mittelwert 39.2 (\pm 17.23) am Ende der Titrationphase, wobei nur diejenigen Patienten berücksichtigt wurden, die auch tatsächlich randomisiert wurden.

Auch während der Erhaltungsphase zeigen die Mittelwerte der täglich im Patiententagebuch dokumentierten Schmerzintensität keine Unterschiede zwischen den Naloxon-Dosisgruppen (Abb. 13). Die größere Streuung an Tag 29 und 30 ist auf die geringe Fallzahl an diesen Tagen zurückzuführen – die meisten Patienten hatten die Erhaltungsphase an Tag 28 beendet.

Abb. 13 Verlauf der täglichen Schmerzstärke während der gesamten Erhaltungsphase



Während der Erhaltungsphase und der Follow-up Phase war retardiertes Oxycodon 10 mg als Rescuemedikation erlaubt, allerdings nicht häufiger als fünfmal pro Woche. Abbildung 14 zeigt die Zahl der Patienten mit Einnahme von Rescuemedikation bezogen auf die verschiedenen Naloxon-Dosisgruppen über den gesamten Behandlungszeitraum. Eine Korrelation mit der Naloxondosis ist nicht festzustellen.

Stellt man die Zahl der Patienten mit Rescuemedikation pro Oxycodon-Dosisgruppe den Naloxon-Dosierungen gegenüber, zeigt sich ein Trend zu einer geringfügig höheren Zahl von Patienten mit Rescuemedikation in den höheren Oxycodon-Dosisgruppen, unabhängig von der gleichzeitig verabreichten Naloxondosis (Abb. 15).

Besonders deutlich wird dies, wenn die Einzeldaten für die Naloxondosierungen pro Oxycodondosis zusammengefasst werden (Abb. 16). Allerdings ist ein erhöhter Bedarf an Rescuemedikation mit steigender Oxycodondosis auch zu erwarten.

Abb. 14 Zahl der Patienten mit Einnahme von Rescuemedikation an den einzelnen Kontrollbesuchen bezogen auf die Naloxon-Dosisgruppen

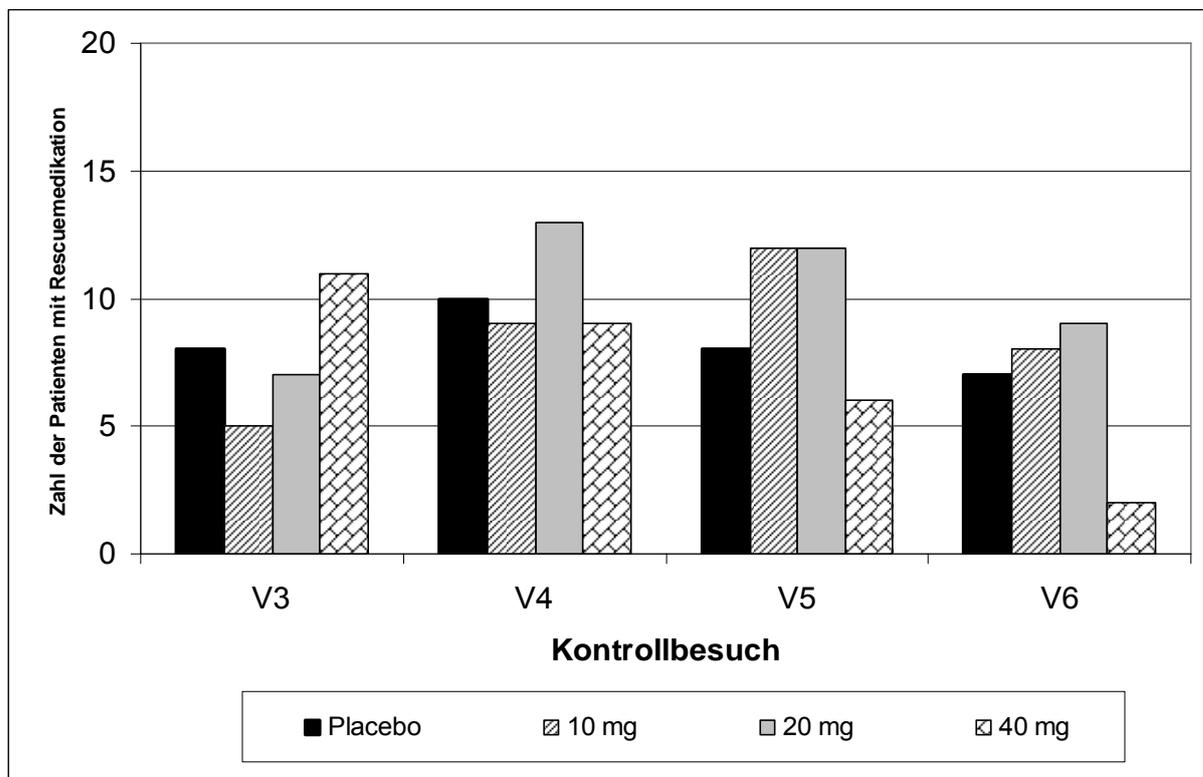


Abb. 15 Zahl der Patienten mit Einnahme von Rescuemedikation während der gesamten Erhaltungsphase bezogen auf die Oxycodondosis für die Naloxon-Dosisgruppen

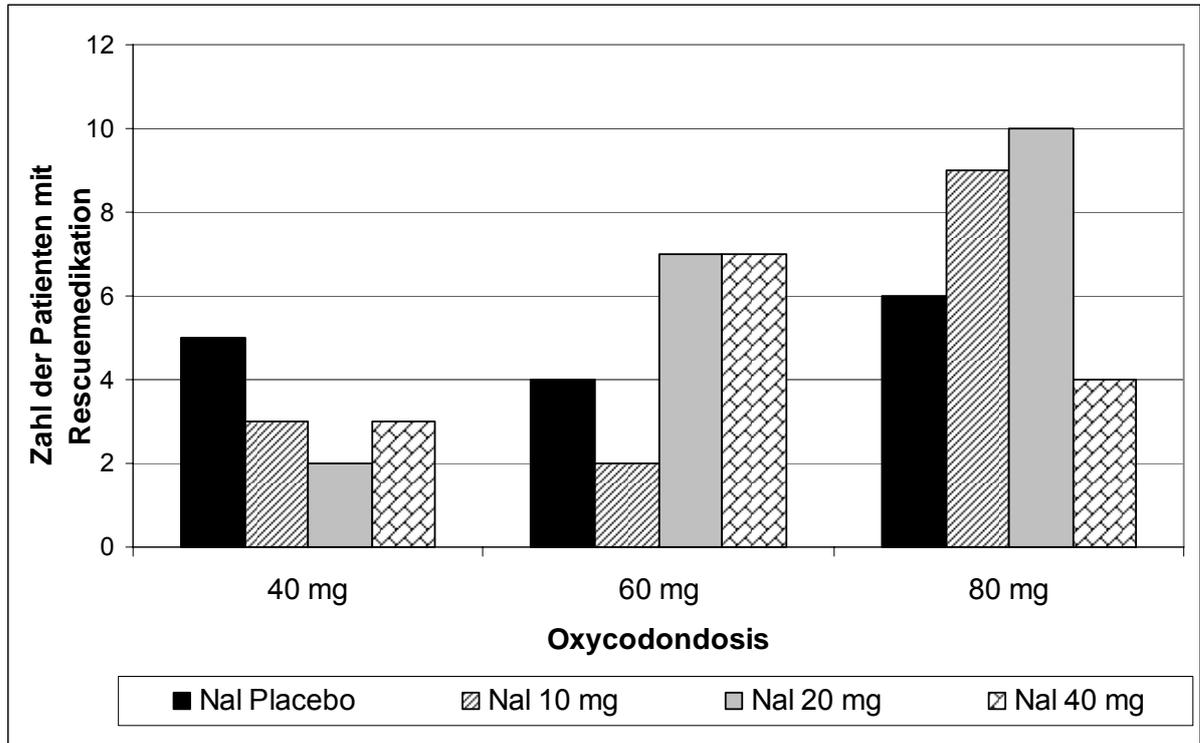
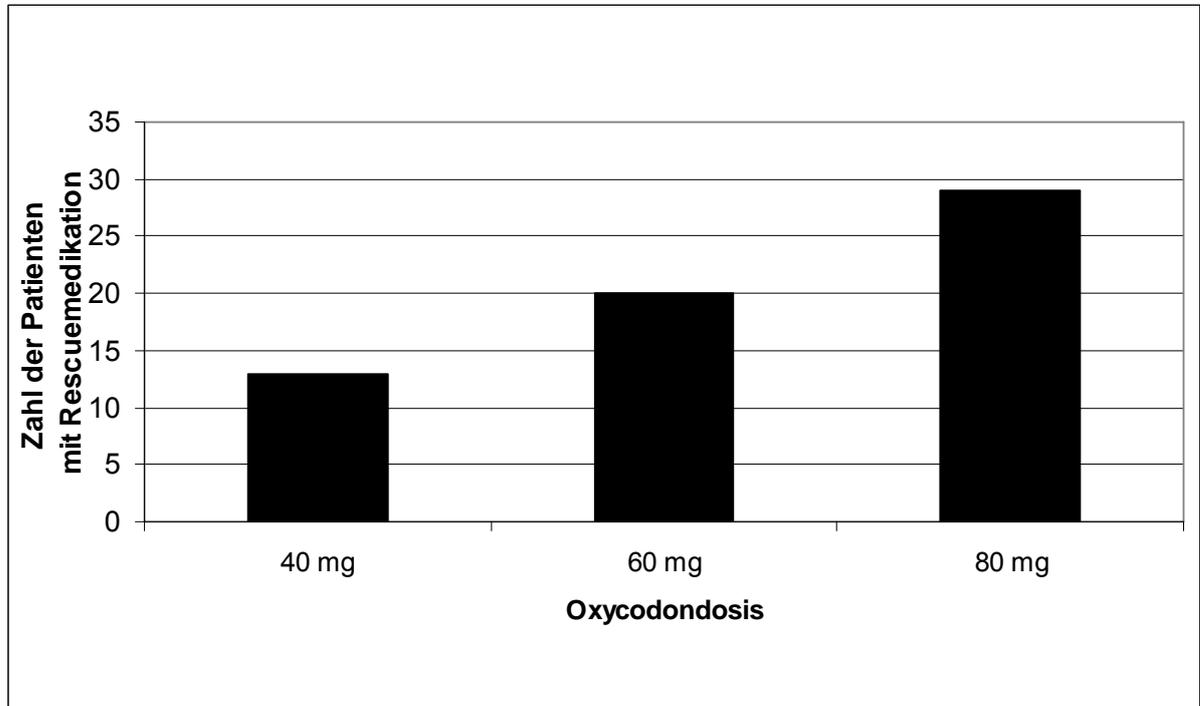


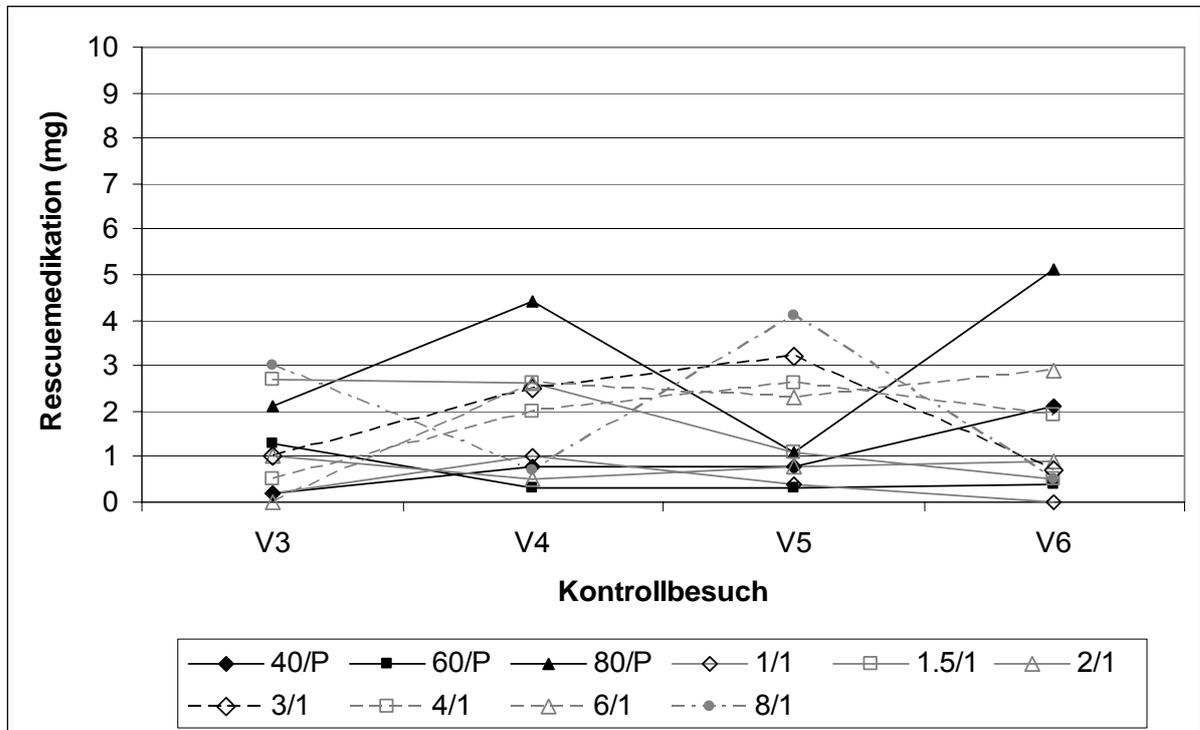
Abb. 16 Zahl der Patienten mit Einnahme von Rescuemedikation während der gesamten Erhaltungsphase bezogen auf die Oxycodondosis



Die Einnahme von Rescuemedikation in mg war in allen Gruppen sehr gering: im Mittel lag sie bei 0.7 mg (± 2.10), 2.5 mg (± 7.76), 2.8 mg (± 5.71) und 0.8 mg (± 1.95) für Placebo, 10 mg Naloxon, 20 mg Naloxon und 40 mg Naloxon für die letzten sieben Tage vor Ende der Erhaltungsphase.

Abbildung 17 stellt die mittlere eingenommene Rescuemedikation in mg bezogen auf die einzelnen Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen dar. Es ist kein Trend zu einer höheren Rescuedosis in Abhängigkeit vom Oxycodon-Naloxon Verhältnis festzustellen. Auch nach Umstellung von Oxycodon auf Oxycodon-Naloxon bzw. Oxycodon-Naloxon Placebo (von V2 auf V3) ist kein Anstieg der Rescueeinnahme zu beobachten (siehe auch Tabelle A4 im Anhang).

Abb. 17 Mittlere eingenommene Rescuemedikation (mg) an den einzelnen Kontrollbesuchen bezogen auf die verschiedenen Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen



Abschließend kann festgestellt werden, dass die erhobenen Daten zur Schmerzstärke keine Hinweise geben, die auf eine Beeinflussung der analgetischen Wirksamkeit von Oxycodon durch die Substanz Naloxon hindeuten. Dies trifft auf die Daten zu den absoluten Naloxon-Dosisgruppen wie auch die Daten zu den verschiedenen Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen zu.

5.3 Verbesserung der Darmfunktion

5.3.1 Hauptzielkriterium zur Messung der Darmfunktion

Zur Messung der Darmfunktion wurde der Bowel Function Index (BFI) an den Kontrollbesuchen V2 – V6 für die zurückliegenden sieben Tage im Patienten-Prüfbogen jeweils als Beurteilung durch den Patienten mittels einer numerischen Analogskala von 0 bis 100 erfasst. Der BFI bildet den Mittelwert aus den drei Einzelparametern

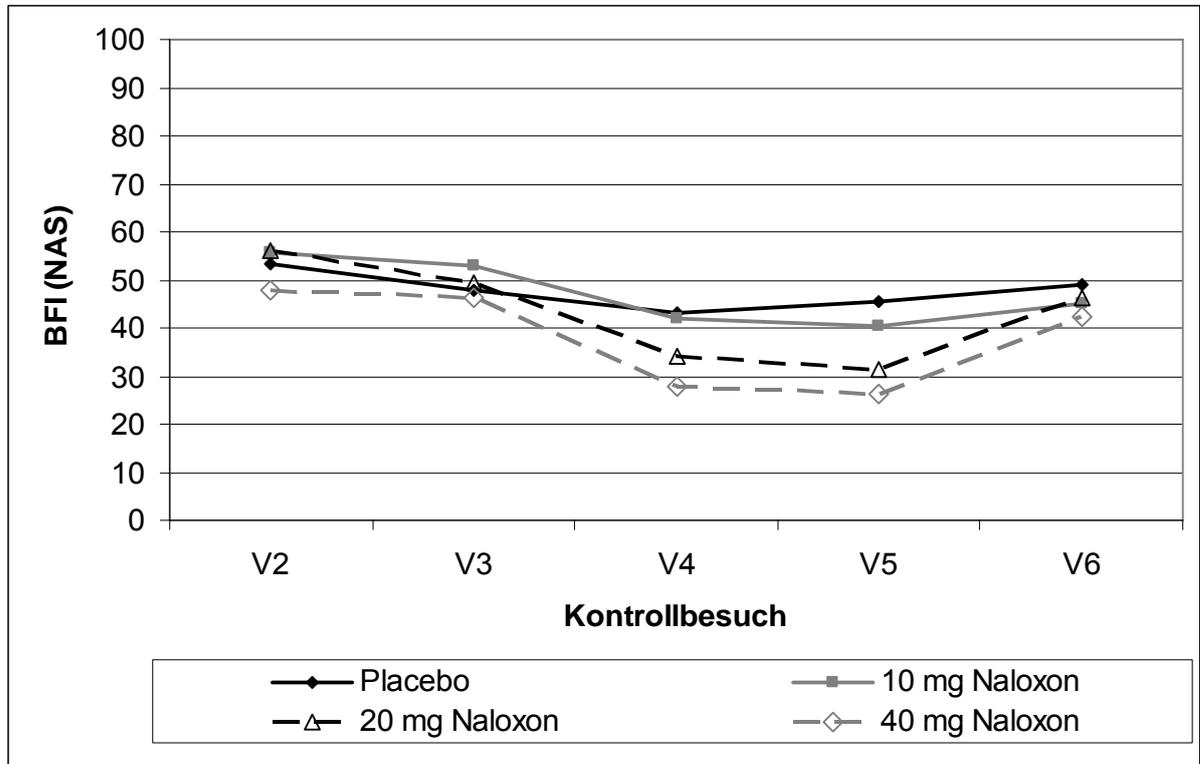
- Anstrengung bei der Darmentleerung
- Empfinden unvollständiger Darmentleerung
- Beurteilung der Obstipation durch den Patienten

wobei niedrige Werte eine gute Darmfunktion und hohe Werte eine schlechte Darmfunktion bedeuten.

Nachfolgende Abbildung (Abb. 18) zeigt, dass bereits an Kontrollbesuch V4 (nach einer Woche Behandlung mit Naloxon oder Naloxon Placebo) eine deutliche Naloxondosis abhängige Verringerung der mittleren BFI-Werte ermittelt wurde: 43.3 (\pm 26.41) für Naloxon Placebo und 42.1 (\pm 25.53), 34.2 (\pm 30.04), 27,9 (\pm 22.68) jeweils für 10 mg, 20 mg and 40 mg Naloxon.

Am Ende der Erhaltungsphase wurden für Naloxon Placebo ein mittlerer BFI von 45.4 (\pm 22.28) und ein mittlerer BFI von 40.3 (\pm 23.09), 31.3 (\pm 25.82), 26.1 (\pm 25.08) jeweils für 10 mg, 20 mg und 40 mg Naloxon gemessen. Der Unterschied in der 20 mg und 40 mg Naloxon Dosisgruppe gegenüber Placebo war statistisch signifikant ($p < 0.05$) (Tab. 9).

Abb. 18 Mittlerer BFI an den einzelnen Kontrollbesuchen bezogen auf die Naloxon-Dosisgruppen



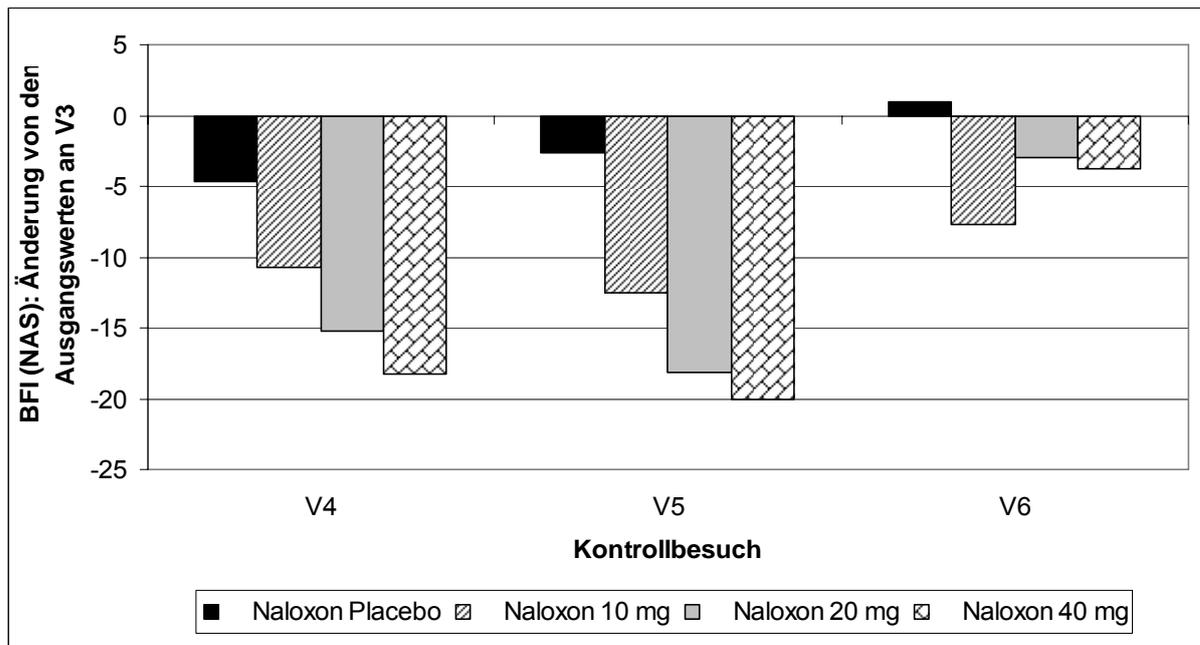
Nach Beendigung der Erhaltungsphase und zweiwöchiger Behandlung mit ausschließlich Oxycodon in der Follow-up Phase konnte wiederum eine Verschlechterung der mittleren BFI-Werte auf 49.0 (\pm 25.01), 45.1 (\pm 23.72), 46.4 (\pm 26.98) und 42.4 (\pm 23.19) jeweils für Naloxon Placebo, 10 mg, 20 mg and 40 mg Naloxon festgestellt werden.

Tab. 10 Mittlerer BFI-Wert – Test auf Unterschied; Naloxondosis versus Placebo

	Absolute Naloxondosis		
	Naloxon 10 mg versus Placebo	Naloxon 20 mg versus Placebo	Naloxon 40 mg versus Placebo
Basierend auf dem mittleren BFI-Wert während der letzten sieben Tage an V4			
N in der Testgruppe	47	47	42
N in der Placebogruppe	48	48	48
Differenz der Mittelwerte	-1.2	-9.0	-15.4
90% Konfidenzintervall	(-11.8; 9.4)	(-20.6; 2.5)	(-25.8; -5.0)
P-Wert	0.827	0.122	0.004
Basierend auf dem mittleren BFI-Wert während der letzten 7 Tage an V5			
N in der Testgruppe	41	42	40
N in der Placebogruppe	45	45	45
Differenz der Mittelwerte	-5,1	-14.1	-19.3
90% Konfidenzintervall	(-14.9; 4.6)	(-24.4; -3.8)	(-29.5; -9.1)
P-Wert	0.296	0.014	<0.001

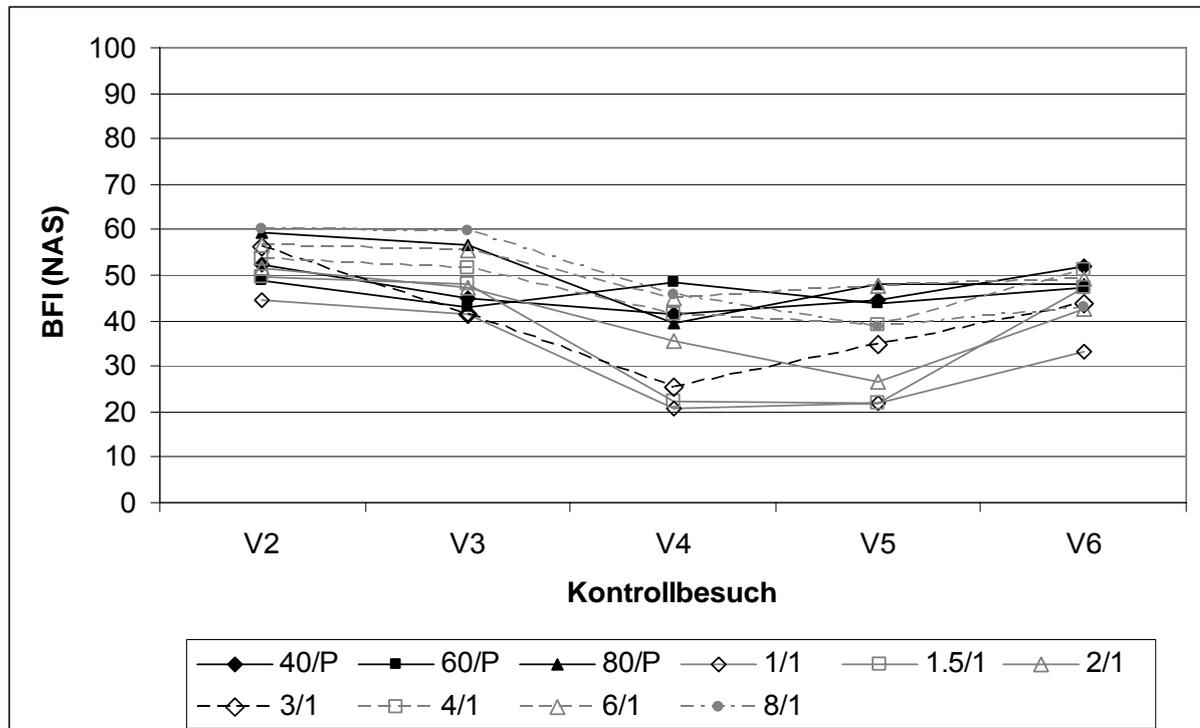
Zur Adjustierung auf die unterschiedlichen Ausgangswerte zum Zeitpunkt der Randomisierung werden in Abbildung 19 die Änderungen vom Ausgangswert an Kontrollbesuch V3 (Randomisierung) für die Kontrollbesuche V4, V5 und V6 dargestellt. Hier wird der Verlauf der mittleren BFI-Werte besonders deutlich – Verbesserung mit steigender Naloxondosis während der Erhaltungsphase und Verschlechterung nach Absetzen der Behandlung mit Naloxon.

Abb. 19 Einfluss der Naloxondosis auf die Änderung des mittleren BFI-Wertes: Änderungen von den Ausgangswerten an V3 (Randomisierung) dargestellt für die einzelnen Kontrollbesuche bezogen auf die Naloxon-Dosisgruppen



Zum Ende der Erhaltungsphase (Kontrollbesuch V5) war der mittlere BFI am niedrigsten in den 1/1, 1.5/1 und 2/1 Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen mit Werten von 21.9 (\pm 22.25), 21.8 (\pm 21.35) und 26.7 (\pm 23.98). Die BFI-Werte verschlechterten sich mit Abnahme der Naloxondosis bzw. höherem Verhältnis von Oxycodon zu Naloxon. Dieser Trend konnte bereits nach einer Woche Behandlung mit Naloxon (Kontrollbesuch V4) festgestellt werden (Abb. 20).

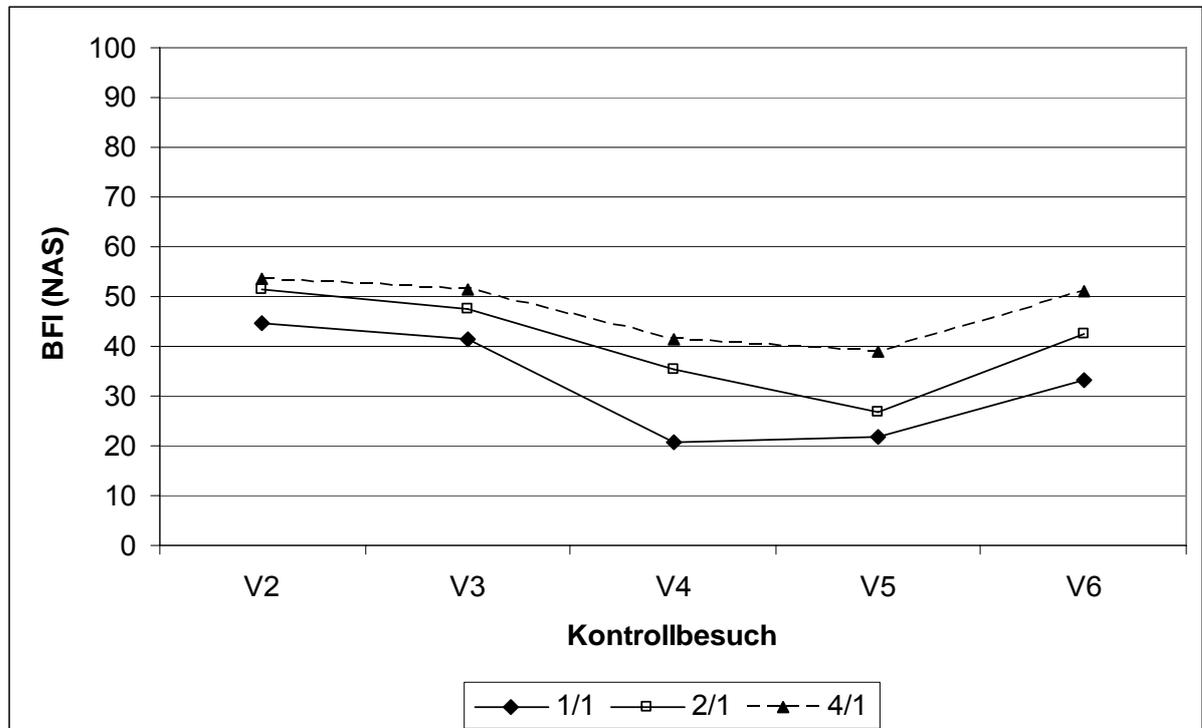
Abb. 20 Mittlere BFI-Werte an den einzelnen Kontrollbesuchen bezogen auf die verschiedenen Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen



Der Einfluss des Oxycodon-Naloxon Verhältnisses wird besonders deutlich in Abbildung 21, in der nur der Verlauf der mittleren BFI-Werte für die Verhältnisse 1/1, 2/1 und 4/1 dargestellt wird.

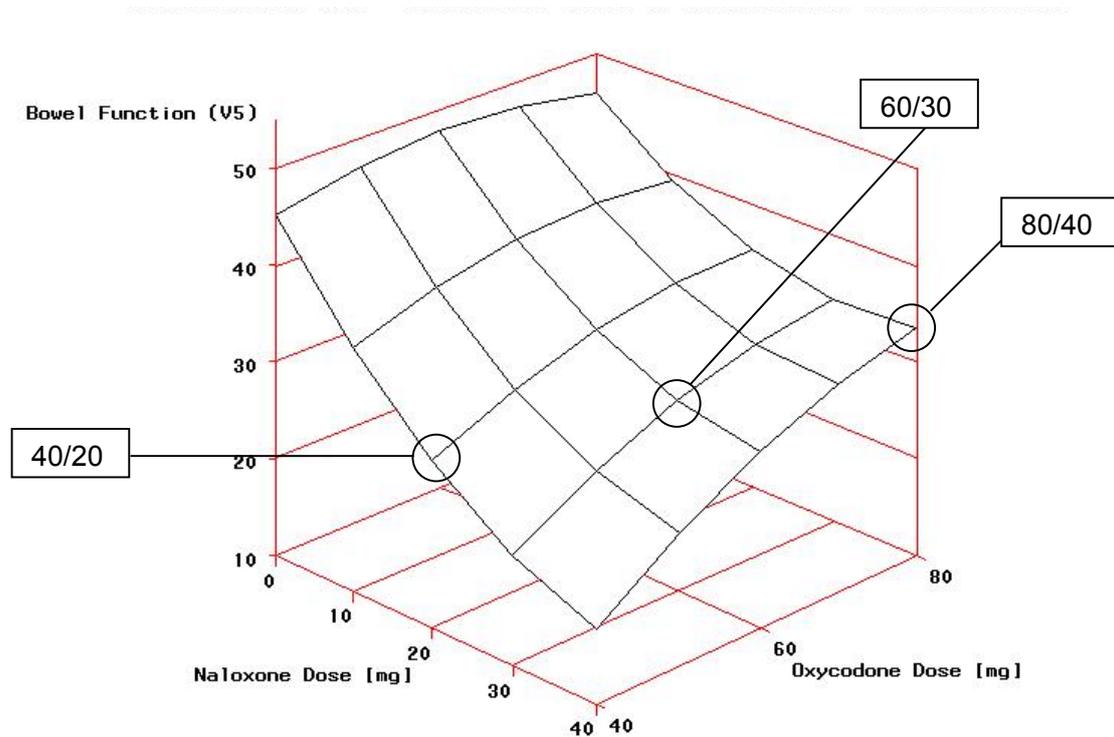
Zusätzlich wurden die Behandlungseffekte aller Dosisverhältnisse geschätzt. Die Berechnung dieser Schätzwerte erfolgte mittels eines quadratischen Regressionsmodells, wobei die Ausgangswerte (an V3, Randomisierung) als Kovariate und die Oxycodondosis sowie die Naloxondosis als Faktoren berücksichtigt wurden (Abb. 22).

Abb. 21 Mittlere BFI-Werte an den einzelnen Kontrollbesuchen bezogen auf die Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen 1/1, 2/1 und 4/1



Auch die Anwendung des quadratischen Regressionsmodells (Response Surface Analyse) konnte den Einfluss der verschiedenen Oxycodon-Naloxon Dosierungen auf den BFI bestätigen. Statistisch signifikante Unterschiede zu den Oxycodon-Naloxon Placebogruppen konnte für die 1.5/1 wie auch für die 2/1 Verhältnisgruppe gezeigt werden an Kontrollbesuch V4 (eine Woche nach Randomisierung) und Kontrollbesuch V5 (4 Wochen nach Randomisierung). Mit Ausnahme der 8/1 Verhältnisgruppe erreichten alle Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen an Kontrollbesuch V5 statistisch signifikante Unterschiede zu Oxycodon-Naloxon Placebo ($p < 0.05$). Aber nur das 2/1 Verhältnis erreichte ein statistisches Signifikanzniveau von $p < 0.001$. Zudem konnte zum Kontrollzeitpunkt V5 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem 2/1 und dem 4/1 Verhältnis ermittelt werden (2/1 Überlegenheit gegenüber 4/1) (siehe auch Tab. A5, Anhang).

Abb. 22 Response Surface Analyse BFI



5.3.2 Nebenzieldkriterien zur Messung der Darmfunktion

Als Nebenzieldkriterien wurden die Parameter Stuhlkonsistenz, Stuhlfrequenz und Laxantieneinnahme täglich von den Patienten im Tagebuch dokumentiert.

Stuhlkonsistenz

Zur Bewertung der Stuhlkonsistenz wurden folgende Kategorien vorgegeben: sehr hart, fest, halbfest, durchfallartig. Die Mehrzahl der Patienten dokumentierte für die gesamte Erhaltungsphase im Median eine halbfeste Stuhlkonsistenz. Unterschiede konnten festgestellt werden in der Zahl der Patienten mit durchfallartigen Stühlen, die mit der

absoluten Dosis Naloxon zunahm (Abb. 23). Allerdings zeigt sich bezogen auf die Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen kein eindeutiges Ergebnis (Abb. 24)

Abb. 23 Prozent der Patienten mit durchfallartigen Stühlen während der Erhaltungsphase bezogen auf die Naloxon-Dosisgruppen

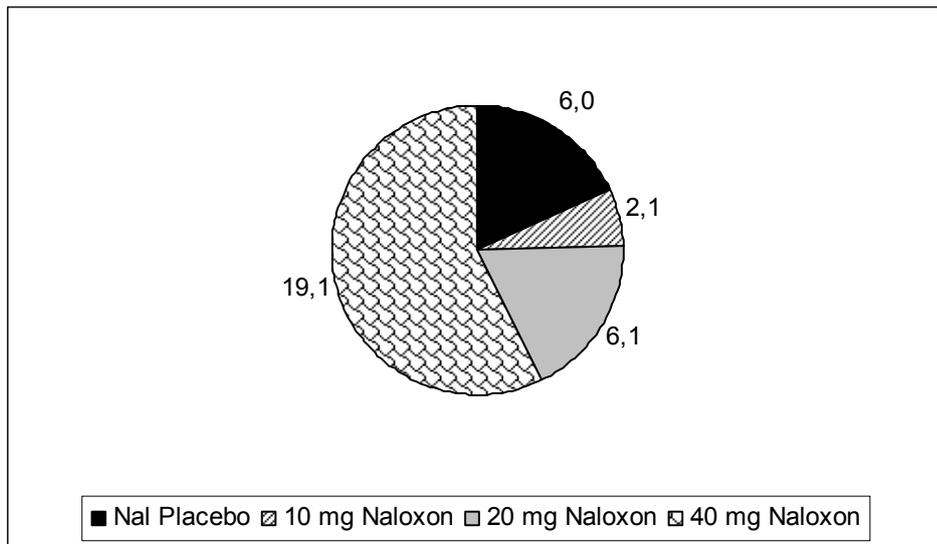
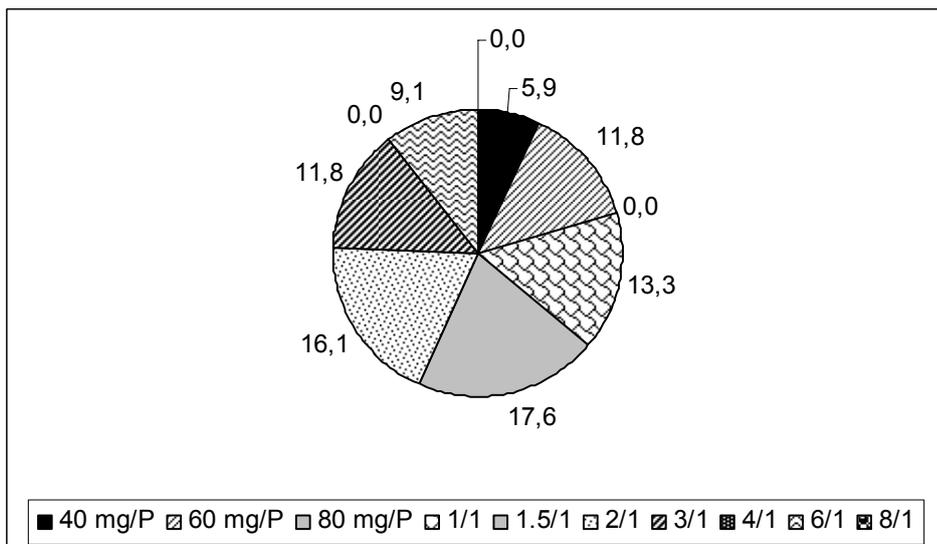


Abb. 24 Prozent der Patienten mit durchfallartigen Stühlen während der Erhaltungsphase bezogen auf die Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen



Stuhlfrequenz

Die Unterschiede in der Stuhlfrequenz zwischen den absoluten Naloxon-Dosisgruppen (Abb. 25) wie auch den Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen (Abb. 26) waren gering, zeigen aber einen Trend zu einer höheren Stuhlfrequenz mit steigender Naloxondosis.

Abb. 25 Mittlere Stuhlfrequenz pro Tag während der Erhaltungsphase bezogen auf die Naloxon-Dosisgruppen

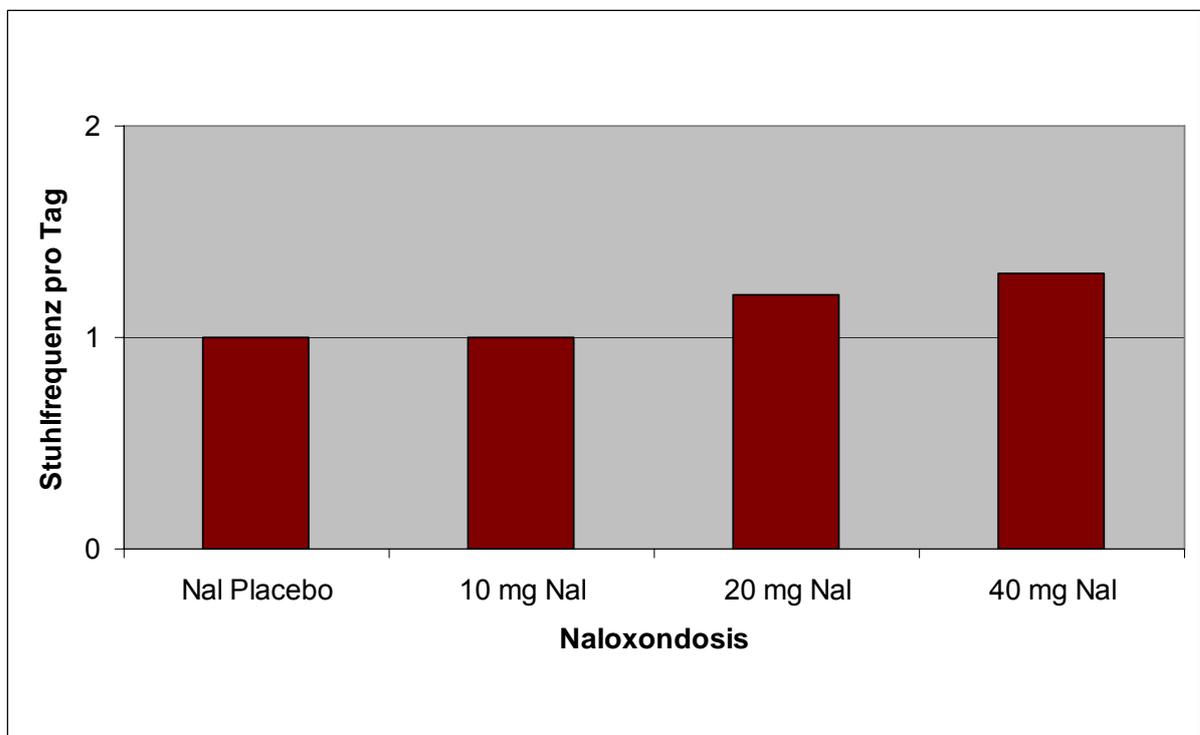
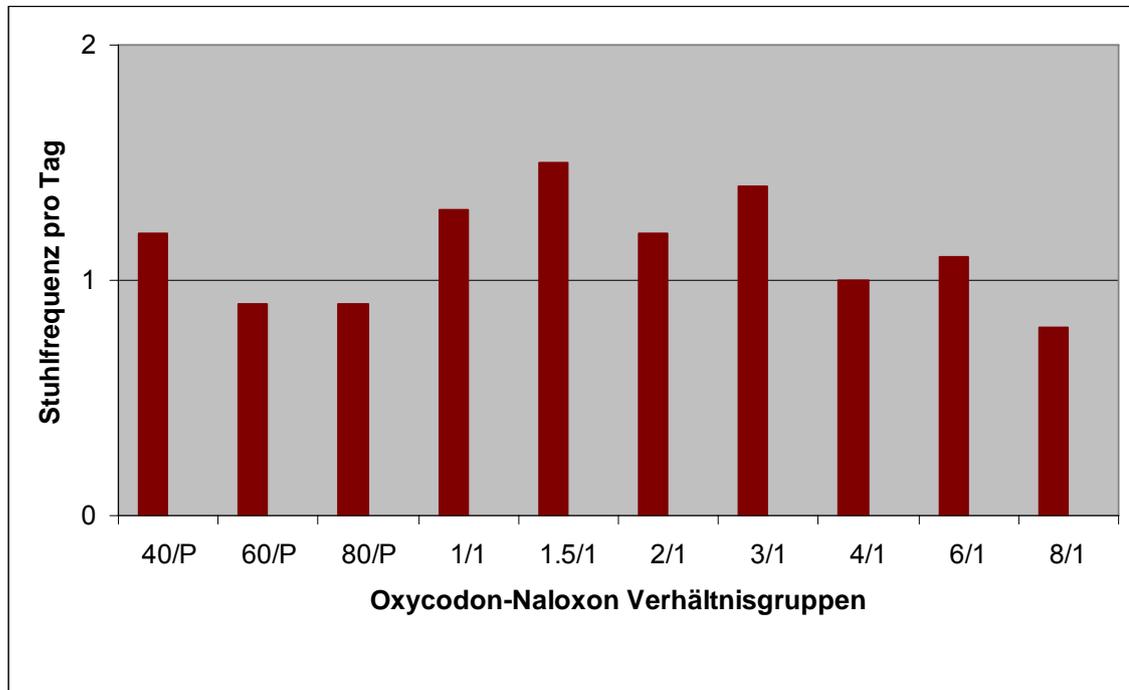


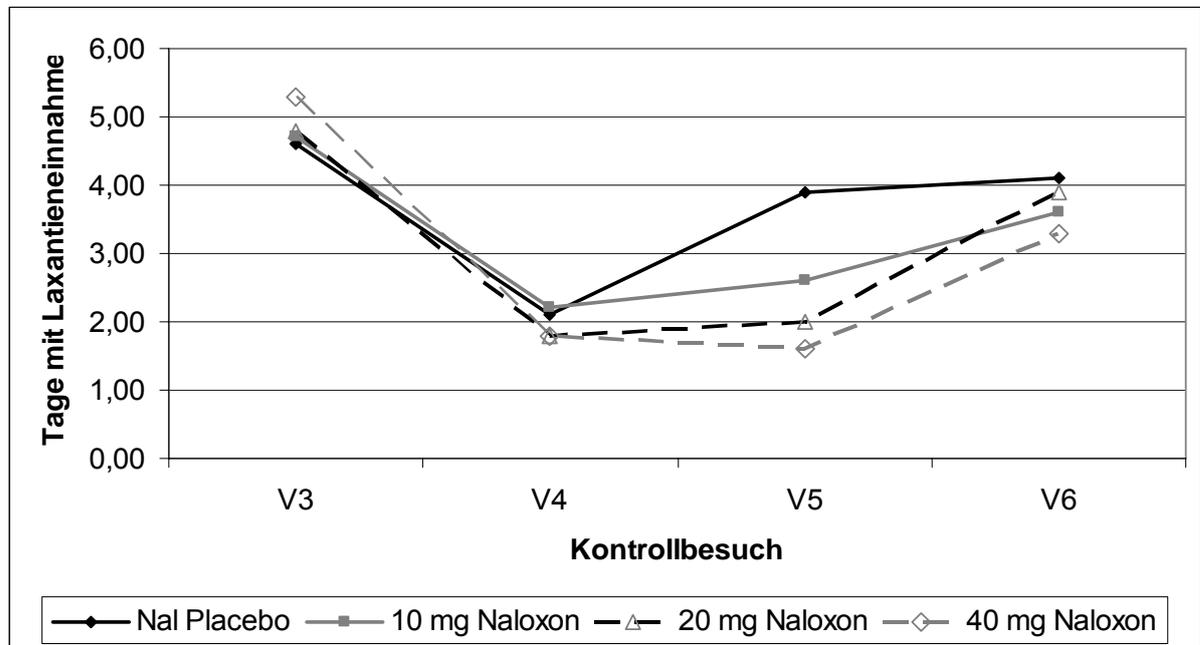
Abb. 26 Mittlere Stuhlfrequenz pro Tag während der Erhaltungsphase bezogen auf die Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen



Laxantieneinnahme

Abbildung 27 zeigt, dass sich die Zahl der Tage mit Laxantieneinnahme in der ersten Woche der Erhaltungsphase in allen Naloxon-Dosisgruppen deutlich reduzierten. Dies lässt sich dadurch erklären, dass die Patienten aufgefordert wurden, die Laxantieneinnahme nach Randomisierung zu einer der vier Behandlungsgruppen einzustellen. Mit der Laxantieneinnahme konnte dann wieder begonnen werden, wenn innerhalb von drei Tagen keine Darmentleerung erfolgte. Damit sollte verhindert werden, dass durch die gleichzeitige Einnahme von Laxantien und Naloxon vermehrt gastrointestinale Nebenwirkungen, insbesondere Diarrhö, auftreten.

Abb. 27 Zahl der Tage mit Laxantieneinnahme als Mittelwert bezogen auf die verschiedenen Naloxon-Dosisgruppen



Die Zahl der Tage mit Laxantieneinnahme stieg in der Placebogruppe im Verlauf der Behandlung deutlich an, repräsentiert durch den Messwert nach vier Wochen in der Erhaltungsphase (V5), während in den Naloxon-Dosisgruppen eine Laxantieneinnahme auf dem Niveau von V4 bis zum Ende der Erhaltungsphase beobachtet werden konnte. Nach Umstellung auf ausschließlich Oxycodon lässt sich in allen Behandlungsgruppen ein Anstieg nahezu auf Ausgangsniveau (V3) verzeichnen.

Der Mittelwert der Tage mit Laxantieneinnahme in den letzten sieben Tagen vor Ende der Erhaltungsphase war am höchsten bei der Placebogruppe mit 3.9 ± 3.38 und nahm mit steigender Naloxondosierung ab (2.6 ± 3.34 für 10 mg, 2.0 ± 3.14 für 20 mg und 1.6 ± 2.93 für 40 mg Naloxon).

Auch bezogen auf die Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen lässt sich eine Tendenz zu geringerer Laxantieneinnahme mit steigender Naloxondosis und ein Anstieg bei Umstellung auf ausschließlich Oxycodon feststellen (Abb. 28). Besonders deutlich wird

dies wiederum bei der Darstellung der ausgewählten Verhältnisse 1/1, 2/1 und 4/1 (Abb. 29)

Abb. 28 Zahl der Tage mit Laxantieneinnahme als Mittelwert bezogen auf die verschiedenen Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen

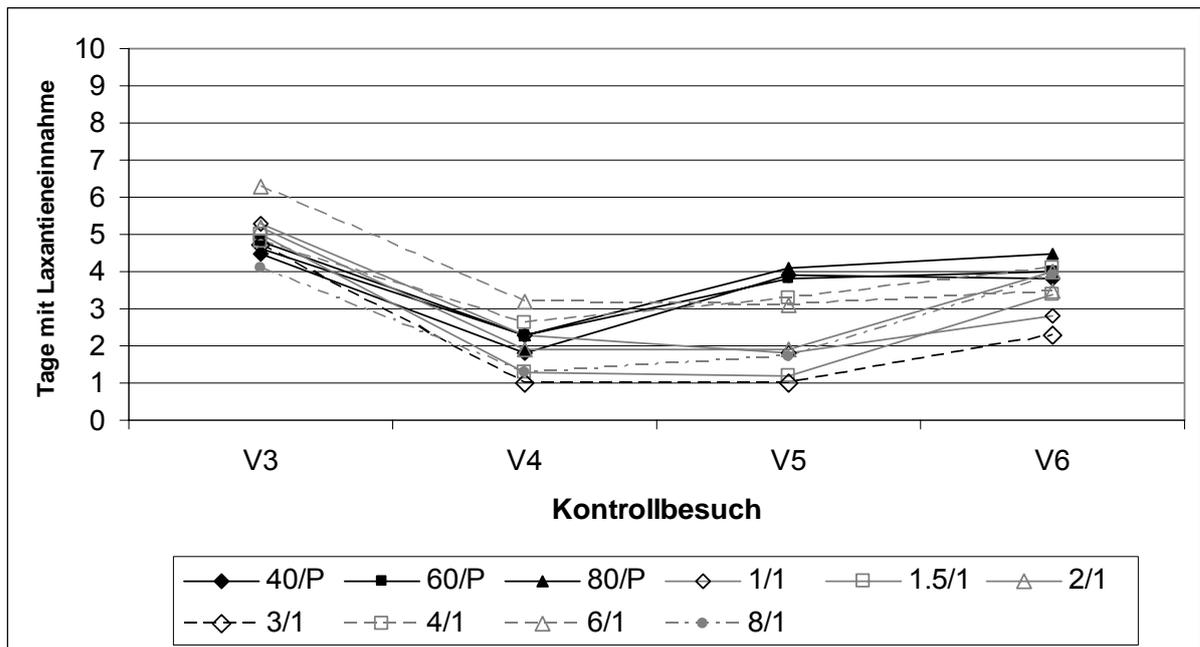
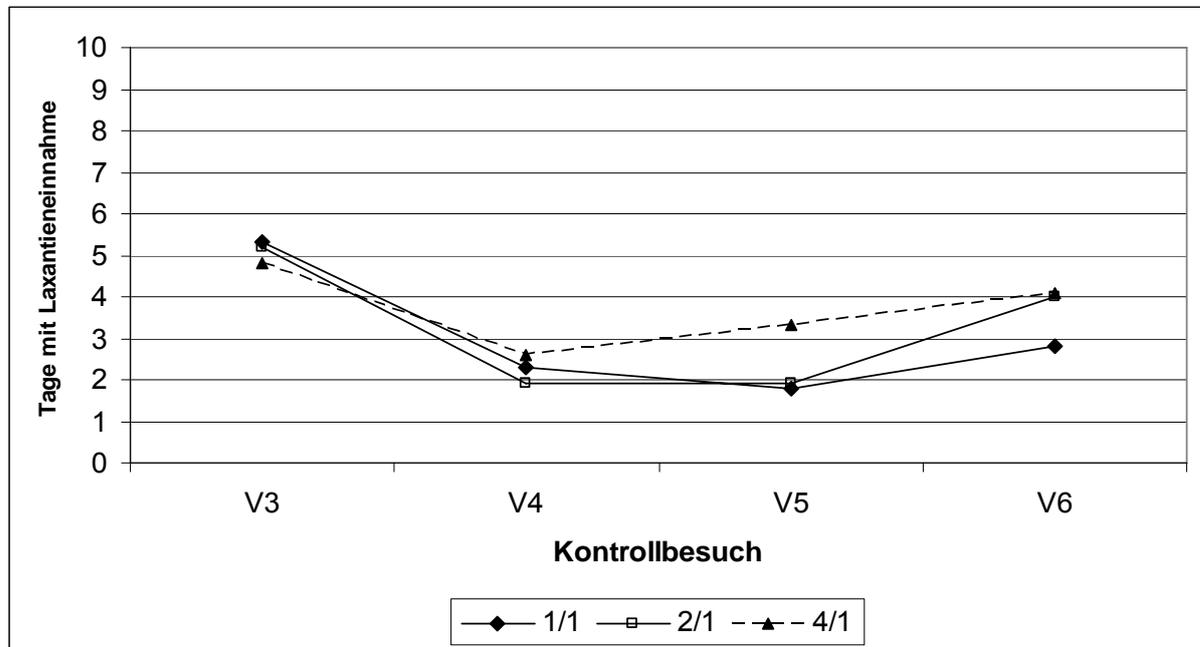


Abb. 29 Zahl der Tage mit Laxantieneinnahme als Mittelwert bezogen auf die ausgewählten Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen 1/1, 2/1, 4/1



Für diejenigen Patienten, die über die gesamte Untersuchungsperiode dasselbe Laxans einnahmen, wurde zusätzlich der Mittelwert der Dosierungen berechnet. Aufgrund der zu geringen Fallzahlen und der hohen Variabilität konnte kein eindeutiger Trend ermittelt werden.

Die dargestellten Ergebnisse zur Messung der Darmfunktion zeigen, dass mit steigender Naloxondosis eine Verbesserung der BFI-Werte erreicht wurde bei gleichzeitig reduzierter Laxantieneinnahme. Dies konnte sowohl für die absoluten Naloxon-Dosisgruppen als auch für die Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen ermittelt werden. Nach Umstellung auf eine Behandlung mit ausschließlich Oxycodon für zwei Wochen wurde der positive Effekt von Naloxon zum Teil vollständig aufgehoben.

5.4 Nebenwirkungsprofil

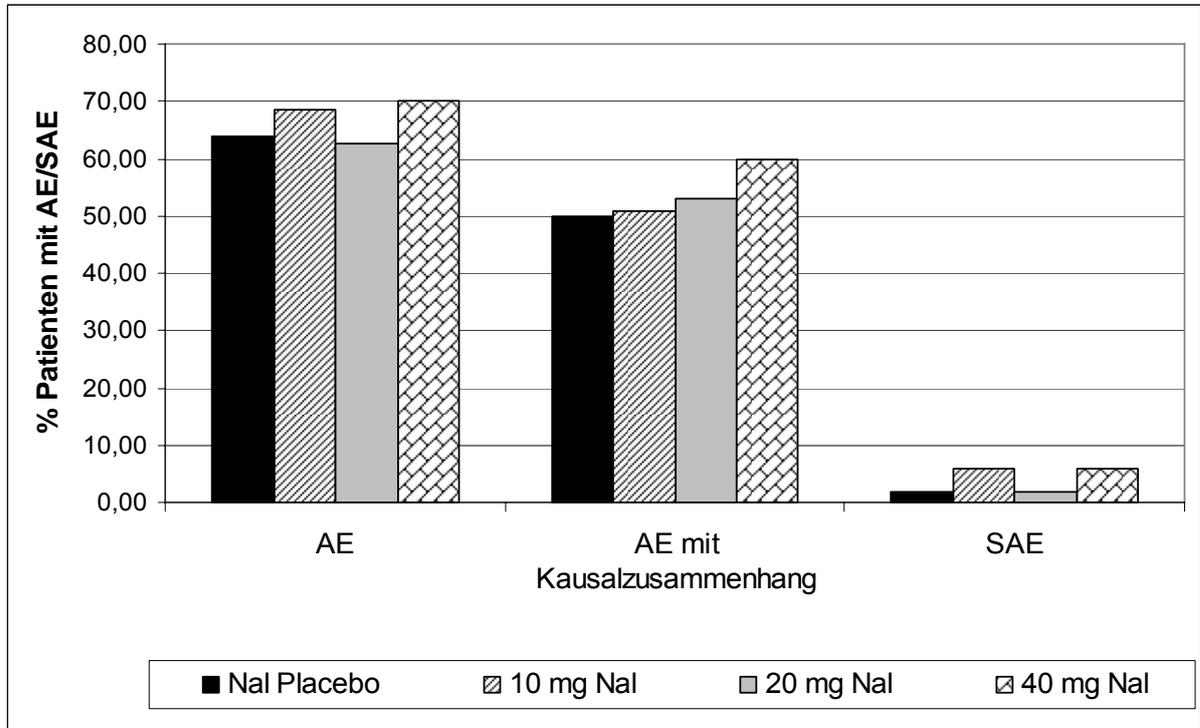
Insgesamt wurden 202 Patienten in die Analyse des Nebenwirkungsprofils eingeschlossen. Für die Auswertung (Erhaltungsphase) wurden die Daten aller Patienten ausgewertet, die randomisiert und mindestens eine Dosis Oxycodon-Naloxon bzw. Oxycodon-Naloxon Placebo erhielten.

Dokumentiert wurden alle unerwünschten Ereignisse (gezielt erfragt wie auch zusätzlich berichtet) – Daten zu Obstipation und Schmerz wurden nicht als unerwünschtes Ereignis klassifiziert, da sie als Hauptzielparameter erhoben wurden.

5.4.1 Auftreten von unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen

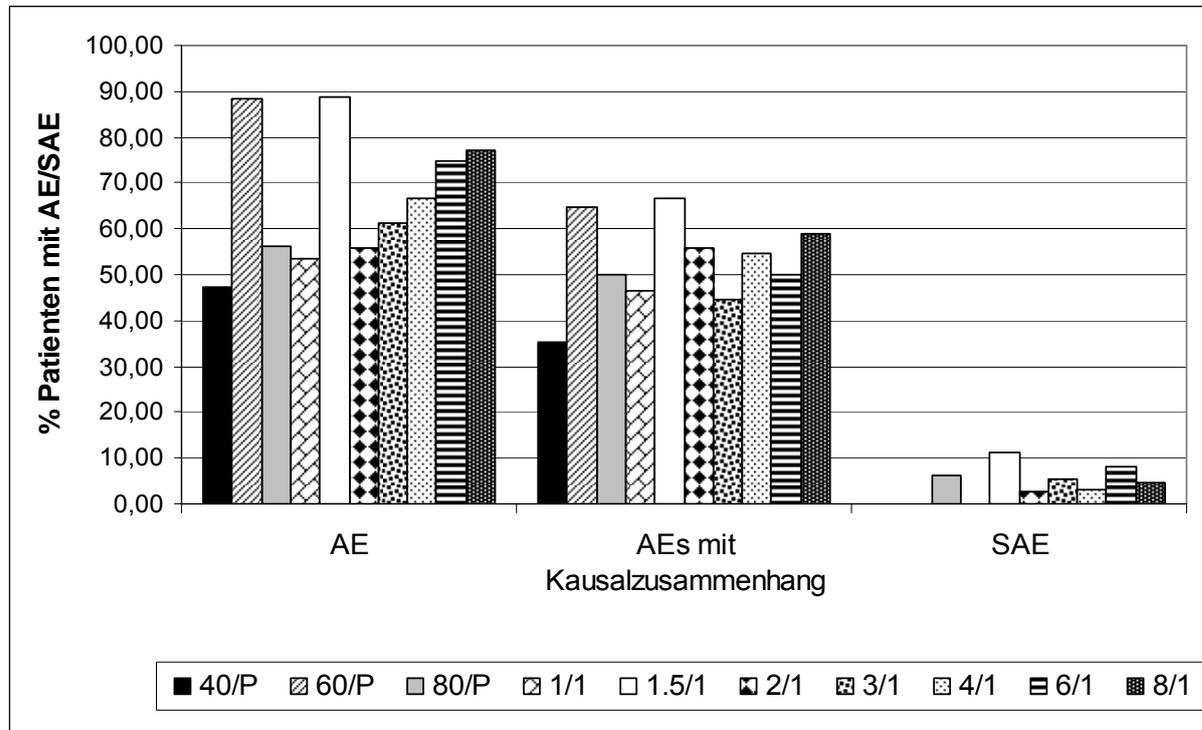
Abbildung 30 stellt die Zahl der Patienten (in %) für die absoluten Naloxon-Dosisgruppen dar, bei denen während der Erhaltungsphase mindestens ein unerwünschtes Ereignis (Adverse Event, AE) bzw. schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Serious Adverse Event, SAE) auftrat (siehe auch Tab. A6 und Tab. A7 im Anhang). Ein relevanter Unterschied im Hinblick auf die absoluten Naloxon-Dosisgruppen ist nicht festzustellen. Der Schweregrad der AEs wurde überwiegend als gering eingestuft. Bei den mittelschweren bis schweren AEs konnte ein Trend zu einer höheren Inzidenz mit steigender Naloxondosis festgestellt werden. Dies trifft auch zu auf die AEs mit einem möglichen, wahrscheinlichen oder gesicherten Kausalzusammenhang zur Studienmedikation.

Abb. 30 Zahl der Patienten in % mit mindestens einem AE/SAE während der gesamten Erhaltungsphase bezogen auf die Naloxon-Dosisgruppen



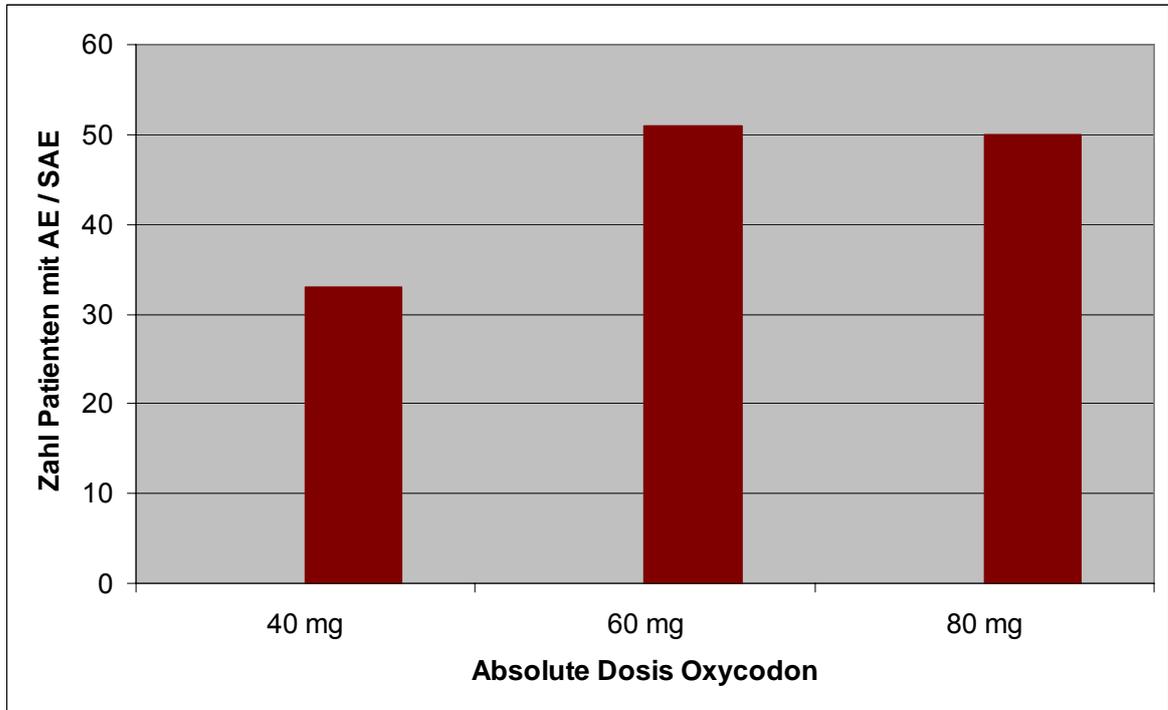
Es kann keine Korrelation zwischen den verschiedenen Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen und der Zahl der Patienten mit AEs/SAEs festgestellt werden. Allerdings ist die Zahl der Patienten mit AEs/SAEs am höchsten in der 60 mg Oxycodon-Naloxon Placebo Gruppe wie auch in der 1.5/1 Gruppe, die ebenfalls basiert auf 60 mg Oxycodon pro Tag (Abb. 31).

Abb. 31 Zahl der Patienten in % mit mindestens einem AE/SAE während der gesamten Erhaltungsphase bezogen auf die Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen



Bezogen auf die absolute Oxycodondosis lässt sich – wie zu erwarten ist – ein Trend zu einer höheren Inzidenz von unerwünschten Ereignissen mit höheren Dosierungen erkennen. Die Patientengruppe mit 40 mg Oxycodon (n=65) weist die niedrigste Inzidenz, die Patientengruppe mit 60 mg Oxycodon (n=65) weist zur Patientengruppe mit 80 mg Oxycodon (n=72) vergleichbar hohe Werte auf (Abb. 32).

Abb. 32 Zahl der Patienten mit mindestens einem AE/SAE während der gesamten Erhaltungsphase bezogen auf die Oxycodondosis



Betrachtet man aufgetretene unerwünschte Ereignisse klassifiziert nach Organklassen (Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes, Erkrankungen des Nervensystem, Erkrankungen des Bewegungsapparates, psychiatrische Erkrankungen, Erkrankungen des HNO-Bereichs), ist ein Trend zu einer höheren Inzidenz von gastrointestinalen Ereignissen mit steigender Naloxondosis zu erkennen. Dies wird insbesondere durch die steigende Anzahl der Patienten mit Diarrhö verursacht (Tab. 11).

Tab. 11 AEs während der gesamten Erhaltungsphase (von mehr als 10% der Patienten berichtet) klassifiziert nach Organklassen

System Organ Class	Absolute Dose of Naloxone							
	Naloxone Placebo		Naloxone 10 mg		Naloxone 20 mg		Naloxone 40 mg	
	N=50 (100%)		N=51 (100%)		N=51 (100%)		N=50 (100%)	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Gastrointestinal Disorders	19	(38.0)	22	(43.1)	24	(47.1)	27	(54.0)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	16	(32.0)	17	(33.3)	16	(31.4)	16	(32.0)
Nervous System Disorders	17	(34.0)	9	(17.6)	11	(21.6)	14	(28.0)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	7	(14.0)	8	(15.7)	13	(25.5)	12	(24.0)
Psychiatric Disorders	11	(22.0)	10	(19.6)	8	(15.7)	11	(22.0)
Ear and Labyrinth Disorders	8	(16.0)	6	(11.8)	4	(7.8)	6	(12.0)
General disorders and administration site conditions	0	(0.0)	5	(9.8)	4	(7.8)	5	(10.0)

Insgesamt entwickelten 46 Patienten während der Erhaltungsphase Diarrhö, davon sechs Patienten in den Placebogruppen. Das Auftreten von Diarrhö war am häufigsten in den 1.5/1 (neun Patienten entsprechend 50%) und in der 2/1 (zehn Patienten entsprechend 29,4%) Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen (Tab. 12). Die Diarrhöepisodes traten bei den meisten Patienten zu Beginn der Erhaltungsphase (Beginn der Behandlung mit Naloxon) auf und waren von kurzer Dauer (Median 2,5 Tage).

Tab. 12 Zahl Patienten mit Diarrhö/Zahl Patienten pro Gruppe (Zahl der Patienten mit Diarrhö in %) bezogen auf die Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen

	Oxycodon pro Tag in mg		
	40	60	80
Naloxon pro Tag in mg			
0	1/17 (5,9%)	3/17 (17,6%)	2/16 (12,5%)
10	3/17 (17,6%)	3/12 (25%)	4/22 (18,25)
20	5/17 (29,4%)	3/18 (16,7%)	4/16 (25%)
40	4/15 (26,7%)	9/18 (50%)	5/17 (29,4%)

5.4.2 Schwerwiegende Nebenwirkungen

Die Zahl der SAEs war sehr niedrig und zeigte ebenfalls keine Unterschiede zwischen den absoluten Naloxon-Dosisgruppen oder den Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen. In der Erhaltungsphase wurden insgesamt zehn schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei acht Patienten beobachtet, in der Titrations- und der Follow-up Phase wurde bei je einem Patienten ein SAE beobachtet.

Details zu den aufgetretenen SAEs sind in Tabelle A8 im Anhang dargestellt. Alle Patienten mit einem SAE beendigten die Studie vorzeitig.

5.4.3 Studienabbruch bedingt durch das Auftreten von Nebenwirkungen

Wie bereits in Kapitel „Beschreibung der Studienpopulation“ dargestellt, brachen während der Erhaltungsphase insgesamt 36 Patienten (von 202 Patienten) die Behandlung und Teilnahme an der Studie vorzeitig ab. Davon gaben 21 Patienten als Abbruchgrund das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses an (Tab. 13).

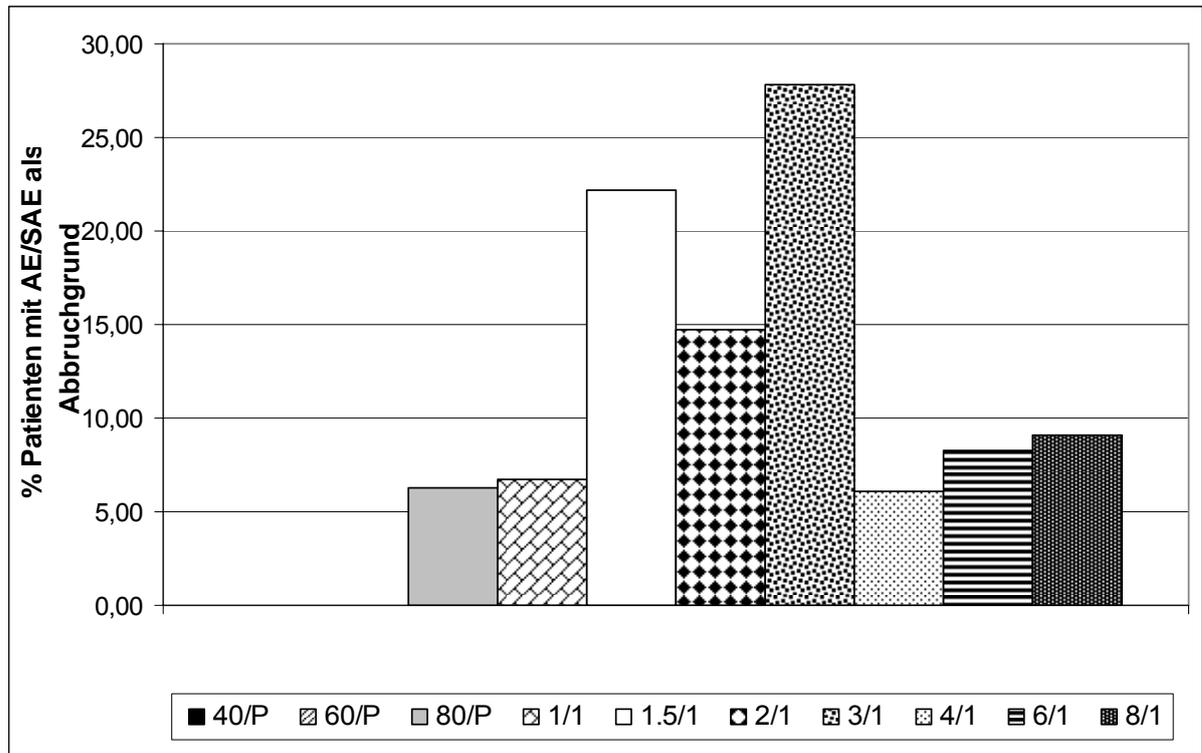
Tab. 13 Zahl der Patienten, die wegen Auftretens einer Nebenwirkung die Studie abbrechen in den einzelnen Naloxon-Dosisgruppen

Naloxon-Dosisgruppe	Zahl der Patienten
Placebo	1
10 mg Naloxon	5
20 mg Naloxon	6
40 mg Naloxon	9

Diarrhö als Abbruchgrund trat nicht in allen Oxycodon-Naloxon-Dosisgruppen gleichermaßen auf, lediglich bei einem Oxycodon/Naloxon Verhältnis von 1/1 (ein Patient), 1.5/1 (drei Patienten), 2/1 (drei Patienten) und 3/1 (drei Patienten). Die geringen Fallzahlen erlauben keine eindeutige Aussage, deuten jedoch auf eine möglicherweise höhere Abbruchrate aufgrund von Diarrhö mit steigender Naloxondosis und Oxycodondosis hin.

Abbildung 33 stellt die Zahl der unerwünschten Ereignisse, die zu einem Abbruch der Studie führten, bezogen auf das Oxycodon-Naloxon Verhältnis dar. Auch bei dieser Darstellung ist keine eindeutige Korrelation festzustellen.

Abb. 33 Zahl der Patienten in % mit einem AE/SAE, das zum Studienabbruch geführt hat, in der gesamten Erhaltungsphase für die einzelnen Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen



5.4.4 Auftreten von Entzugssymptomen

Besonderes Augenmerk wurde neben dem Auftreten von Diarrhö auf das Auftreten von Entzugssymptomen gelegt. Drei Patienten – zwei Patienten der 3/1 und ein Patient der 8/1 Gruppe – brachen die Studie ab aufgrund von Entzugssymptomen. Dabei wurde bei einem Patienten zusätzlich Diarrhö als AE und Entzugssymptome bereits vor Randomisierung dokumentiert.

Während der Studie wurden zwei Skalen zur Erhebung von Entzugssymptomen eingesetzt: Objective Opioid Withdrawal Scale (OOWS) und Subjective Opioid

Withdrawal Scale (SOWS). OOWS Daten konnten nur bei vier Patienten erhoben werden und wurden nicht ausgewertet. Die SOWS erfasst 16 Symptome sowie den jeweiligen Schweregrad von 0-4; daraus ergibt sich ein Score von 0-64. Zur Analyse der SOWS Daten wurde ein quadratisches Regressionsmodell benutzt mit den Faktoren Oxycodon, Naloxon und dem Quadrat aus beiden als Interaktionsgröße (Tab. 14). Bei niedrigen Oxycodon-Dosierungen konnten ein geringfügiger Anstieg mit steigenden Naloxon-Dosierungen ermittelt werden, bei höheren Oxycodon-Dosierungen war dieser Effekt ausgeprägter.

Tab. 14 Vorhersagewerte für SOWS (Score von 0-64) bezogen auf die Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen basierend auf einem quadratischen Regressionsmodell

	Oxycodon pro Tag in mg		
	40	60	80
Naloxon pro Tag in mg			
0	8.61	12.21	10.14
10	10.46	14.44	12.75
20	11.48	15.84	14.52
40	11.00	16.11	15.55

Da Diarrhö auch als ein Entzugssymptom auftreten kann, wurden die Daten der Patienten mit Abbruchgrund Diarrhö auf weitere mögliche Entzugssymptome analysiert. Von insgesamt zehn Patienten mit Abbruchgrund Diarrhö wiesen zwei Patienten vor Randomisierung, jedoch nicht nach Randomisierung Entzugssymptome auf. Bei acht Patienten wurden zusätzlich Entzugssymptome einschließlich höherer SOWS Werte festgestellt, wobei bei fünf Patienten entzugsähnliche Symptome bereits vor Randomisierung bestanden.

5.4.5 Sicherheitslabordaten

Zu Beginn der Titrationsphase, eine Woche nach Beginn sowie am Ende der aktiven Behandlungsphase wurden Blut- und Urinproben für die Ermittlung von Sicherheitslabordaten gesammelt. Die Zahl der Patienten mit klinisch signifikanten pathologischen Laborwerten war generell sehr gering. Es konnte kein Unterschied zwischen den Naloxon-Dosisgruppen ermittelt werden.

Abschließend lässt sich feststellen, dass bezüglich Auftreten von AEs bzw. SAEs kein Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen besteht und somit ein Zusammenhang weder mit den Naloxon-Dosisgruppen noch den Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen hergestellt werden kann. Allerdings könnte möglicherweise ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Diarrhö und Entzugssymptomen und der absoluten Naloxondosis bzw. dem Oxycodon-Naloxon Verhältnis vorliegen. Eine eindeutige Aussage hierzu lässt sich jedoch basierend auf den vorliegenden Daten nicht treffen.

6. DISKUSSION

Chronische Schmerzen sind ein bedeutsamer Faktor in medizinischer, psycho-sozialer und ökonomischer Hinsicht. Obwohl heute für die Behandlung von chronischen Schmerzen eine Vielzahl von medikamentösen und nicht-medikamentösen Behandlungsalternativen zur Verfügung steht, besteht immer noch Bedarf an einer effizienten und gleichzeitig gut verträglichen Medikation.

Opioide sind die potentesten Analgetika und werden seit vielen Jahren in der Therapie starker Schmerzen eingesetzt. Oxycodon ist ein bekannter Opioid-Agonist – seine Wirksamkeit wurde in einer Vielzahl von Studien nachgewiesen (Riley et al., 2008). Nebenwirkungen von Oxycodon wie auch anderer starker Opioidanalgetika sind unter anderem Übelkeit, Erbrechen, Sedierung und Pruritus. Eine sehr häufig auftretende Nebenwirkung ist die Opioid-bedingte gastrointestinale Dysfunktion (OBD).

OBD ist ein Symptomenkomplex – Übelkeit, Erbrechen, verzögerte Magenentleerung und erhöhter gastraler Reflux können neben dem Leitsymptom Opioid-induzierte Obstipation (opioid-induced constipation, OIC) auftreten (Meissner et al., 2003). Während andere Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Sedierung aufgrund von Toleranzentwicklung in der Regel innerhalb weniger Tage abklingen, gehört die OIC zu den chronischen Nebenwirkungen, die nicht der Toleranzentwicklung unterliegt (Swegle und Logemann, 2006). Deshalb wird die prophylaktische Behandlung mit Laxantien gleichzeitig mit Beginn der Schmerztherapie empfohlen (Miyoshi und Leckband, 2001). Allerdings stellt die Behandlung mit Laxantien keine kausale Therapie dar und ist oft insuffizient (Pappagallo, 2001; Überall und Müller-Schwefe, 2006).

Eine sinnvolle, da kausale Behandlung der OIC scheint die orale Gabe von Naloxon zu sein (Latasch et al., 1997). Naloxon ist ein Opioid-Antagonist, der bislang nicht als orale Darreichungsform auf dem Markt ist. Es zeichnet sich dadurch aus, dass seine systemische Verfügbarkeit nach oraler Applikation durch den hohen First-Pass-Effekt

lediglich <2% beträgt (Liu und Wittbrodt, 2002). In den letzten Jahren wurden verschiedene explorative Studien zum Einsatz von Naloxon durchgeführt, die auf eine gute Wirksamkeit in der Behandlung der OIC hinweisen (Meissner et al, 2003). Eine Schwierigkeit scheint darin zu bestehen, die optimale Dosierung für oral appliziertes Naloxon zu finden. Zudem weisen einige der Studien darauf hin, dass Naloxon die analgetische Wirksamkeit der Opioid-Agonisten beeinträchtigt und zu Entzugssymptomen führen kann. Bei der Bewertung der Ergebnisse muss allerdings beachtet werden, dass viele der Studien lediglich die intestinale Transitzeit als Hauptzielgröße untersuchten und nur wenige zusätzlich klinische Parameter mit einschlossen. Die Zahl der Patienten war bei allen Studien niedrig und die Behandlungszeit sehr kurz (z.B. 6 Tage bei Meissner et al., 2000; 9 Tage bei Hawkes et al., 2001). Diese Erkenntnisse sowie die Ergebnisse der explorativen Studien OXN1401 und OXN1402 wurden bei der Planung der vorliegenden Untersuchung berücksichtigt.

Ziel der Studie OXN2401 war es, die Wirkung von retardiertem Naloxon bei gleichzeitiger Behandlung mit Oxycodon bei obstipierten Patienten zu untersuchen. Desweiteren sollte ein optimales Verhältnis von Oxycodon und Naloxon ermittelt werden, bei dem die bestehende Obstipation wirksam und verträglich verringert wird, ohne zu Analgesieverlust oder Entzugssymptomen zu führen.

Dazu wurden 202 Patienten mit einer Oxycodonbehandlung (40 mg/Tag, 60 mg/Tag, oder 80 mg/Tag) aufgrund starker Schmerzen wegen einer malignen oder nicht-malignen Erkrankung vier Behandlungsgruppen randomisiert zugeordnet: Naloxon-Placebo, 10 mg Naloxon retardiert, 20 mg Naloxon retardiert und 40 mg Naloxon retardiert. Aus der Kombination der verschiedenen Oxycodon und Naloxon-Dosierungen ergaben sich sieben verschiedene Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen: 1/1; 1.5/1; 2/1; 3/1; 4/1; 6/1; 8/1. Die Auswahl der Dosierungen wurde basierend auf den verfügbaren Literaturdaten zur wirksamen Dosis und den Ergebnissen der eigenen Untersuchungen vorgenommen. In der Probandenstudie OXN1401 führten 15 mg Naloxon retardiert kombiniert mit Oxycodon 20 mg retardiert entsprechend einem

Verhältnis von 1.33/1 zu einer Beeinträchtigung der analgetischen Wirksamkeit. Dementsprechend wurden die Verhältnisse 1.5/1 und 1/1 als Abgrenzung zu einem maximal möglichen Verhältnis angenommen. In der Studie OXN1402 bei Methadon-substituierten Patienten führte eine Naloxondosis von 20 mg zur Laxation, wobei keine Korrelation mit der Methadondosis gefunden wurde. Eine Minimaldosis Naloxon könnte insofern – ohne Zusammenhang mit dem Oxycodon-Naloxon Verhältnis – als eine Art Schwellendosis notwendig sein. Nicht zuletzt basierend auf dem beim Präparat Tilidin/Naloxon realisierten Verhältnis (50 mg Tilidin sind kombiniert mit 4 mg Naloxon; 50 mg Tilidin entsprechen ca. 5 mg Oxycodon) wurden 2/1, 3/1 und 4/1 als die Verhältnisse ausgewählt, die möglicherweise die beste Nutzen/Risiko Relation aufweisen. Eine Abgrenzung zu einem minimal möglichen Verhältnis erfolgte über 6/1 und 8/1.

Die Patienten wurden vier Wochen mit Oxycodon-Naloxon bzw. Oxycodon-Naloxon Placebo behandelt und anschließend in einer Follow-up Phase für weitere zwei Wochen auf ausschließlich Oxycodon umgestellt. Hauptzielparameter waren analgetische Wirksamkeit gemessen mittels einer NAS von 0 bis 100 und der Bowel Function Index (BFI), der Mittelwert aus drei Einzelparametern (Anstrengung bei der Darmentleerung, Empfinden unvollständiger Darmentleerung und Beurteilung der Obstipation) ebenfalls gemessen mittels einer NAS von 0-100. Nebenwirkungen wurden während der gesamten Studienphase erhoben, wobei besonderes Augenmerk auf das Auftreten von Diarrhö und Entzugssymptomen gelegt wurde. Letzteres wurde zudem gemessen mittels einer validierten Erhebungsskala (SOWS).

Analgetische Wirksamkeit der Oxycodon-Naloxon Kombination

Sowohl die Ergebnisse bezogen auf die absolute Naloxondosis wie auch bezogen auf die Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen zeigen keinerlei Hinweis auf eine Beeinträchtigung der analgetischen Wirksamkeit von Oxycodon durch die gleichzeitige Verabreichung von Naloxon. Die NAS-Werte waren in allen Gruppen vergleichbar während der gesamten Behandlungsphase und lagen im Mittel zwischen 37.2 (\pm 17.24) bis 38.7 (\pm 17.5) für die Naloxon-Verumgruppen und 37.8 (\pm 18.22) für Placebo während

der letzten sieben Tage vor Kontrollbesuch V5 (vier Wochen nach Randomisierung). Die Vergleichbarkeit der Gruppen wird ebenfalls bestätigt durch die Ergebnisse des t-Tests auf Nicht-Unterlegenheit ($p < 0.05$ für alle Naloxon-Dosisgruppen). Dies ist insbesondere bei den Oxycodon-Naloxon-Dosisgruppen mit 40 mg Oxycodon/40 mg Naloxon entsprechend einem 1/1 Verhältnis und 60 mg Oxycodon/40 mg Naloxon entsprechend einem 1.5/1 Verhältnis bemerkenswert. Die Erwartung, dass diese Naloxon Hochdosis Randgruppen eine reduzierte analgetische Wirksamkeit aufweisen, wurde nicht bestätigt.

Während der Erhaltungsphase und der Follow-up Phase war retardiertes Oxycodon 10 mg als Rescuemedikation erlaubt, allerdings nicht häufiger als fünfmal pro Woche. Es konnte kein Zusammenhang zwischen der Anzahl der Patienten mit Einnahme von Rescuemedikation und der absoluten Naloxondosis festgestellt werden. Die Rescuedosis war generell während der gesamten Beobachtungsphase sehr niedrig und variierte stark in allen Gruppen. Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Rescuedosis und Oxycodon-Naloxon Verhältnis konnte ebenfalls nicht ermittelt werden. Daraus kann geschlossen werden, dass eine ausreichende Analgesie nicht durch die vermehrte Einnahme von Rescuemedikation erreicht wurde, sondern grundsätzlich keine Beeinträchtigung durch retardiertes Naloxon vorlag. Allerdings war eine höhere Einnahme mit steigender Oxycodondosis feststellbar. Dieser Zusammenhang ist bekannt und hängt mit dem Schweregrad der Schmerzerkrankung zusammen.

Wie bereits erwähnt, wurden in verschiedenen Studien bei Verabreichung von Naloxon zu einer bestehenden Opioidtherapie bei einigen Patienten Analgesieverlust und Entzugssymptome beobachtet. So hatten in einer Studie von Latasch et al. (1997) 11 von 15 Patienten, die mit Naloxon in einem Verhältnis von 1/1 zur bestehenden Morphindosis behandelt wurden, Analgesieverlust; drei Patienten wiesen sogar eine komplette Aufhebung der analgetischen Wirksamkeit von Morphin auf. Allerdings wurden in dieser Studie unter anderem auch Problempatienten eingeschlossen, die zum einen unter sehr schwerer Obstipation litten (letzte Stuhlentleerung 14 Tage

zurückliegend) und zum anderen teilweise mit sehr hohen Morphindosierungen behandelt wurden und dementsprechend bei einer 1/1 Dosierung eine sehr hohe Naloxondosis erhielten.

Durch den Einsatz von retardiertem Naloxon in der von Mundipharma durchgeführten Studie und die dadurch bedingte gleichmäßige Freisetzung über 12 Stunden werden niedrigere Plasmawerte erzielt. Im Gegensatz dazu könnten durch die Gabe von schnell freisetzendem Naloxon hohe Plasmawerte und somit auch eine zentralnervöse Wirkung von Naloxon erreicht werden, die dann zu Analgesieverlust und Entzugssymptomen führen könnte.

Es ist zudem anzunehmen, dass nicht ausschließlich die absolute Naloxondosis, sondern vielmehr das Verhältnis von Opioid-Agonist und Opioid-Antagonist eine Rolle spielt. Latasch et al. (1997) schlagen eine initiale Dosis von 50% der Morphindosis vor, die dann nach der ersten Darmentleerung auf 10 % der Morphindosis reduziert werden soll. Sykes (1996) empfiehlt dagegen eine Dosierung in Höhe von 20-40% der Opioiddosis. In der vorliegenden Studie konnte bei keiner der untersuchten Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen eine Beeinträchtigung der analgetischen Wirksamkeit durch Naloxon beobachtet werden. Allerdings wurde das 1/1 Verhältnis nur untersucht bei einer Oxycodondosis von 40 mg. Daraus kann nicht geschlossen werden, dass eine ausreichende analgetische Wirksamkeit auch bei einer Dosis von 80 mg Oxycodon kombiniert mit 80 mg Naloxon (oder gar höheren Dosierungen im Verhältnis 1/1) erreicht würde.

Bei bisher veröffentlichten Studien wurden des Weiteren verschiedene Opiode eingesetzt, am häufigsten Morphin. Opioidanalgetika unterscheiden sich in ihrer Interaktion mit Opioidrezeptoren in Abhängigkeit von Rezeptoraffinität und intrinsischer Aktivität (Freye, 2001). Insofern ist zu vermuten, dass auch die Interaktion von Agonist und Antagonist von Opioid zu Opioid variiert und ein optimales Verhältnis von Agonist zu Antagonist spezifisch für jedes Opioid ermittelt werden muss. Die in der Literatur

dargelegten Ergebnisse für Morphin sind somit nicht ohne weiteres oder nur teilweise auch auf andere Opioide übertragbar.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen für alle untersuchten Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen, dass Naloxon die analgetische Wirksamkeit in einem Dosisbereich bis zu 80 mg Oxycodon pro Tag nicht beeinträchtigt. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass nicht alle Verhältnisgruppen mit einer Tagesdosis von 80 mg Oxycodon untersucht wurden. So wurde das 1/1 Verhältnis lediglich bei einer Tagesdosis von 40 mg Oxycodon untersucht.

Wirkung der Oxycodon-Naloxon Kombination auf die Darmfunktion

Als Hauptzielgröße zur Messung der Darmfunktion wurde eine eigens für diese Studie konzipierte subjektive Beurteilungsskala eingesetzt, der Bowel Function Index (BFI). Er wird gebildet als Mittelwert aus den drei Einzelparametern „Anstrengung bei der Darmentleerung“, „Empfinden unvollständiger Darmentleerung“ und „Beurteilung der Obstipation durch den Patienten“. Die Einzelparameter wurden auf einer NAS von 0-100 vom Patienten jeweils für die letzten sieben Tage vor dem jeweiligen Kontrollbesuch bewertet.

Vor Randomisierung wurde für die absoluten Naloxon-Dosisgruppen im Mittel ein BFI zwischen 47.9 (± 19.65) und 56.1 (± 20.19) an Kontrollbesuch V2 und zwischen 46.2 (± 20.67) und 52.8 (± 22.86) an Kontrollbesuch V3 (zum Zeitpunkt der Randomisierung) ermittelt. Dies entspricht basierend auf einer Skala von 0-100 einer mittelstarken Beeinträchtigung der Darmfunktion. Bereits eine Woche nach Randomisierung (V4) zu den einzelnen Naloxon-Dosisgruppen konnte eine deutliche Verringerung der BFI-Werte beobachtet werden, die sich bis zum Ende der Erhaltungsphase fortsetzte. Vier Wochen nach Randomisierung wurden mittlere BFI-Werte zwischen 26.1 (± 25.08) und 40.3 (± 23.09) für die Naloxon-Verumgruppen und 45.4 (± 22.28) für die Naloxon Placebogruppe gemessen. Die Reduktion der mittleren BFI-Werte korrelierte dabei mit der Naloxondosis. Durch Rückumstellung auf ausschließlich Oxycodon wurde dieser Effekt wieder aufgehoben: die BFI-Werte erreichten nahezu ihr Ausgangsniveau (BFI-

Werte zwischen 42.4 ± 23.19 und 49.0 ± 25.01 an Kontrollbesuch V6). Damit konnten die in der Literatur verfügbaren Untersuchungen zur Wirkung von Naloxon bestätigt werden: die orale Applikation von Naloxon kann dosisabhängig die Darmfunktion verbessern bzw. eine bestehende OIC reduzieren.

Auch bezogen auf die Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen lässt sich eine Naloxondosis- bzw. Verhältnis-abhängige Verbesserung der Darmfunktion bereits eine Woche nach Randomisierung und ausgeprägter am Ende der Erhaltungsphase feststellen. Die besten Ergebnisse werden erzielt in den 1/1, 1.5/1 und 2/1 Gruppen mit Werten von $21.9 (\pm 22.25)$, $21.8 (\pm 21.35)$ und $26.7 (\pm 23.98)$ an Kontrollbesuch V5. Wie für die absoluten Naloxon-Dosisgruppen bereits gezeigt, verschlechtern sich die Werte nach Umstellung auf ausschließlich Oxycodon und erreichen nahezu Ausgangsniveau.

Die ICH-Richtlinie „Dose Response Information to support Drug Registration (CPMP/ICH/378/95 – adopted May 94)“ empfiehlt die Anwendung von Regressionmodellen, um die Aussagekraft von Dosisfindungsstudien mit kleiner Fallzahl in den einzelnen Gruppen zu erhöhen. Da insbesondere die Fallzahl der einzelnen Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen gering war, wurde dementsprechend ein quadratisches Regressionsmodell angewandt, das die Ausgangswerte an Kontrollbesuch V2 als Kovariate und die Oxycodondosis sowie die Naloxondosis als Faktoren berücksichtigt. Die Ergebnisse bestätigen die dosisabhängige Wirkung von Naloxon auf den BFI. Mit Ausnahme von 8/1 erreichen alle Verhältnisse an Kontrollbesuch V5 einen statistisch signifikanten Unterschied gegenüber Placebo. Aber nur das 2/1 Verhältnis erreichte bereits an Kontrollbesuch V4, neben dem 1.5/1 Verhältnis, ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p < 0.05$) und als einziges an Kontrollbesuch V5 ein statistisches Signifikanzniveau von $p < 0.001$.

Interessanterweise zeigt sich auch eine Verbesserung der BFI-Werte in den Placebogruppen sowohl bezogen auf die absolute Naloxondosis wie auch bezogen auf die verschiedenen Verhältnisgruppen. Hier liegt vermutlich ein Placeboeffekt vor,

möglicherweise hervorgerufen durch die Erwartung der Patienten, einen klinischen Nutzen durch die Behandlung zu erfahren. Ein ausgeprägter Placeboeffekt ist bei Studien zur Untersuchung von Schmerzen bzw. zur analgetischen Wirksamkeit von Medikamenten bekannt. Solche Effekte können aber auch bei anderen klinischen Symptomen beobachtet werden, z.B. der Verbesserung der motorischen Leistung bei Parkinson Erkrankten (Colloca und Benedetti, 2005).

Als Nebenzielgrößen für die Bewertung der Darmfunktion wurden Stuhlfrequenz, Laxantieneinnahme und Stuhlkonsistenz ermittelt.

Die Stuhlfrequenz war bei allen Gruppen mit annähernd einer Darmentleerung pro Tag hoch und wurde durch die orale Verabreichung von Naloxon nur leicht erhöht. Dennoch lässt sich ein Naloxondosis-abhängiger Trend zu einer höheren Stuhlfrequenz feststellen für die 20 mg und 40 mg Naloxon-Dosisgruppen und die Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen 1/1, 1.5/1, 2/1 und 3/1.

Die Mehrzahl der Patienten dokumentierte für die gesamte Erhaltungsphase im Median eine halb feste Stuhlkonsistenz. Unterschiede in der Stuhlkonsistenz konnten weder für die Naloxon-Dosisgruppen wie auch für die Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen festgestellt werden. Allerdings konnte ein Trend zu einer höheren Zahl von durchfallartigen Stühlen in Abhängigkeit von der Naloxondosis beobachtet werden.

Connell et al. (1965) ermittelten in einer Befragung bei 99% von 1055 Personen eine Stuhlfrequenz von dreimal pro Tag bis dreimal pro Woche. Dies macht deutlich, dass eine Bewertung der Obstipation alleine basierend auf der Stuhlfrequenz irreführend sein kann (McMillan, 2004). Es ist heute anerkannt, dass für die Beurteilung, ob und in welchem Ausmaß eine Obstipation besteht, die Erhebung der Stuhlfrequenz und Stuhlkonsistenz nicht ausreichend ist. Vielmehr muss die subjektive Einschätzung durch den Patienten bei der Beurteilung mit einbezogen werden (Sweeney, 1997). Subjektive Parameter sind z.B. schmerzhafte Stuhlentleerung, Unvollständigkeit der Stuhlentleerung, Anstrengung bei der Darmentleerung, etc.

Dies zeigt sich auch in der vorliegenden Studie. Während für die objektiven Parameter Stuhlfrequenz und Stuhlkonsistenz, wenn überhaupt, dann nur ein mässiger Trend in Abhängigkeit von der Naloxondosis gezeigt werden konnte, wurden für den subjektiven Parameter BFI signifikante Unterschiede zu Placebo festgestellt. Offensichtlich lässt sich durch die gleichzeitige Verabreichung von Laxantien eine zufrieden stellende Stuhlfrequenz erreichen. Dies führt jedoch nicht notwendigerweise zu einer positiven Bewertung der Darmfunktion durch den Patienten. Vielmehr scheinen für das Wohlbefinden und die Lebensqualität der Patienten subjektive Parameter, wie erfasst durch den BFI, eine entscheidende Rolle zu spielen.

Die Verbesserung der Darmfunktion wurde dabei erreicht trotz einer Reduktion in der Laxantieneinnahme in Abhängigkeit von der Naloxondosis. Alle Patienten wurden angewiesen, nach Randomisierung erst wieder ein Laxans einzunehmen, wenn eine Darmentleerung nicht innerhalb von drei Tagen erfolgte. So sollte verhindert werden, dass das gleichzeitige Verabreichen von Laxans und Naloxon zu einer initialen Diarrhö führt. Insofern ist die Anzahl der Tage mit Laxantieneinnahme an Kontrollbesuch V4 (eine Woche nach Randomisierung) nicht aussagekräftig. An Kontrollbesuch V5 (vier Wochen nach Randomisierung) kann jedoch ein deutlicher Unterschied zwischen den Naloxon-Dosisgruppen beobachtet werden: mit steigender Naloxondosis nimmt die Zahl der Tage mit Laxantieneinnahme ab. Bezogen auf die Oxycodon-Naloxon-Dosisgruppen zeigen insbesondere die 1/1, 1.5/1, 2/1 Verhältnisse und als Ausreißer das 8/1 Verhältnis deutlich reduzierte Werte. Sicherlich wäre es wünschenswert, die Einnahme von Laxantien durch eine Oxycodon-Naloxon Kombination überflüssig zu machen. Dies allerdings scheint nicht realisierbar – Naloxon kann lediglich die Opioid-induzierte Obstipation verringern, nicht aber die durch andere Ursachen entstandene Obstipation. So können viele Medikamente, wie z.B. Eisenpräparate, Diuretika, etc. zu einer Beeinträchtigung der Darmfunktion führen. Zudem kann eine vorbestehende idiopathische Obstipation das Auftreten einer OIC begünstigen. Die Wirkung von Naloxon bei einer idiopathischen Obstipation ist nicht geklärt. Hierzu liegt lediglich eine Untersuchung vor (Kreek et al., 1983), die auf eine Wirksamkeit auch bei idiopathischer Obstipation hinweist.

In der vorliegenden Studie konnte bestätigt werden, dass die orale Verabreichung von Naloxon bei obstipierten Opioid-behandelten Patienten dosisabhängig die Darmfunktion verbessert bei gleichzeitiger Reduktion der Laxantieneinnahme. Dabei waren die Oxycodon-Naloxon Verhältnisse 1/1, 1.5/1 und 2/1 bei allen Parametern den anderen Verhältnissen überlegen.

Nebenwirkungsprofil einer Oxycodon-Naloxon Kombination

Die Zahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (AEs) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SAEs) waren in allen untersuchten Gruppen vergleichbar. Hingegen konnte ein leichter Trend zu einer höheren Zahl von Patienten mit mittelschweren und schweren AEs mit steigender Naloxondosis beobachtet werden. Auch die Zahl der gastrointestinalen AEs war Naloxondosis-abhängig erhöht. Dies lässt sich insbesondere zurückführen auf die höhere Zahl von Patienten mit Diarrhö in den Naloxon-Verumgruppen. Bezogen auf die Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen wiesen die 1.5/1 und 2/1 Gruppe mit 50% bzw. 29,4% die höchste Inzidenz auf. Insbesondere das 1.5/1 Verhältnis mit 60 mg Oxycodon und 40 mg Naloxon wie auch die 60 mg Placebogruppe scheinen eine im Verhältnis zu den anderen Gruppen höhere Inzidenz von AEs/SAEs, vor allem Diarrhö, aufzuweisen. So war die Zahl der Studienabbrücher wegen eines AEs in dieser Gruppe neben dem 3/1 Verhältnis, das ebenfalls basierend auf einer Dosis von 60 mg Oxycodon gebildet wird, am höchsten.

Auch Meissner et al. (2000) und Latasch et al. (1997) berichten über das Auftreten von gastrointestinalen Nebenwirkungen nach oraler Applikation von Naloxon bei obstipierten Patienten. So traten in der von Meissner et al. durchgeführten Studie abdominelle Krämpfe sehr häufig auf. Die Autoren mutmaßen, dass dieser Effekt ein Teil des gewünschten laxierenden Effekts ist und möglicherweise durch ein kontinuierliches Dosierungsschema behoben werden kann. In der vorliegenden Studie wurde im Gegensatz zu den bisher veröffentlichten Untersuchungen retardiertes Naloxon verwendet, das einem kontinuierlichen Dosierungsschema entspricht. Dennoch wurde in Abhängigkeit von der Naloxondosis und dem Oxycodon-Naloxon Verhältnis ein Trend zu einem verstärkten Auftreten von gastrointestinalen AEs

beobachtet. Dabei war die Inzidenz am höchsten in den 60 mg Oxycodongruppen, i.e. die 60 mg Oxycodon-Naloxon Placebogruppe sowie die 1.5/1 und 3/1 Verhältnisgruppen.

Das Auftreten von Entzugssymptomen wurde in nahezu allen bisher durchgeführten und veröffentlichten Studien mit Naloxon beobachtet. In der Studie von Meissner et al. (2000) wurden zwar Entzugssymptome, aber kein Analgesieverlust dokumentiert. Dies deckt sich mit den Erkenntnissen der vorliegenden Studie. In allen Dosisgruppen wurde eine suffiziente Analgesie erreicht; dennoch wurde vereinzelt das Auftreten von Entzugssymptomen dokumentiert, das jedoch keine Korrelation mit den Dosierungsgruppen aufweist.

Die Auswertung der Subjective Opioid Withdrawal Scale (SOWS), die in den ersten sieben Tagen nach Randomisierung vom Patienten bewertet wurde, ergibt sehr niedrige Werte in allen Gruppen, aber eine Steigerung der SOWS-Werte in Abhängigkeit von der Naloxondosis wie auch der Oxycodondosis. Auch hier weist die Gruppe mit 60 mg Oxycodon die schlechtesten Ergebnisse auf. Üblicherweise werden Werte <26 (Maximalscore: 64) als klinisch nicht relevant angesehen (interne Kommunikation – Diskussion mit der FDA). Mittels des Regressionsmodells wurden Vorhersagewerte zwischen 8.61 und 16.11 ermittelt, die somit unterhalb der klinisch relevanten Grenze liegen.

Insgesamt waren alle Oxycodon-Naloxon Dosierungen gut verträglich – es konnte keine eindeutige Korrelation zwischen Auftreten von AEs/SAEs und einem Oxycodon-Naloxon-Verhältnis aufgezeigt werden. Diarrhö trat in der 1.5/1 Verhältnisgruppe mit 50% der Patienten am häufigsten auf.

Optimales Verhältnis von Oxycodon und Naloxon für eine fixe Kombination

Ein Ziel der Studie war es, das optimale Verhältnis von Oxycodon und Naloxon für eine fixe Kombination zu ermitteln, bei dem die bestehende Obstipation wirksam und

verträglich verringert wird, ohne zu Analgesieverlust oder Entzugssymptomen zu führen.

Die analgetische Wirksamkeit war bei allen untersuchten Verhältnisgruppen vergleichbar – bezüglich der Schmerzintensität konnten weder Unterschiede zu den Oxycodon-Naloxon Placebogruppen noch zu der Behandlung mit ausschließlich Oxycodon in der Follow-up Phase festgestellt werden. Insofern kann/muss die analgetische Wirksamkeit nicht als Entscheidungskriterium herangezogen werden.

Die Daten zur Darmfunktion zeigten eine Naloxondosis-abhängige Verbesserung, wobei die 1/1, 1.5/1 und 2/1 Verhältnisse die besten Ergebnisse erzielten. Nur das 1.5/1 Verhältnis und das 2/1-Verhältnis erreichten bei der Anwendung des Regressionsmodells bereits an Kontrollbesuch V4 ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p < 0.05$) und das 2/1 Verhältnis erreichte als einziges an Kontrollbesuch V5 ein statistisches Signifikanzniveau von $p < 0.001$. Daten zum 1/1 Verhältnis liegen ausschließlich für eine Kombination von 40 mg Oxycodon und 40 mg Naloxon vor – eine Entscheidung für dieses Verhältnis scheint bereits aus diesem Grund nicht möglich.

Die Verträglichkeit aller Behandlungsgruppen war gut und führte ebenfalls nicht zu einer Überlegenheit eines Oxycodon-Naloxon Verhältnisses. Allerdings war insbesondere das Auftreten von Diarrhö in der 1.5/1 Gruppe am höchsten, gefolgt vom 2/1 Verhältnis.

Basierend auf den vorliegenden Ergebnissen könnte die Weiterentwicklung einer fixen Kombination von Oxycodon und Naloxon im Verhältnis 2/1 die gestellten Anforderungen an ein effizientes und gleichzeitig verträgliches Analgetikum erfüllen. Eine fixe Kombination könnte die Schmerztherapie für Patient und Arzt vereinfachen, indem OIC als eine der häufigsten Nebenwirkungen von Anfang an verhindert oder der Schweregrad verringert wird. Insbesondere bei multimorbiden Patienten, die mit einer Reihe von verschiedenen Arzneimitteln behandelt werden müssen, könnte dies ein

Vorteil sein, weil auf eine zusätzliche Behandlung mit Laxantien möglicherweise verzichtet werden kann. Auf der anderen Seite geht durch die fixe Kombination die Möglichkeit verloren, Naloxon individuell zur optimalen Wirksamkeit zu titrieren.

Weitergehende Studien mit einer ausreichenden Fallzahl sind erforderlich zur Bestätigung der analgetischen Wirksamkeit und Wirksamkeit bezüglich der Darmfunktion mit einer fixen Kombination von Oxycodon und Naloxon im Verhältnis 2/1. Dabei sollte insbesondere auf das Auftreten von Diarrhö und Entzugssymptomen geachtet werden.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Oxycodon ist ein starker Opioid-Agonist, dessen Wirksamkeit in der Behandlung von starken Schmerzen seit langem bekannt ist. Wie alle Opiode weist auch Oxycodon neben der erwünschten analgetischen Wirkung unerwünschte Wirkungen auf. Die Opioid-induzierte gastrointestinale Dysfunktion mit dem Leitsymptom Obstipation ist eine häufig auftretende unerwünschte Wirkung.

Erste Untersuchungen haben gezeigt, dass gleichzeitig mit einem Opioid oral verabreichtes Naloxon (Opioid-Antagonist) die Opioid-induzierte Obstipation (OIC) verringern kann, ohne die analgetische Wirksamkeit zu beeinträchtigen. Eine Kombination von Oxycodon und Naloxon sollte somit eine verträgliche Behandlungsalternative für chronische Schmerzpatienten darstellen.

Ziel der vorliegenden randomisierten, kontrollierten und doppelblinden Studie war es, die Wirkung von oral appliziertem, retardiertem Naloxon auf die Darmfunktion zu untersuchen. Gleichzeitig sollte das optimale Verhältnis von Oxycodon zu Naloxon ermittelt werden, bei dem die maximale Reduktion/Prävention der OIC erreicht werden kann, ohne die analgetische Wirksamkeit zu beeinträchtigen.

202 chronische Schmerzpatienten erhielten über einen Zeitraum von vier Wochen zusätzlich zu der bestehenden Behandlung mit 40 mg, 60 mg oder 80 mg Oxycodon pro Tag entweder 10 mg, 20 mg oder 40 mg retardiertes Naloxon pro Tag oder Naloxon-Placebo. Nach der vierwöchigen Behandlung mit der Kombination wurden die Patienten für weitere zwei Wochen auf ausschließlich Oxycodon umgestellt. Aus der Kombination der verschiedenen Oxycodon- und Naloxon-Dosierungen ergaben sich neben den Oxycodongruppen (Naloxon Placebo) sieben verschiedenen Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen: 1/1, 1.5/1, 2/1, 3/1, 4/1, 6/1, 8/1.

Hauptzielparameter waren analgetische Wirksamkeit gemessen mittels einer numerischen Analog Skala (NAS) von 0 bis 100 und die Wirkung auf die Darmfunktion gemessen mittels des Bowel Function Indexes (BFI), der den Mittelwert aus drei Einzelparametern darstellt. Jeder Einzelparameter wurde erhoben mittels einer NAS von 0-100. Die Auswertung erfolgte für die absolute Naloxondosis und das Oxycodon-Naloxon Verhältnis.

Sowohl die Ergebnisse bezogen auf die absolute Naloxondosis wie auch bezogen auf die Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen zeigen keinerlei Hinweis auf eine Beeinträchtigung der analgetischen Wirksamkeit von Oxycodon durch die gleichzeitige Verabreichung von Naloxon. Die NAS-Werte waren in allen Gruppen vergleichbar während der gesamten Behandlungsphase und lagen im Mittel zwischen 37.2 (\pm 17.24) und 38.7 (\pm 17.5) für die Naloxon-Verumgruppen und 37.8 (\pm 18.22) für Placebo nach der vierwöchigen Behandlungsphase mit der Kombination.

Vier Wochen nach Randomisierung war eine Reduktion der mittleren BFI-Werte auf 26.1 (\pm 25.08) bis 40.3 (\pm 23.09) für die Naloxon-Verumgruppen und 45.4 (\pm 22.28) für die Naloxon Placebogruppe gemessen. Die Reduktion der BFI-Werte korrelierte dabei mit der Naloxondosis. Durch Umstellung auf ausschließlich Oxycodon wurde dieser Effekt wieder aufgehoben: die BFI-Werte erreichten nahezu ihr Ausgangsniveau (BFI-Werte zwischen 42.4 \pm 23.19 und 49.0 \pm 25.01). Auch bezogen auf die Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen lässt sich eine Naloxondosis- bzw. Verhältnisabhängige Verbesserung der Darmfunktion feststellen. Die besten Ergebnisse wurden erzielt in den 1/1, 1.5/1 und 2/1 Gruppen mit Werten von 21.9 (\pm 22.25), 21.8 (\pm 21.35) und 26.7 (\pm 23.98) nach vier Wochen Behandlung mit der Kombination. Wie für die absolute Naloxondosis bereits gezeigt, verschlechtern sich die Werte nach Umstellung auf ausschließlich Oxycodon und erreichen nahezu Ausgangsniveau.

Basierend auf den vorliegenden Ergebnissen könnte die Weiterentwicklung einer fixen Kombination von Oxycodon und Naloxon im Verhältnis 2/1 die gestellten Anforderungen an ein effizientes und gleichzeitig verträgliches Analgetikum erfüllen.

8. SUMMARY

Influence of the co-administration of Oxycodone and Naloxone on analgesic efficacy and opioid-induced bowel dysfunction

Oxycodone is a strong well established opioid-agonist with a known efficacy in the treatment of severe chronic pain. Like all opioids, oxycodone can be associated with adverse effects. One of the most frequent adverse effects associated with the use of opioids is opioid-induced bowel dysfunction whose cardinal symptom is opioid-induced constipation (OIC).

Exploratory investigations have shown that orally administered naloxone (opioid-antagonist) can prevent/reduce OIC without compromising the analgesic efficacy of oxycodone. A coadministration of oxycodone and naloxone could therefore represent a well tolerated treatment alternative for chronic pain patients.

The objective of the randomised, controlled, doubleblind study described in this document was to investigate the effect of co-administered oral prolonged-release naloxone with prolonged-release oxycodone on analgesic efficacy and improvement of bowel function in chronic pain patients. At the same time the optimal ratio of oxycodone to naloxone which leads to a reduction or prevention of OIC without compromising the analgesic efficacy of oxycodone should be identified.

202 chronic pain patients received 40 mg, 60 mg or 80 mg oxycodone per day and in addition 10 mg, 20 mg or 40 mg naloxone per day or naloxone placebo over a four weeks treatment period. After the four weeks treatment period with the open combination patients were switched to oxycodone only for further two weeks. Based on the combination of different oxycodone doses with naloxone doses seven different oxycodone-naloxone ratios besides the oxycodone only groups could be achieved: 1/1, 1.5/1, 2/1, 3/1, 4/1, 6/1, 8/1.

The primary efficacy outcomes of interest were mean pain and mean bowel function. Pain was assessed using a numerical analogue scale (NAS 0-100). Mean bowel function was based on patients' subjective assessment and was calculated from the means NAS of three distinct components of the bowel function index (BFI). The analysis was done for absolute naloxone doses as well as for the different oxycodone-naloxone ratios.

Results show comparable analgesic efficacy for the absolute naloxone groups as well as for the different oxycodone-naloxone ratios compared to naloxone placebo. Mean NAS values after a treatment period of four weeks were 37.2 (\pm 17.24) to 38.7 (\pm 17.5) for the naloxone groups and 37.8 (\pm 18.22) for naloxone placebo.

Bowel function improved with increasing naloxone doses. Accordingly, BFI values after four weeks were in the range between 26.1 (\pm 25.08) and 40.3 (\pm 23.09) for the absolute naloxone groups and 45.4 (\pm 22.28) for naloxone placebo. BFI values increased again after two weeks on oxycodone only. Greatest improvement was seen at oxycodone-naloxone ratios of 1/1, 1.5/1 and 2/1 with BFI values of 21.9 (\pm 22.25), 21.8 (\pm 21.35) and 26.7 (\pm 23.98), respectively. As for the absolute naloxone doses, BFI values increased again after two weeks on oxycodone only.

Overall, a fixed combination of prolonged-release oxycodone and prolonged-release naloxone in a 2/1 ratio warrants further investigation and may lead to an efficient and well tolerated analgesic drug superior to available treatment options.

9. LITERATURVERZEICHNIS

- Basilisco G, Camboni G, Bozzani A, Paravicini M, Bianchi PA
Oral naloxone antagonizes loperamide-induced delay of orocecal transit. *Digest Dis Sci* 1987. 32(8):829-832
- Beck D, Kettler D
Obstipationsbehandlung und differenzierter Laxanzieninsatz in der Palliativmedizin. *Z ärztl Fortbild Qual Sich* 2000. 94:563-567
- Becker G, Galandi D, Blum HE
Peripherally acting opioid antagonists in the treatment of opiate-related constipation: a systematic review. *J Pain Symptom Manag* 2007. 34(5):547-565
- Boström E, Simonsson USH, Hammarlund-Udenaes M
In vivo blood-brain barrier transport of oxycodone in the rat: indications for active influx and implications for pharmacokinetics/pharmacodynamics. *Drug Metab Dispos* 2006. 34(9):1624-1631
- Bouvy ML, Buurma H, Egberts TCG
Laxative prescribing in relation to opioid use and the influence of pharmacy-based intervention. *J Clin Pharm Ther* 2002. 27:107-110
- Caldwell JR, Hale ME, Boyd RE, Hague JM, Iwan T, Shi M, Lacouture PG
Treatment of osteoarthritis pain with CR oxycodone or fixed combination oxycodone plus acetaminophen added to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a double blind, randomized, multicenter, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 1999. 26(4):862-869
- Cameron JC
Constipation related to narcotic therapy. A protocol for nurses and patients. *Cancer Nurs* 1992. 15:372-377
- Caraceni A, Cherny N, Fainsinger R, Kaasa S, Poulain P, Radbruch L, DeConno F and the Steering Committee of the EAPC Research Network
Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care: recommendations of an expert working group of the European Association of Palliative Care. *J Pain Symptom Manag* 2002. 23(3):239-252
- Cepeda MS, Africano JM, Polo R, Alcalá R, Carr DB
Agreement between percentage pain reductions calculated from numeric rating scores of pain intensity and those reported by patients with acute or cancer pain. *Pain* 2003. 106:439-442
- Citron ML, Kaplan R, Parris WCV, Croghan MK, Herbst LH, Rosenbluth RJ, Reder RF, Slagle NS, Buckley BJ, Kaiko RF
Long-term administration of controlled-release oxycodone tablets for the treatment of cancer pain. *Cancer Invest* 1998. 16(8):562-571

- Colloca L, Benedetti F
Placebos and painkillers: is mind as real as matter? *Neuroscience* 2005. 6:545-552
- Connell AM, Hilton C, Irwine G, Lennard-Jones JE, Misiewicz JJ
Variation in bowel habits in two population samples. *Brit Med J* 1965. 2:1095-1099
- Cook S, Bell T, Sweeney S, Fehnel K, Hollis K
Impact on quality of life of constipation-associated GI symptoms related to opioid treatment in chronic pain patients: PAC-QOL results from the opioid survey. Annual meeting of the American Pain Society 2007.
- Culpepper-Morgan JA, Inturrisi CE, Portenoy RK, Foley K, Houde RW, Marsh F, Kreek MJ
Treatment of opioid-induced constipation with oral naloxone: a pilot study. *Clin Pharmacol Ther* 1992. 52(1):90-95
- De Luca A, Coupar MI
Insights into opioid action in the intestinal tract. *Pharmacol Ther* 1996. 69(2):103-115
- De Schepper HU, Cremonini F, Park MI, Camilleri M
Opioids and the gut: pharmacology and current clinical experience. *Neurogastroent Motil* 2004; 16:383-394
- Donner B, Willweber-Strumpf A, Zenz M
Schmerzmessung. In: Zenz M, Jurna I (ed). *Lehrbuch der Schmerztherapie*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2001.
- Drossman DA
Rome III – The functional gastrointestinal disorders. 3rd edition. Allen Press Inc 2006.
- Elliott AM, Smith BH, Hannaford PC, Smith WC, Chambers WA
The course of chronic pain in the community: results of a 4-year follow-up study. *Pain* 2002. 99:299-307
- Elliott AM, Smith BH, Penny KI, Smith WC, Chambers WA
The epidemiology of chronic pain in the community. *Lancet* 1999. 354:1248-1252
- Experten erarbeiteten Konsenspapier. *Pharm Ztg* 1999. 22:34-40
- Fachinformation Naloxon-ratiopharm
Ratiopharm GmbH, 89070 Ulm
- Fife Area Drug and Therapeutics Committee of the National Health Service, Scotland
Guidelines for the control of constipation in adult patients with cancer. *Cancer Control* 2004. 11(3) Suppl 1
- Fitzgibbon DR
Cancer pain: Management. In: John D Loeser (ed). *Bonica's Management of Pain*, 3rd edition, Lippincott Williams & Wilkins 2001. 659-703

- Freye E
Opioide in der Medizin. Springer Verlag, Berlin, 2001.
- Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E
Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. CMAJ 2006. 174(11):1589-1594
- Grond S, Zech D, Diefenbach C, Bischoff, A
Prevalence and pattern of symptoms in patients with cancer pain: A prospective evaluation of 1635 cancer patients referred to a pain clinic. J Pain Symptom Manag 1994. 9(6):372-382
- Hale ME, Fleischman R, Salzman R, Wild J, Iwan T, Swanton RE, Kaiko RF, Lacouture PG
Efficacy and safety of controlled-release versus immediate-release oxycodone: randomized, double-blind evaluation in patients with chronic back pain. Clin J Pain 1999. 15:179-183
- Handelsman L, Cochrane K, Aronson MJ, Ness R, Rubinstein KJ, Kanof PD
Two new rating scales for opiate withdrawal. Am J Drug Alcohol Abuse 1987. 13(3):293-308
- Hawkes ND, Richardson C, Evans BK, Rhodes J, Lewis SJ, Thomas GAO
Effect of an enteric-release formulation of naloxone on intestinal transit in volunteers taking codeine. Aliment Pharmacol Ther 2001. 15:625-630
- Hunt S
Supportive Care in Cancer. Onkologe 2003. 9:1272-1277
- International Conference on Harmonization (ICH)
Dose Response Information to support Drug Registration. CPMP/ICH/378/95 – adopted May 1994
- Jacobsen L, Mariano AJ
General considerations of chronic pain. In: John D. Loeser (ed). Bonica's Management of Pain. 3rd edition. Lippincott Williams & Wilkins 2001. 241-254
- Jage J, Jurna I
Opioidanalgetika. In: Zenz M, Jurna I (Hrsg): Lehrbuch der Schmerztherapie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2001.
- Jurna I und Baldauf J
Retardiert freigesetztes Naloxon oral: Aufhebung der Obstipation durch orales Morphin ohne Beseitigung der Analgesie. Der Schmerz 1993. 7:314-321
- Kaiko RF, Benziger DP, Fitzmartin RD, Burke BE, Reder RF, Goldenheim PD
Pharmacokinetic and pharmacodynamic relationships of controlled-release oxycodone. Clin Pharmacol Ther 1996. 59:52-61
- Kalso E
Oxycodone. J Pain Symptom Manag 2005. 29(5S):S47-S56

- Koizumi W, Toma H, Watanabe K, Katayama K, Kawahara M, Matsui K, Takiuchi H, Yoshino K, Araki N, Kodama K, Kimura H, Ichiro Kono I, Hasegawa H, Hatanaka K, Hirage K, Takeda F
Efficacy and tolerability of cancer pain management with controlled-release oxycodone tablets in opioid-naïve cancer pain patients, starting with 5 mg tablets. *Jpn J Clin Oncol* 2004. 34:608-614
- Kreek M-J, Schaefer RA, Hahn EF, Fishman J
Naloxone, a specific opioid antagonist, reverses chronic idiopathic constipation. *Lancet* 1983. 261 – 262
- Kurz A, Sessler DI
Opioid-induced bowel dysfunction. *Drugs* 2003. 63(7):649-671
- Kyle G
Constipation and palliative care – where are we now? *Int J Pall Nurs* 2007. 13(1):6-16
- Latasch L, Zimmermann M, Eberhardt B, Jurna I
Aufhebung einer Morphin-induzierten Obstipation durch orales Naloxon. *Anaesthesist* 1997. 46(3):191-194
- Lalovic B, Kharasch E, Hoffer C, Risler L, Liu-Chen L, Shen D
Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral oxycodone in healthy human subjects: Role of circulating active metabolites. *Clin Pharmacol Ther* 2006. 79(5):461-479
- Leow KP, Smith MT, Williams B, Cramond T
Single-dose and steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone in patients with cancer. *Clin Pharmacol Ther* 1992. 52(5):487-495
- Leslie J, Bell T, Annunziata K, Freedman D
Opioid-induced constipation compromises pain management and impacts patient quality of life. *Anesthesiology* 2006. 105:Abstract A1490
- Liu M, Wittbrodt E
Low-dose oral naloxone reverses opioid-induced constipation and analgesia. *J Pain and Symptom Manag* 2002. 23(1):48-53
- Mancini I, Bruera E
Constipation in advanced cancer patients. *Support Care Cancer* 1998. 6:356-364
- McMillan SC
Assessing and Managing Opiate-Induced Constipation in Adults with Cancer. *Cancer Control* 2004. 11(3) Suppl 1:3-9
- McMillan SC, Small BJ
Symptom distress and quality of life in patients with cancer newly admitted to hospice homecare. *Oncol Nurs Forum* 2002. 29:1421-1428
- McMillan SC, Tittle M, Hagan S, Laughlin J
Management of pain and pain-related symptoms in hospitalized veterans with cancer. *Cancer Nurs* 2000. 23(5):327-336

- Meissner W, Schmidt U, Hartmann M, Kath R, Reinhart K
Oral naloxone reverses opioid-associated constipation. *Pain* 2000. 84:105-109
- Meissner W, Schreiber T, Karzai W, Hartmann M
Opioidantagonisten zur Behandlung von gastrointestinalen Motilitätsstörungen. *Anästhesiologie & Intensivmedizin* 2003. 44:825-840
- Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A, Cherny N, Kaasa, S, Nauck F, Ripamonti C, DeConno F and the Steering Committee of the EAPC Research Network
Episodic (Breakthrough) Pain. *Cancer* 2002. 94(3):832-839
- Miyoshi HR, Leckband SG
Systemic Opioid Analgesics. In: John D Loeser (ed). *Bonica's Management of Pain*, 3rd edition, Lippincott Williams & Wilkins 2001. 1682-1709
- Moulin DE, Iezzi A, Aireh R, Sharpe WKJ, Boyd D, Mersky H
Randomised trial of oral morphine for chronic non-cancer pain. *Lancet* 1996. 347:143-147
- Mucci-LoRosso P, Berman BS, Ssilberestein PT, Citron ML, Bresslerr L, Weinstein SM, Kaiko RF, Buckles E, Reder RF
Controlled-release oxycodone compared with controlled-release morphine in the treatment of cancer pain: a randomized, double-blind, parallel-group study. *Eur J Pain* 1998. 2:239-249
- Müller-Lissner S, Beil W
Moderne Therapie mit Laxanzien. UniMed Verlag Bremen 2006.
- Opioids and Pain European Network of Minds: OPENMinds
The white paper on opioids and pain: a pan-european challenge 2005.
- Paice J and Cohen F
Validity of a verbally administered numeric rating scale to measure cancer pain intensity. *Cancer Nurs* 1997. 20(2):88-93
- Pain Society, Royal College of Anaesthetists, the Royal College of General Practitioners, Royal College of Psychiatrists
Recommendations for the appropriate use of opioids for persistent non-cancer pain 2004. The Pain Society, 21 Portland Place, London W1B 1PY. www.painsociety.org
- Panchal SJ, Müller-Schwefe P, Wurzelmann JI
Opioid-induced bowel dysfunction: prevalence, pathophysiology and burden. *Int J Clin Pract* 2007. 61(7):1181-1187
- Pappagallo M
Incidence, prevalence, and management of Opioid Bowel Dysfunction. *Am J Surg* 2001. 182:11S-18S

- Peckham EM, Traynor JR
Comparison of the Antinociceptive Response to Morphine and Morphine-Like Compounds in male and Female Sprague-Dawley Rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2006. 316:1195-1201
- Radbruch L, Sabatowski R, Loick G
Constipation and the use of laxatives: a comparison between transdermal fentanyl and oral morphine. *Palliative Med* 2000. 14:111-119
- Reisine T, Pasternak G
Opioid analgesics and antagonists. In: Hardman JG (ed). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th edition 1996. 521-555
- Riley J, Eisenberg E, Müller-Schwefe G, Drewes AM, Arendt-Nielsen L
Oxycodone: a review of its use in the management of pain. *Curr Med Res Opin* 2008. 24(1):175-192
- Robinson DB, Fritch M, Hulliet L, Petersen MA, Sikkema S, Theunink L, Timmer K
Development of a protocol to prevent opioid-induced constipation in patients with cancer: a research utilization project. *Clin J Oncol Nurs* 2000. 4(2):79-84
- Roth SH, Fleischmann RM, Burch FX, Dietz F, Bockow B, Rapoport RJ, Rutstein J, Lacouture PG
Around-the-clock, controlled-release oxycodone therapy for osteoarthritis-related pain. *Arch Intern Med* 2000. 160:853-60
- Sweeney MA
Constipation – Diagnosis and Treatment. *Home Care Provider* 1997. 2(5):250-255
- Swegle JM, Logemann C
Management of common opioid-induced adverse effects. *Am Fam Physician* 2006. 74:1347–1354
- Sykes M
An investigation of the ability of oral naloxone to correct opioid-related constipation in patients with advanced cancer. *Palliative Med* 1996. 10:135-144
- Treede RD
Physiologische Grundlagen der Schmerzentstehung und Schmerztherapie. In: Zenz M, Jurna I (Ed): *Lehrbuch der Schmerztherapie*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH 2001.
- Turk DC, Okifuji A
Pain Terms and Taxonomies of Pain. In: John D Loeser (ed). *Bonica's Management of Pain*, 3rd edition, Lippincott Williams & Wilkins 2001. 17-25
- Überall M, Müller-Schwefe G
Opioid-induced constipation – a frequent and distressing side effect in daily practice affecting oral and transdermal opioid applications. *Eu J P* 2006. 10(S1)

- Überall M, Müller-Schwefe G
The impact of opioid-induced constipation: a comprehensive patient survey. Submitted to Pain Europe, 2007
- Vanegas G, Ripamonti C, Sbanotto A, de Conno F
Side effects of morphine administration in cancer patients. Cancer Nurs 1998. 21(4):289-297
- Watson CP, Moulin D, Watt-Watson J, Gordon A, Eissenhoffer J
Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. Pain 2003. 105:71-78
- Weinstein SH, Pfeffer M, Schor JM, Indindoli L and Mintz M
Metabolites of naloxone in human urine. J Pharmacol Sci 1971. 60:1567-1568
- Wiedemann B, Funke C
Tumorschmerztherapie. Z ärztl Fortbild Qual Sich 1998. 92:23-28
- www.adolor.com
GSK and Adolor announce preliminary results from phase 3 safety. 2007
- Yuan CS, Foss JF
Methylnaltrexone: Investigation of clinical applications. Drug Develop Res 2000. 50:133-141
- Zech DFJ, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA
Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. Pain 1995. 63:65-76

10. ANHANG

Tab. A1 Ablaufschema der Studie

Phase	Pre-Randomization			Maintenance			Follow-up
Period	Screening	Titration/Run-in		Double-blind treatment			Oxy only
Study Visit	Screening (V1)	Baseline (V2)	Telephone contact ¹	End Titrat. (V3)	(V4)	End mainten. (V5)	End follow-up (V6)
At week	Week -1	Week 0		Visit 2 + 1-3 weeks	V3 + 1 week	V3 + 4 weeks	V5 + 2 weeks
Allowed deviation	Day -7 to -1	Day 0	Every 2 nd day	± 5 days	V3 + 7 to 10 days	± 2 days	± 5 days
Written informed consent	X						
Inclusion/exclusion crit	X	X		X2			
Demographics at screening	X						
Medical profile/review	X	X		X	X	X	
ECG	Not done						
Pregnancy test	X						
Physical examination	X	X		X	X	X	X
Safety laboratory		X		X5	X	X	
Anamnesis		X					
Pain NAS		X	X	X	X6	X6	
Documentation of constipation		X		X	X	X	X
Global efficacy and tolerability						X	
Patient ident handout		X					
Patient diary handout and/or check		X		X	X	X	X
Prior/concomitant medication	X	X		X	X	X	X
AE documentation			X	X	X	X	X
Pat. randomization				X			
Patient compliance check				X	X	X	X
Drug accountability				X	X	X	X
Dispense study medic		X3		X4	X4	X3	
Oxycodone dose adjustment			X				
Send inform letter to GP		X					

1: telephone contacts are mandatory every second day between baseline and end of titration and optional at other times.

Oxycodone dose adjustment was not possible during the maintenance phase.

2: check eligibility for maintenance phase

3: open label oxycodone only

4: open label oxycodone plus double-blind naloxone

5: Additional safety laboratory assessment (optional)

6: Pain was recorded daily in patient diary only (no entries were made in the CRF)

Tab. A2 Demographische Daten bezogen auf die Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen

Characteristic	Dose Ratios									
	40 mg/ Placebo	60 mg/ Placebo	80 mg/ Placebo	1/1	1.5/1	2/1	3/1	4/1	6/1	8/1
	N=17 (100%)	N=17 (100%)	N=16 (100%)	N=15 (100%)	N=18 (100%)	N=34 (100%)	N=18 (100%)	N=33 (100%)	N=12 (100%)	N=22 (100%)
Sex n (%)										
Male	6 (35.3)	6 (35.3)	7 (43.8)	5 (33.3)	8 (44.4)	11 (32.4)	8 (44.4)	10 (30.3)	4 (33.3)	10 (45.5)
Female	11 (64.7)	11 (64.7)	9 (56.3)	10 (66.7)	10 (55.6)	23 (67.6)	10 (55.6)	23 (69.7)	8 (66.7)	12 (54.5)
Age [years]										
Mean	51.8	52.8	56.0	59.0	55.0	56.1	58.3	57.8	57.8	55.0
SD	13.66	12.23	12.51	13.16	12.94	13.89	13.01	14.12	11.74	12.55
Median	52.0	53.0	56.5	61.0	55.5	60.0	60.5	52.0	61.0	55.0
Min-Max	37-84	29-75	31-90	34-78	35-72	27-76	39-90	35-86	34-73	28-77
Race n (%)										
Caucasian	17 (100.0)	17 (100.0)	16 (100.0)	15 (100.0)	18 (100.0)	34 (100.0)	18 (100.0)	33 (100.0)	12 (100.0)	22 (100.0)
Black	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asian	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Weight (kg)										
Mean	78.24	71.82	77.60	79.27	83.50	79.24	85.06	77.79	72.75	80.91
SD	11.00	15.33	13.45	17.71	20.36	15.78	11.93	14.34	14.23	14.26
Median	80.0	70.0	75.0	78.0	85.5	80.5	82.5	78.0	69.0	82.0
Min-Max	60-98	46-107	57-105	53-110	45-110	50-115	66-110	47-108	50-98	56-105
Height (cm)										
Mean	168.6	164.8	172.8	165.9	169.4	170.1	169.4	167.6	170.2	172.7
SD	6.59	6.52	9.87	8.62	8.87	7.80	9.19	7.98	9.29	7.22
Median	169.0	164.0	173.0	165.0	169.5	169.5	170.0	165.0	168.0	172.0
Min-Max	158-178	155-176	158-190	147-178	148-182	158-189	155-182	154-185	155-186	160-191
BMI (kg/m ²)										
Mean	27.51	26.51	26.04	28.74	28.88	27.38	29.97	27.78	25.06	27.13
SD	3.64	5.77	4.18	5.94	5.96	5.19	5.83	5.41	4.36	4.73
Median	26.79	25.65	25.02	28.09	30.47	26.70	28.58	26.64	24.32	26.43
Min-Max	22.6-34.7	17.1-40.3	18.8-34.6	21.2-39.8	16.8-38.6	17.0-38.9	21.7-42.6	17.3-38.3	19.9-36.4	19.5-37.2
Tumor patient n (%)										
Yes	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (2.9)	1 (5.6)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
No	16 (94.1)	17 (100.0)	16 (100.0)	15 (100.0)	17 (94.4)	33 (97.1)	17 (94.4)	32 (97.0)	12 (100.0)	22 (100.0)

Tab. A3 Begleitmedikation an Radomisierung (von mehr als 15% der Patienten berichtet)

WHO ATC Class	Dose Ratios									
	40 mg/ Placebo	60 mg/ Placebo	80 mg/ Placebo	1/1	1.5/1	2/1	3/1	4/1	6/1	8/1
	N=17 (100%)	N=17 (100%)	N=16 (100%)	N=15 (100%)	N=18 (100%)	N=34 (100%)	N=18 (100%)	N=33 (100%)	N=12 (100%)	N=22 (100%)
Laxatives	15 (88.2)	16 (94.1)	15 (93.8)	14 (93.3)	17 (94.4)	33 (97.1)	18 (100.0)	31 (93.9)	12 (100.0)	20 (90.9)
Psychoanaleptics	7 (41.2)	7 (41.2)	7 (43.8)	7 (46.7)	6 (33.3)	12 (35.3)	9 (50.0)	16 (48.5)	4 (33.3)	12 (54.5)
Analgesics	7 (41.2)	8 (47.1)	8 (50.0)	6 (40.0)	7 (38.9)	11 (32.4)	6 (33.3)	14 (42.4)	6 (50.0)	12 (54.5)
Antiinflammatory and antirheumatic products	7 (41.2)	3 (17.6)	2 (12.5)	6 (40.0)	7 (38.9)	13 (38.2)	3 (16.7)	11 (33.3)	4 (33.3)	9 (40.9)
Antispasmodics and anticholinergic agents and propulsives	4 (23.5)	5 (29.4)	4 (25.0)	4 (26.7)	3 (16.7)	7 (20.6)	4 (22.2)	8 (24.2)	4 (33.3)	4 (18.2)
Agents acting on the renin- angiotensin system	2 (11.8)	1 (5.9)	2 (12.5)	4 (26.7)	3 (16.7)	4 (11.8)	4 (22.2)	7 (21.2)	1 (8.3)	6 (27.3)
Antiepileptics	3 (17.6)	4 (23.5)	5 (31.3)	3 (20.0)	1 (5.6)	5 (14.7)	7 (38.9)	1 (3.0)	1 (8.3)	2 (9.1)
Antacids, drugs for treatment of peptic ulcers and flatulence	2 (11.8)	2 (11.8)	1 (6.3)	1 (6.7)	5 (27.8)	3 (8.8)	4 (22.2)	7 (21.2)	1 (8.3)	3 (13.6)
Beta blocking agents	2 (11.8)	2 (11.8)	2 (12.5)	2 (13.3)	2 (11.1)	1 (2.9)	3 (16.7)	7 (21.2)	1 (8.3)	7 (31.8)
Antithrombotic agents	1 (5.9)	2 (11.8)	2 (12.5)	0 (0.0)	2 (11.1)	4 (11.8)	2 (11.1)	7 (21.2)	1 (8.3)	3 (13.6)
Thyroid therapy	2 (11.8)	3 (17.6)	1 (6.3)	2 (13.3)	2 (11.1)	7 (20.6)	1 (5.6)	3 (9.1)	0 (0.0)	2 (9.1)
Anesthetics	3 (17.6)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (11.1)	2 (5.9)	3 (16.7)	6 (18.2)	1 (8.3)	2 (9.1)
Serum lipid reducing agents	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (6.7)	5 (27.8)	3 (8.8)	2 (11.1)	6 (18.2)	0 (0.0)	2 (9.1)
Diuretics	1 (5.9)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.1)	1 (2.9)	2 (11.1)	4 (12.1)	1 (8.3)	7 (31.8)
Vitamins	2 (11.8)	2 (11.8)	2 (12.5)	1 (6.7)	3 (16.7)	0 (0.0)	2 (11.1)	4 (12.1)	1 (8.3)	1 (4.5)
Antihistamines for systemic use	2 (11.8)	3 (17.6)	1 (6.3)	1 (6.7)	1 (5.6)	1 (2.9)	1 (5.6)	4 (12.1)	1 (8.3)	1 (4.5)
Muscle relaxants	0 (0.0)	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (11.8)	1 (5.6)	5 (15.2)	1 (8.3)	1 (4.5)
Cardiac therapy	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (6.3)	0 (0.0)	3 (16.7)	1 (2.9)	2 (11.1)	2 (6.1)	0 (0.0)	3 (13.6)
Urologicals	1 (5.9)	2 (11.8)	1 (6.3)	0 (0.0)	3 (16.7)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (4.5)

Tab. A4 Rescuemedikation bezogen auf die Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen

	Dose Ratios									
	40 mg/ Placebo	60 mg/ Placebo	80 mg/ Placebo	1/1	1.5/1	2/1	3/1	4/1	6/1	8/1
Mean Amount of Rescue Medication (mg per day)	N=17 (100%)	N=17 (100%)	N=16 (100%)	N=15 (100%)	N=17 (100%)	N=32 (100%)	N=17 (100%)	N=32 (100%)	N=11 (100%)	N=22 (100%)
Visit 3 (Randomization)*										
N (n†)	17 (2)	17 (2)	16 (4)	15 (2)	17 (3)	32 (6)	17 (4)	32 (4)	11 (0)	22 (4)
Mean	0.2	1.3	2.1	0.2	2.7	1.0	1.0	0.5	0.0	3.0
SD	0.47	4.86	5.19	0.59	6.69	2.84	2.33	1.69	0.0	9.45
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Min-Max	0-1	0-20	0-20	0-2	0-20	0-15	0-9	0-9	0-0	0-43
Visit 4 (Maintenance)*										
N (n†)	15 (3)	17 (2)	16 (5)	15 (3)	15 (5)	28 (3)	16 (4)	31 (9)	11 (2)	21 (5)
Mean	0.8	0.3	4.4	1.0	2.6	0.5	2.5	2.0	2.6	0.7
SD	2.16	0.88	10.49	2.70	5.50	1.98	5.99	4.04	6.30	1.33
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Min-Max	0-8	0-3	0-40	0-10	0-20	0-10	0-20	0-17	0-20	0-4
Visit 5 (End of Maintenance)*										
N (n†)	14 (3)	17 (3)	15 (2)	14 (1)	14 (3)	28 (4)	12 (3)	29 (10)	10 (2)	19 (7)
Mean	0.8	0.3	1.1	0.4	1.1	0.8	3.2	2.6	2.3	4.1
SD	1.83	0.56	3.21	1.53	2.39	1.92	7.21	5.20	6.29	10.54
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Min-Max	0-6	0-1	0-12	0-6	0-7	0-6	0-20	0-20	0-20	0-46
Visit 6 (End of Follow-up)*										
N (n†)	13 (2)	17 (3)	15 (2)	13 (0)	13 (2)	25 (2)	12 (1)	28 (9)	9 (2)	18 (3)
Mean	2.1	0.4	5.1	0.0	0.5	0.9	0.7	1.9	2.9	0.5
SD	6.02	1.10	13.58	0.0	1.60	2.97	2.47	3.76	6.70	1.20
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Min-Max	0-21	0-4	0-40	0-0	0-6	0-11	0-9	0-15	0-20	0-4
Entire Maintenance Phase**										
N (n†)	17 (5)	17 (4)	16 (6)	15 (3)	17 (7)	31 (6)	17 (7)	32 (13)	11 (2)	22 (9)
Mean	0.6	0.2	1.9	0.8	2.4	0.8	2.1	1.9	2.2	2.2
SD	1.11	0.47	3.48	2.04	5.12	2.30	5.05	3.78	5.73	5.33
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Min-Max	0-3	0-1	0-10	0-7	0-20	0-10	0-19	0-18	0-19	0-24

*Mean during the last 7 days according to patient diary; **Mean for all values recorded during maintenance phase according to patient diary

n† Number of patients taking rescue medication

Tab. A5 Generalized Linear Model (GLM)

OXN2401
 Mundipharma Research GmbH
 Estimate from GLM Model
 Section 14.2 Table 12.6-3.3: Estimates from GLM Model
 Mean Bowel Function - Visit 5 (medication as assigned)

The GLM Procedure

Number of observations 172

NOTE: Due to missing values, only 168 observations can be used in this analysis.

OXN2401
 Mundipharma Research GmbH
 Estimate from GLM Model
 Section 14.2 Table 12.6-3.3: Estimates from GLM Model
 Mean Bowel Function - Visit 5 (medication as assigned)

The GLM Procedure

Dependent Variable: mconstip Bow Function

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
Model	6	20394.4888	3399.0815	6.50	<.0001
Error	161	84208.0132	523.0311		
Corrected Total	167	104602.5020			

R-Square	Coeff Var	Root MSE	mconstip Mean
0.194971	63.41209	22.86987	36.06548

Source	DF	Type I SS	Mean Square	F Value	Pr > F
nlxdose	1	8992.576840	8992.576840	17.19	<.0001
oxydose	1	2840.459304	2840.459304	5.43	0.0210
constibase	1	6965.640043	6965.640043	13.32	0.0004
nlxsquared	1	767.565009	767.565009	1.47	0.2275
oxysquared	1	99.713243	99.713243	0.19	0.6630
nlxoxy	1	728.534391	728.534391	1.39	0.2397

Tab. A5 fortgesetzt

OXN2401
Mundipharma Research GmbH
Estimate from GLM Model
Section 14.2 Table 12.6-3.3: Estimates from GLM Model
Mean Bowel Function - Visit 5 (medication as assigned)

The GLM Procedure

Dependent Variable: mconstip Bow Function

Source	DF	Type III SS	Mean Square	F Value	Pr > F
nlxdose	1	2978.585870	2978.585870	5.69	0.0182
oxydose	1	77.724792	77.724792	0.15	0.7004
constibase	1	7416.385300	7416.385300	14.18	0.0002
nlxsquared	1	748.205419	748.205419	1.43	0.2334
oxysquared	1	76.389304	76.389304	0.15	0.7028
nlxoxy	1	728.534391	728.534391	1.39	0.2397

Parameter	Estimate	Standard Error	t Value	Pr > t
80/10 vs 80/0	-6.6795828	3.60135050	-1.85	0.0655
80/13.33 vs 80/0	-8.3753695	4.43256889	-1.89	0.0606
80/20 vs 80/0	-10.9708314	5.61446867	-1.95	0.0524
80/26.67 vs 80/0	-12.5048115	6.30790399	-1.98	0.0491
80/40 vs 80/0	-12.3883260	7.67691668	-1.61	0.1085
60/10 vs 60/0	-8.4413484	3.31158557	-2.55	0.0117
60/15 vs 60/0	-11.7663973	4.27792109	-2.75	0.0066
60/20 vs 60/0	-14.4943626	4.81624004	-3.01	0.0030

Tab. A5 fortgesetzt

OXN2401
Mundipharma Research GmbH
Estimate from GLM Model
Section 14.2 Table 12.6-3.3: Estimates from GLM Model
Mean Bowel Function - Visit 5 (medication as assigned)

The GLM Procedure

Dependent Variable: mconstip Bow Function

Parameter	Estimate	Standard Error	t Value	Pr > t
60/30 vs 60/0	-18.1590425	4.86075699	-3.74	0.0003
60/40 vs 60/0	-19.4353883	4.80853531	-4.04	<.0001
40/10 vs 40/0	-10.2031140	3.66334180	-2.79	0.0060
40/13.33 vs 40/0	-13.0734110	4.51169272	-2.90	0.0043
40/20 vs 40/0	-18.0178937	5.71808362	-3.15	0.0019
40/40 vs 40/0	-26.4824506	7.65601620	-3.46	0.0007
1.5:1 Ratio vs Nalox Placebo	-16.4540574	5.05296755	-3.26	0.0014
2:1 Ratio vs Nalox Placebo	-16.1884208	4.53922120	-3.57	0.0005
3:1 Ratio vs Nalox Placebo	-13.3575142	4.59697267	-2.91	0.0042
4:1 Ratio vs Nalox Placebo	-10.9801142	4.14672964	-2.65	0.0089
6:1 Ratio vs Nalox Placebo	-7.9614067	3.25219562	-2.45	0.0154
<=2:1 Ratio vs >2:1 Ratio	-8.9231668	3.57884860	-2.49	0.0137
<=2:1 Ratio vs Nalox Placebo	-19.0810147	4.46314842	-4.28	<.0001
>2:1 Ratio vs Nalox Placebo	-10.1578478	3.93495767	-2.58	0.0107
<=3:1 Ratio vs >3:1 Ratio	-9.0899651	3.04802561	-2.98	0.0033
<=3:1 Ratio vs Nalox Placebo	-18.1636842	4.32227524	-4.20	<.0001

Tab. A5 fortgesetzt

OXN2401
Mundipharma Research GmbH
Estimate from GLM Model
Section 14.2 Table 12.6-3.3: Estimates from GLM Model
Mean Bowel Function - Visit 5 (medication as assigned)

The GLM Procedure

Dependent Variable: mconstip Bow Function

Parameter	Estimate	Standard Error	t Value	Pr > t
>3:1 Ratio vs Nalox Placebo	-9.0737192	3.73733908	-2.43	0.0163
2:1 Ratio vs 4:1 Ratio	-5.2083063	2.17964446	-2.39	0.0180

Parameter	Estimate	Standard Error	t Value	Pr > t
Intercept	17.77067383	34.51731310	0.51	0.6074
nlxdose	-1.49208122	0.62524636	-2.39	0.0182
oxydose	0.45039081	1.16835147	0.39	0.7004
constibase	0.31334826	0.08321372	3.77	0.0002
nlxsquared	0.01194167	0.00998432	1.20	0.2334
oxysquared	-0.00365768	0.00957091	-0.38	0.7028
nlxoxy	0.00880883	0.00746375	1.18	0.2397

Tab. A6 Zahl der AEs während der Erhaltungsphase bezogen auf die Naloxon Dosisgruppen

Category	Absolute Dose of Naloxone							
	Naloxone Placebo		Naloxone 10 mg		Naloxone 20 mg		Naloxone 40 mg	
	N=50 (100%)		N=51 (100%)		N=51 (100%)		N=50 (100%)	
	E	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E	N (%)
Adverse Events	111	32 (64.0)	119	35 (68.6)	129	32 (62.7)	140	35 (70.0)
Causally Related#	74	25 (50.0)	93	26 (51.0)	100	27 (52.9)	109	30 (60.0)
Leading to discontinuation of study drug	1	1 (2.0)	13	5 (9.8)	29	6 (11.8)	30	9 (18.0)
Serious Adverse Events	1	1 (2.0)	5	3 (5.9)	1	1 (2.0)	3	3 (6.0)
Causally Related#	0	0 (0.0)	3	1 (2.0)	0	0 (0.0)	2	2 (4.0)
Leading to discontinuation of study drug	1	1 (2.0)	5	3 (5.9)	1	1 (2.0)	3	3 (6.0)
Deaths	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)

Tab. A7 Zahl der SAEs während der Erhaltungsphase bezogen auf die Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen

System organ class Preferred term	40 mg/Plac. Patients N=17 (100%)	Ev. n	60 mg/Plac. Patients N=17 (100%)	Ev. n	80 mg/Plac. Patients N=16 (100%)	Ev. n	1/1 Patients N=15 (100%)	Ev. n	1.5/1 Patients N=18 (100%)	Ev. n
Injury, poisoning and procedural complications	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (6.3%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0
Femur fracture	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (6.3%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0
Muscle cramps	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0
Nervous system disorders	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (5.6%)	1
Transient ischaemic attack	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (5.6%)	1
Psychiatric disorders	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0
Psychotic disorder NOS	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0

Ev. = Events

Produced by PRA: t sae.sas

FINAL

03DEC03 11:51

Tab. A7 fortgesetzt

System organ class Preferred term	2/1 Patients N=34 (100%)	Ev. n	3/1 Patients N=18 (100%)	Ev. n	4/1 Patients N=33 (100%)	Ev. n	6/1 Patients N=12 (100%)	Ev. n	8/1 Patients N=22 (100%)	Ev. n
Injury, poisoning and procedural complications	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0
Femur fracture	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (4.5%)	1
Muscle cramps	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (4.5%)	1
Nervous system disorders	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0
Transient ischaemic attack	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0
Psychiatric disorders	1 (2.9%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0
Psychotic disorder NOS	1 (2.9%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0

Ev. = Events

Produced by PRA: t_sae.sas

FINAL

03DEC03 11:51

Tab. A8 SAEs während der Erhaltungsphase bezogen auf die Oxycodon-Naloxon Verhältnisgruppen

Dose Ratio – treatment group	Patient Number	Age (years)	Sex	Time in study until onset of AE (days‡)	Adverse event (Reported term)	Adverse event (MedDRA preferred term)	Relationship to study drug*	Action concerning study drug	Outcome
80 mg/ Placebo – Naloxone placebo	33 215	69	Female	33	Fracture of femur	Femur fracture	Not related	Discontinued	Not recovered/ not resolving
1.5/1 – 40 mg naloxone	25 214	71	Male	8	Transient ischaemic attack	Transient ischaemic attack	Not related	Discontinued	Not recovered/ not resolving
1.5/1 – 40 mg naloxone	27 003	72	Female	8	Watery diarrhea	Diarrhoea NOS	Probable	Discontinued	Recovered/ Resolved
2/1 – 40 mg naloxone	01 094	42	Female	10	Psychosis	Psychotic disorder NOS	Definite	Discontinued	Recovered/ Resolved
3/1 – 20 mg naloxone	33 203	80	Female	25	Sarcoidosis	Sarcoidosis NOS	Not related	Discontinued	Recovering/ Resolving
4/1 – 10 mg naloxone	27 220	74	Female	29	Pain exacerbation	Pain exacerbated	Not related	Discontinued	Not recovered/ not resolving
6/1 – 10 mg naloxone	01 162	64	Female	9	Worsening of cholelithiasis	Cholelithiasis	Improbable	Discontinued	Not recovered/ not resolving
8/1 – 10 mg naloxone	27 001	45	Male	11	Diarrhea	Diarrhoea NOS	Probable	Discontinued	Recovered/ Resolved
8/1 – 10 mg naloxone	27 001	45	Male	11	Cramping	Muscle Cramps	Probable	Discontinued	Recovered/ Resolved
8/1 – 10 mg naloxone	27 001	45	Male	11	Nausea	Nausea	Probable	Discontinued	Recovered/ resolved

Tab. A9 SOWS-Fragebogen im Patienten-Tagebuch

Bitte Datum in obiges Feld eintragen.					
Bitte tragen Sie Ihr Befinden (am besten abends) für den heutigen Tag in die untere Tabelle ein:					
	gar nicht	ein wenig	mittel	stark	extrem
Ich bin besorgt	X				
Ich muss gähnen	X				
Ich schwitze	X				
Meine Augen tränen	X				
Meine Nase läuft	X				
Ich habe Gänsehaut	X				
Ich zittere	X				
Ich habe Hitzegefühle	X				
Ich habe Kältegefühle	X				
Ich habe Knochen- oder Muskelschmerzen		X			
Ich bin unruhig	X				
Mir ist übel		X			
Ich muss mich übergeben	X				
Meine Muskeln zucken	X				
Ich habe Bauchkrämpfe	X				
Ich kann nicht still sitzen	X				

Publikationsliste

Wissenschaftliche Poster:

- Hopp M, Ruckes C, Friedman M, Miller J, Leyendecker P, Reimer K, Fleischer W
The combination of naloxone with prolonged release oxycodone is able to reduce opioid-induced constipation – results of a clinical study. Poster Deutscher Schmerzkongress Bremen, Oktober 2005
- Hopp M, Leyendecker P, Ruckes C, Fleischer W, Reimer K
Einfluss von retardiertem Naloxon auf die analgetische Wirksamkeit von retardiertem Oxycodon – Ergebnisse einer klinischen Studie. Poster Der Deutsche Schmerztag, Frankfurt, März 2007
- Hopp M, Leyendecker P, Ruckes C, Fleischer W, Reimer K
Die Kombination von retardiertem Naloxon mit retardiertem Oxycodon kann eine Opioid-induzierte Obstipation reduzieren – Ergebnisse einer klinischen Studie. Poster Der Deutsche Schmerztag, Frankfurt, März 2007
- Meissner W, Leyendecker P, Hopp M, Ruckes C, Fleischer W, Reimer K
Coadministration of prolonged release oral naloxone has no impact on the efficacy of oxycodone in chronic severe pain. Poster Annual Scientific Meeting of the British Pain Society, Glasgow, April 2007
- Hopp M, Leyendecker P, Ruckes C, Fleischer W, Reimer K.
Einfluss von retardiertem Naloxon auf die analgetische Wirksamkeit von retardiertem Oxycodon – Ergebnisse einer klinischen Studie. Poster Deutscher Anästhesiekongress, Hamburg, Mai 2007
- Hopp M, Leyendecker P, Ruckes C, Fleischer W, Reimer K
Die Kombination von retardiertem Naloxon mit retardiertem Oxycodon kann eine Opioid-induzierte Obstipation reduzieren – Ergebnisse einer klinischen Studie. Poster Deutscher Anästhesiekongress, Hamburg, Mai 2007
- Nadstawek J, Leyendecker P, Hopp M, Ruckes C, Fleischer W, Reimer K.
Patient assessment of a novel therapeutic approach for the treatment of severe, chronic pain. Poster Annual European Congress of Rheumatology EULAR, Barcelona, June 2007
- Müller-Lissner S, Hopp M, Leyendecker P, Ruckes C, Reimer K.
Oral prolonged-release oxycodone/naloxone combination reduces opioid-induced bowel dysfunction in chronic pain patients. Poster 2nd International Congress on Neuropathic Pain NeuPSIG, Berlin, June 2007

- Müller-Lissner S, Hopp M, Leyendecker P, Ruckes C, Reimer K.
 Oral prolonged-release oxycodone/naloxone combination reduces opioid-induced bowel dysfunction in chronic pain patients. Poster 4th World Congress of the World Institute of Pain, Budapest, September 2007
- Hopp M, Leyendecker P, Bosse B, Ruckes C, Grothe B, Reimer K.
 Schmerztherapie mit der Fixkombination aus retardiertem Oxycodon und retardiertem Naloxon reduziert die Opioid-induzierte Obstipation – Ergebnisse einer klinischen Studie. Poster Deutscher Schmerzkongress, Berlin, Oktober 2007
- Meissner W, Hopp M, Leyendecker P, Ruckes C, Dzerr H, Grothe B, Fleischer W, Reimer K
 Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release (PR) tablets in patients with moderate to severe chronic pain. Poster Annual Scientific Meeting of the British Pain Society, Glasgow, April 2008
- Müller-Lissner S, Leyendecker P, Hopp M, Ruckes C, Fleischer W, Reimer K
 Oral prolonged release oxycodone/naloxone combination reduces opioid-induced constipation in patients with severe chronic pain. Poster Annual Scientific Meeting of the British Pain Society, Glasgow, April 2008-10-27
- Nadstawek J, Leyendecker P, Hopp M, Ruckes C, Fleischer W, Reimer K
 Patient assessment of a novel therapeutic approach for the treatment of severe, chronic pain. Poster Annual Scientific Meeting of the British Pain Society, Glasgow, April 2008
- Müller-Lissner S, Leyendecker P, Hopp M, Ruckes C, Fleischer W, Reimer K
 Oral prolonged release oxycodone/naloxone combination reduces opioid-induced constipation in patients with severe chronic pain. Poster EAPC, Trondheim, May 2008
- Simpson KH, Meissner W, Leyendecker P, Hopp M, Bosse B, Nichols T, Reimer K
 Analgesic efficacy of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release (PR) tablets in patients with moderate to severe chronic pain. Poster IASP, Glasgow, August 2008-10-27
- Leyendecker P, Hopp M, Bosse B, Ruckes C, Grothe B, Rentz A, Reimer K
 Bowel Function Index – a new validated questionnaire for assessing opioid induced constipation. Poster IASP, Glasgow, August 2008-10-27
- Müller-Lissner S, Löwenstein O, Leyendecker P, Hopp M, Bosse B, Nichols T, Krain B, Reimer K
 Improved bowel function with a combination of oxycodone and naloxone (OXN) as prolonged release (PR) tablets in patients with moderate to severe chronic pain. Poster IASP, Glasgow, August 2008-10-27

Smith KJ, Mundin G, Bailey P, Hopp M, Leyendecker P, Bosse B, Reimer K
Prolonged release oxycodone/naloxone tablets: dose proportional pharmacokinetics.
Poster IASP, Glasgow, August 2008-10-27

Woodward J, Smith KJ, Hopp M, Leyendecker P, Mundin GE, Bosse B, Reimer K
Prolonged release oxycodone/naloxone tablets: pharmacokinetics in the elderly.
Poster IASP, Glasgow, August 2008-10-27

Veröffentlichungen:

Meissner W, Leyendecker P, Mueller-Lissner S, Nadstawek J, Hopp M, Ruckes C, Wirz S, Fleischer W, Reimer K.

A randomised controlled trial with prolonged-release oral oxycodone and naloxone to prevent and reverse opioid-induced constipation. *Eur J Pain* (2009). 13:56-64

Vondrackova D, Leyendecker P, Meissner W, Hopp M, Szombati I, Hermanns K, Ruckes C, Weber S, Grothe B, Fleischer W, Reimer K.

Analgesic Efficacy and Safety of Oxycodone in Combination With Naloxone as Prolonged Release Tablets in Patients With Moderate to Severe Chronic Pain. *J Pain*.(2008). 9(12):1144-1154

Nadstawek J, Leyendecker P, Hopp M, Ruckes C, Wirz S, Fleischer W, Reimer K.

Patient assessment of a novel therapeutic approach for the treatment of severe, chronic pain. *Int J Clin Pract*. (2008). 62:1159-67.

Smith K, Hopp M, Mundin G, Leyendecker P, Bailey P, Grothe B, Uhl R, Reimer K
Single- and multiple-dose pharmacokinetic evaluation of oxycodone and naloxone in an opioid agonist/antagonist prolonged release combination in healthy adult volunteers. *Clin Ther* (2008). 30(11): 2051-2068

Reimer K, Hopp M, Zenz M, Maier C, Holzer P, Mikus G, Bosse B, Smith K, Buschmann-Kramm C, Leyendecker P

Meeting the challenges of opioid-induced constipation in chronic pain management – a novel approach. *Pharmacology* (2009). 83:10-17

Simpson K, Leyendecker P, Hopp M, Müller-Lissner S, Löwenstein O, De Andrés J, Troy Ferrarons J, Bosse B, Krain B, Nichols T, Kremers W, Reimer K

A randomized double-blind trial of a fixed-ratio combination of prolonged release oxycodone and naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in patients with moderate-to-severe noncancer pain. *CMRO* (2008). 24(12): 3503-3512

Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand im Rahmen meiner Anstellung bei Mundipharma Research GmbH & Co. KG. Sie umfasst die Ergebnisse einer klinischen Studie – die statistische Auswertung wurde von der Abteilung „Data management und Statistics“ durchgeführt und mir für die vorliegende Arbeit zur Verfügung gestellt.

Hiermit bedanke ich mich bei der Mundipharma Research GmbH & Co. KG, namentlich bei Herrn Dr. Wolfgang Fleischer und Frau PD Dr. Karen Reimer für die Möglichkeit, basierend auf den Daten der Studie meine Doktorarbeit zu erstellen.

Ferner bedanke ich mich bei Frau Prof. Dr. Katja Becker für die Übernahme der Erstgutachterschaft, bei Herrn Prof. Dr. Michael Krawinkel für die Übernahme der Zweitgutachterschaft. Beiden möchte ich ganz herzlich für Ihre freundliche Unterstützung während der Erstellung der Arbeit danken.

Ganz besonders möchte ich mich bei Frau PD Dr. Karen Reimer, Herrn Dr. Michael Hopp, Herrn Björn Bosse, Frau Alexandra Färber-Apfelbaum und Frau Lisa Huston für die motivierenden Worte und konstruktiven Diskussionen bedanken.

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Gießen, 25.6.2008