

Fortbildungstelegramm Pharmazie

Zertifizierte Fortbildung

FORTE-PHARM

Neue Arzneimittel zur Behandlung der Opioid-induzierten Obstipation:

Der Mechanismus-basierte Ansatz
von Methylnaltrexon,
Naloxon und
Alvimopan



Opioid-induzierte enterale
Dysfunktion

Methylnaltrexon

Oxycodon / Naloxon
(retard)

Alvimopan

Neue Arzneimittel zur Behandlung der Opioid-induzierten Obstipation:

Der Mechanismus-basierte Ansatz von Methylnaltrexon, Naloxon und Alvimopan

Dr. rer. nat. Marc Oppermann¹
Apotheker

¹Korrespondenzadresse:

Institut für Pharmakologie und klinische Pharmakologie
Universitätsklinikum Düsseldorf,
Heinrich-Heine-Universität
Moorenstr. 5,
40225 Düsseldorf
Marc.Oppermann@uni-duesseldorf.de

Lektorat:

Prof. Dr. Georg Kojda, Fachpharmakologe, Fachapotheker für Arzneimittelinformation,
Institut für Pharmakologie und klinische Pharmakologie, Universitätsklinikum Düsseldorf

N.N.

Den Fortbildungsfragebogen zur Erlangung eines Fortbildungspunktes zum
Fortbildungstelegramm Pharmazie finden Sie hier:

<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/Kurzportraet.html>

Abstract

The most common side effect of treatment with opioid analgetics is constipation, which is triggered by activation of μ -opioid receptors in the gastrointestinal system. This adverse effect may lead to a significant and strong impairment of quality of life. Therapy is carried out by the commonly used laxatives, but efficacy often remains poor. A new alternative is the application of solely peripherally active μ -receptor antagonists that do not inhibit central actions of opioids, e.g. analgesia. Methylnaltrexone is approved for subcutaneous application. It is able to trigger bowel movements and defecations within 4 hours after application and have proven useful to treat severe constipation. A prolonged release formulation of oral naloxone attenuates constipation via its peripheral mechanism and is used to prevent and to treat significant and severe constipation. It is available in a combination together with prolonged release oxycodone. Alvimopan is an orally administered selective μ -antagonist without central activity, but currently available in the USA only.

Abstrakt

Die häufigste Nebenwirkung einer Behandlung mit Opioiden ist die Obstipation, die durch Aktivierung von peripheren μ -Opioidrezeptoren ausgelöst wird. Diese Nebenwirkung kann zu starken Einbußen der Lebensqualität führen. Die Therapie erfolgt symptomatisch mittels Laxantien, die aber häufig ineffektiv sind. Als neue therapeutische Alternative bietet sich die Verwendung von ausschließlich peripher wirksamen μ -Opioidrezeptor-Antagonisten an, die die analgetische Wirkung der Opiode nicht vermindern. Methylnaltrexon ist als subkutane Anwendung zugelassen. Es kann bei Opioid-Patienten innerhalb von vier Stunden eine Defäkation auslösen. Eine Retardierung oraler Zubereitungen von Naloxon kann ebenfalls die Obstipation über den peripheren Mechanismus lindern und zeigt keine systemischen Wirkungen. Eine solche Zubereitung ist derzeit in Kombination mit retardiertem Oxycodon erhältlich. Alvimopan ist ein oral applizierbarer selektiver peripherer μ -Antagonist ohne zentrale Wirkung, der bislang jedoch nur in den USA zugelassen ist.

Einleitung

Die Entstehung einer Obstipation als wichtige Nebenwirkung einer Opioid-Therapie lässt sich direkt aus dem Wirkmechanismus der Opiode erklären. Wie im vorausgegangenen Artikel ([Weblink 1](#)) dargestellt, sind für die obstipierende Wirkung die präsynaptischen μ -Opioid-Rezeptoren von Bedeutung, die auf den Neuronen des vegetativen Systems und den beiden Plexus der Darmwand vorkommen. Eine Aktivierung dieser Rezeptoren durch Opiode inhibiert letztlich die Freisetzung von Neurotransmittern, z.B. Acetylcholin, und führt sowohl zu einer Lähmung der glatten Längsmuskulatur als auch zu einer verstärkten Kontraktion der zirkulären glatten Muskeln. In Kombination mit verminderter Sekretion und verstärkter Reabsorption resultiert eine spastische Obstipation (1). So weist der Großteil der im Handel erhältlichen Opioid-Analgetika eine Obstipation als häufige oder sehr häufige Nebenwirkung auf ([Tab. 1](#)).

Häufigkeit der Obstipation bei Opioiden	
Alfentanil	häufig
Buprenorphin sublingual	häufig
Buprenorphin transdermal	sehr häufig
Codein	sehr häufig
Dihydrocodein	sehr häufig
Fentanyl i.v.	häufig
Fentanyl transdermal, buccal	sehr häufig
Hydrocodon	sehr häufig
Hydromorphon	häufig
Levomethadon	häufig
Morphin	häufig
Oxycodon	sehr häufig
Pethidin	häufig
Piritramid	gelegentlich
Remifentanil	gelegentlich
Sufentanil	häufig
Tramadol	häufig

Tabelle 1: Häufigkeit der Nebenwirkung Obstipation durch Opioid-Analgetika (sehr häufig: bei >10% der behandelten Patienten, häufig: 1% - 10%, gelegentlich: 0,1% - 10%). Die Angaben wurden den Fachinformationen der Hersteller entnommen ([Weblink 3](#), ohne Anspruch auf Vollständigkeit)

Der Sonderfall der postoperativen Darmatonie tritt bei fast allen Patienten nach chirurgischen Eingriffen im Bereich des Abdomens auf und kann sogar einen Ileus verursachen. Vermutlich liegt die Ursache in einer Verschiebung des Gleichgewichtes bei der Steuerung der Motilität über das autonome Nervensystem unter Beteiligung von Opioid-Rezeptoren (2).

Opioid-induzierte enterale Dysfunktion

Eine Aktivierung der μ -Rezeptoren führt außerdem im Magen zu verminderter Motilität und vermindertem Pylorustonius, im Dünndarm zu einer verminderten Sekretion und Propulsion, aber zu erhöhter Reabsorption, und im Dickdarm zu Kontraktionen, Flüssigkeitsabsorption und Erhöhung des Analsphinctertonus (3). Die klinischen Folgen sind neben der Obstipation auch Blähungen, abdominelle Spannungen, Krämpfe, gastro-ösophagealer Reflux, Übelkeit und Erbrechen (4), so dass das klinische Bild einer Opioid-induzierten enteralen Dysfunktion entsteht. Im Gegensatz zu anderen Opioid-Nebenwirkungen wie Übelkeit oder Erbrechen entwickeln die Patienten nur selten eine Toleranz bezüglich der obstipierenden Wirkung (5). Die Obstipation tritt nicht nur nach oraler Gabe, sondern auch nach Pflasterapplikation auf, z.B. bei transdermalen Fentanyl-Formulierungen (6).

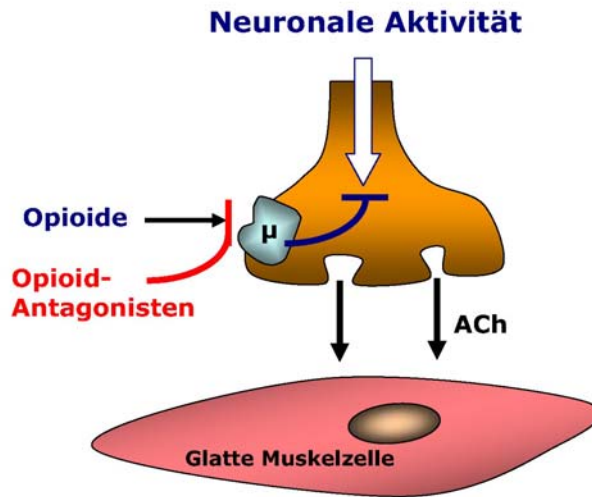
Es konnte gezeigt werden, dass die Opioid-induzierte Obstipation keine Bagatellerkrankung ist, sondern eine relevante Beeinträchtigung der Lebensqualität darstellt. In einer großen multizentrischen Studie wurde zwischen obstipierten Patienten und Gesunden ein klinisch relevanter Unterschied in der Bewertung gesundheitsabhängiger Lebensqualität festgestellt. Die Patienten zeigten Beeinträchtigungen sowohl körperlicher als auch mentaler Parameter wie Vitalität, Sozialleben, Emotionsleben und mentaler Gesundheit (7). Obstipierte Patienten unter Opioid-Behandlung besuchen häufiger ihren Arzt, fehlen häufiger am Arbeitsplatz, und die Durchführung alltäglicher Tätigkeiten ist ihnen erschwert (8). Eine Obstipation (u.a. weniger als 3 Defäkationen pro Woche) tritt bei 45% der Opioid-Patienten auf, obwohl Laxantien eingenommen werden. Die Symptome können darüber hinaus dazu führen, dass die Patienten eigenmächtig die Dosis ihrer Opioid-

Therapie reduzieren oder auslassen – sie nehmen dabei eine Lebensqualitätseinbuße durch verstärkte Schmerzen in Kauf (9).

Die Opioid-induzierte Obstipation ist keine Bagatellerkrankung sondern stellt eine behandlungsbedürftige relevante Beeinträchtigung der Lebensqualität dar!

Die Behandlung einer Opioid-induzierten Obstipation erfolgt mit den üblichen Laxantien ([Weblink 1](#)) und durch nichtpharmakologische Interventionen, d.h. Erhöhung des Ballaststoffanteils der Nahrung, Erhöhung der Flüssigkeitszufuhr und körperliche Bewegung. Allerdings können derartige Maßnahmen, auch bei Anwendung von Kombinationen verschiedener Laxantien, häufig keine ausreichende Erleichterung bieten (3). Hinzu kommt, dass es sich bei Schmerzpatienten oft um Menschen handelt, die aufgrund ihrer Erkrankung bereits viele Arzneimittel zu sich nehmen müssen, andere Symptome wie Übelkeit und Erbrechen zeigen oder palliativ versorgt werden, wodurch die Compliance häufig verschlechtert wird. Kein Wirkstoff aus den klassischen Laxantiengruppen verhindert die Entstehung einer Obstipation kausal an den μ -Rezeptoren; es handelt sich vielmehr um eine symptomatische Therapie. Die Therapien, die üblicherweise bei Opioid-Nebenwirkungen eingesetzt werden, sind nur selten evidenzbasiert und häufig ineffektiv (10).

Bei den neuen Arzneimitteln ([Weblink 2](#)), die zur Behandlung der Opioid-induzierten Obstipation erhältlich sind, handelt es sich um μ -Rezeptor-Antagonisten. Daneben ist eine neue Formulierung des bereits bekannten μ -Rezeptor-Antagonisten Naloxon im Handel. Der Wirkmechanismus von Methylnaltrexon, Naloxon und Alvimopan ist jeweils eine Blockade der μ -Rezeptoren im Darm ([Abb. 1](#)). Da diese Substanzen nur peripher wirksam sind, wird zwar die Obstipation, nicht jedoch die Analgesie verhindert. Dieser Artikel stellt das neue Arzneimittel Methylnaltrexon (Relistor[®]), die neue Kombination Oxycodon / Naloxon (Targin[®]) und das in Deutschland noch nicht erhältliche Alvimopan (Entereg[®]) vor, welches für die Behandlung von postoperativer Darmatonie zugelassen wurde. Einen Überblick über charakteristische Eigenschaften der Substanzen bietet [Tabelle 2](#).



Opioid-Wirkung: Hemmung der Peristaltik

Antagonisten-Wirkung: Aufhebung der Hemmung

Abb. 1: Opiode verhindern durch Aktivierung der präsynaptischen μ -Rezeptoren eine Ausschüttung von Neurotransmittern, z.B. von Acetylcholin aus parasympathischen Neuronen, wodurch es zu einer Lähmung der glatten Muskulatur des Darmes kommt. Die Peristaltik wird auf diese Weise gehemmt. Die Opioid-Antagonisten wirken peripher über eine Blockade der μ -Rezeptoren, sodass die Hemmung durch die Opiode verhindert wird.

Methylnaltrexon

Das neue Arzneimittel Relistor[®] ist seit Juli 2008 von der EMEA zugelassen. Es enthält als Wirkstoff 12 mg Methylnaltrexonbromid je 0,6 ml Injektionslösung. Relistor[®] ist zugelassen zur Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation bei Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien, die eine palliative Behandlung erhalten, wenn das Ansprechen auf eine Therapie mit den

üblichen Laxantien unzureichend ist (11). Es handelt sich bei Relistor[®] also um ein Reservetherapeutikum. Die Gabe der Einzeldosis von 12 mg subkutan, bzw. 8 mg bei einem Körpergewicht von weniger als 62 kg, erfolgt bei Erwachsenen üblicherweise jeden zweiten Tag. Für Kinder ist das Arzneimittel nicht zugelassen. Bei Methylnaltrexon handelt es sich um ein am Stickstoffatom methyliertes und dadurch positiv geladenes Naltrexon-Derivat (**Abb. 2**).

	Methylnaltrexon	Naloxon	Alvimopan
Applikation	s.c.	oral, retardiert	oral
Dosierung	8-12 mg, jeden 2. Tag	10-20 mg täglich	12 mg 2x täglich
orale Bioverfügbarkeit	-	<3%	~6%
ZNS-Gängigkeit	nein	ja*	nein
t _{max}	30 min	0,6 h (nicht retardiert)	~2 h
t _{1/2}	8 h	1 h	10-17 h

Tabelle 2: Vergleich der Anwendung und pharmakokinetischer Eigenschaften von Methylnaltrexon, Naloxon und Alvimopan (12-15). *Durch die retardierte Formulierung wird ein signifikanter systemischer Effekt verhindert.

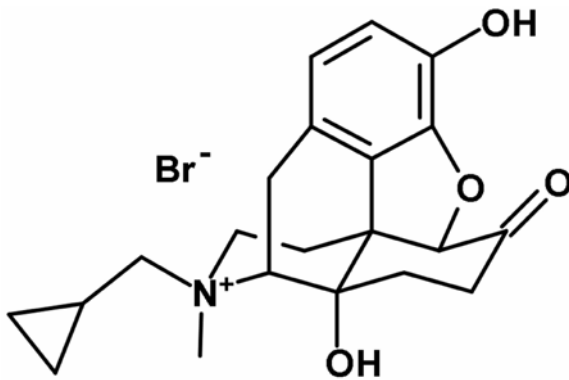


Abb 2: Strukturformel von Methylnaltrexon (nach (1))

Während Naltrexon zentral wirksam ist und für die Unterstützung einer Entwöhnungsbehandlung Opioid-abhängiger Patienten zugelassen ist (16), kann Methylnaltrexon aufgrund der ionischen Ladung nicht die Bluthirnschranke überwinden und besitzt daher ausschließlich eine periphere Wirkung. Es ist ein Rezeptor-selektiver Antagonist mit einer Inhibitionskonstante (K_i) von 16 nM am μ -Rezeptor und 101 nM am κ -Rezeptor, zeigt jedoch nur sehr geringe Affinität zum δ -Rezeptor ($K_i = 870$ nM) (17). Nach subkutaner Gabe von 12 mg (entspricht etwa 0,15 mg pro kg Körpergewicht beim Erwachsenen) wird die maximale Plasmakonzentration nach etwa einer halben Stunde erreicht. Das Verteilungsvolumen ist entsprechend des polaren Charakters der Substanz gering (1,1 l/kg), und es findet nur eine schwache Proteinbindung statt. Die Elimination erfolgt überwiegend unverändert über die Niere (50%) und die Fäces, jedoch werden auch zu einem geringen Anteil Metabolite gemessen. Der Hauptmetabolit ist das inaktive Methylnaltrexonsulfat. Die Halbwertszeit beträgt etwa 8 Stunden (pharmakokinetische Parameter aus (18)).

Wirksamkeit Ein Nachteil von vielen methylierten Opioid-Antagonisten ist ihre Anfälligkeit für eine Demethylierung in die ungeladene Form, die eine Penetration der Bluthirnschranke erlaubt. Für Methylnaltrexon konnte gezeigt werden, dass es in Ratten zwar sehr stark, in Menschen dagegen nur wenig demethyliert wird (3). An Hunden wurde festgestellt, dass parenteral verabreichtes Methylnaltrexon auch bei hohen Dosen von 50 mg pro kg Körpergewicht keine Opioid-Entzugserscheinungen auslöst, das ZNS-gängige Naltrexon jedoch

bereits bei einer Dosierung von 0,03 mg/kg (19). Präklinische Studien an isolierten humanen und Meerschwein-Darmpräparaten konnten zeigen, dass eine morphininduzierte Hemmung der Motilität durch Methylnaltrexon aufgehoben wird (20). Die periphere Wirksamkeit konnte an gesunden Freiwilligen und Teilnehmern eines Methadonprogrammes bestätigt werden (21). In preliminären kleinen Phase-I- und -II-Studien wurden auch orale und intravenöse Formulierungen von Methylnaltrexon gegen Placebo getestet. Diese ergaben bei Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation verringerte Transitzeiten, keine Entzugssymptomatik, keine Antagonisierung der analgetischen Wirkung von Morphin und kürzere Zeiten bis zur Defäkation (22).

In der Phase-III-Studie, die schließlich zur Zulassung führte, wurde die subkutane Anwendung gegen Placebo getestet (23). eingeschlossen wurden 133 Palliativpatienten aus 27 amerikanischen und kanadischen Pflegeeinrichtungen. Die Patienten erhielten bereits eine Schmerzbehandlung mit Opioiden und zeigten trotz Behandlung mit Laxantien eine Opioid-induzierte Obstipation. Die verwendeten Laxantien entstammten aus allen klassischen Laxantiengruppen und waren zwischen Verum- und Placebogruppe gleichmäßig verteilt. Gleiches gilt für die Geschlechts- und Altersverteilung (alle Patienten waren älter als 34), die Begleiterkrankungen und die Opioid-Dosis (in Morphinäquivalenten). Ein weiteres Einschlusskriterium war Obstipation mit weniger als drei Defäkationen während der vorangegangenen Woche und keine Defäkation 24 Stunden vor Gabe der ersten Dosis. Ausschlusskriterien waren vor allem Obstipationen, die nicht durch Opioide verursacht wurden, und mechanische Obstruktionen. Die erste Phase der Studie wurde doppelblind und placebokontrolliert über zwei Wochen durchgeführt. Den Patienten wurde hierzu eine Dosis von 0,15 mg pro kg Körpergewicht Methylnaltrexon bzw. eine gleiche Volumenmenge Placebo an jedem zweiten Tag verabreicht. Die primären Endpunkte waren Defäkation innerhalb der ersten vier Stunden nach Verabreichen der ersten Dosis und Defäkation innerhalb von vier Stunden nach mehr als zwei der ersten vier Gaben. Nach der ersten Dosis erreichten 48% der Patienten der Verumgruppe eine Defäkation innerhalb von vier Stunden, während es in der Placebogruppe lediglich 15% waren (**Abb. 3**).

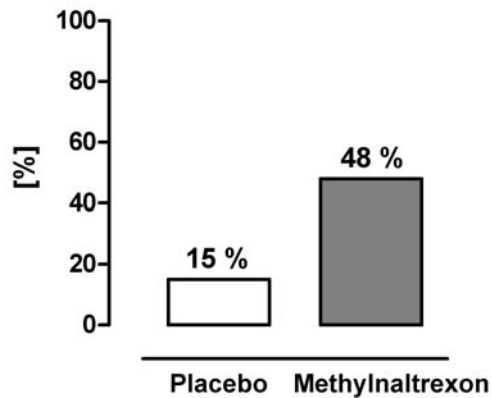


Abb. 3: Eine einmalige Dosis von 0,15 mg Methylnaltrexon löste innerhalb von 4 Stunden bei 48 % der Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation eine Defäkation aus. Ein Placebo zeigt den Effekt dagegen nur bei 15 % (nach (23)).

Eine Analyse des Zeitverlaufs dieser vier Stunden zeigt deutlich, dass der größte Teil (28%) der Patienten unter Methylnaltrexon bereits nach einer halben Stunde mit Stuhlgang reagierten. Ähnliche Werte wurden für eine Defäkation innerhalb von vier Stunden nach mehr als zwei der ersten Dosen gefunden (Placebo: 8%, Verum: 52%). Im weiteren Verlauf der Studie scheint die Wirksamkeit leicht abzunehmen, an Tag 13 hatten noch 38% eine Defäkation nach Methylnaltrexon. Der Unterschied zum Placebo blieb jedoch signifikant. Die anschließende offene Phase der Studie über drei Monate zeigte eine bleibende Wirksamkeit über diesen Zeitraum (24).

Nach der ersten Dosis Methylnaltrexon erreichten 48% der Patienten der Verumgruppe eine Defäkation innerhalb von vier Stunden!

Auffällig ist, dass Methylnaltrexon trotz der guten Wirksamkeit bei weitem nicht bei jedem Patienten wirkt. Etwa die Hälfte der Patienten reagierte gar nicht auf den Arzneistoff. Ein Grund könnte sein, dass die Hauptursache der Obstipation bei diesen Patienten nicht die Opioid-Wirkung, sondern ein Effekt anderer Arzneimittel oder Krankheitsprozesse ist. Außerdem tragen auch zentrale Wirkungen der Opiode zu einem geringen Anteil zur Obstipation bei, die durch Methylnaltrexon nicht antagonisiert werden (25).

Weitere Wirkungen von Methylnaltrexon werden klinisch geprüft, die eventuell zu Zulassungserweiterungen führen können.

So zeigte eine Phase-II-Studie zur Wirkung auf die postoperative Darmatonie, dass Methylnaltrexon die Zeit bis zur Defäkation verkürzt. Außerdem könnten noch weitere Opioid-antagonisierende Wirkungen wie Verminderung des Harnverhaltes, der Hustensuppression und Hemmung der Opioid-induzierten Angiogenese untersucht werden (26).

Sicherheit und Verträglichkeit Sehr häufige (d.h. in mehr als 10% der behandelten Patienten) Nebenwirkungen sind laut Fachinformation abdominaler Schmerz, Übelkeit, Flatulenz und Durchfall; häufig (< 10% und > 1%) treten Schwindel und Beschwerden an der Injektionsstelle auf. Kontraindikationen sind Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, bekannter oder vermuteter mechanischer gastrointestinaler Verschluss und akutes chirurgisches Abdomen. Schwangerschaft und Stillzeit sind relative Kontraindikationen (27). In der Zulassungsstudie weisen die Autoren darauf hin, dass alle beobachteten schweren Nebenwirkungen und Todesfälle auch die Progression der zugrunde liegenden Krankheit der Patienten widerspiegeln und nicht oder wahrscheinlich nicht mit der Studienmedikation zusammenhängen. Darüber hinaus zeigte sich kein Einfluss von Methylnaltrexon auf die analgetische Wirkung der Opiode, und die Behandlung verursachte auch keine Entzugerscheinungen (28).

Fazit Der peripher wirksame μ -Opioidrezeptor-Antagonist Methylnaltrexon stellt ein wirksames parenterales Arzneimittel zur Behandlung einer Opioid-induzierten Obstipation bei palliativ versorgten Patienten dar, die nur unzureichend auf eine symptomatische Behandlung mit Laxantien ansprechen. Etwa die Hälfte der behandelten Patienten reagiert mit einer Defäkation, der Großteil davon bereits innerhalb der ersten halben Stunde nach Injektion. Die wichtigsten Nebenwirkungen sind Bauchschmerzen, Übelkeit, Flatulenz und Durchfall. Bei Methylnaltrexon handelt es sich um erweitertes Wirkprinzip und eine sinnvolle Ergänzung der therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation bei Palliativpatienten. Allerdings ist es nicht zur Prophylaxe zugelassen. Weitere Studien können zu Zulassungserweiterungen oder verbesserter Anwendung (z.B. oral) führen.

Oxycodon / Naloxon

Ein neues Konzept stellt die Fixkombination aus Oxycodon mit Naloxon (**Abb. 4**) dar. Targin® wurde 2006 vom BfArM vorläufig zugelassen. Es handelt sich hierbei nicht um neue Arzneistoffe, sondern um eine neue Zusammenstellung. Die Retardtabletten enthalten jeweils 10 bzw. 20 mg Oxycodonhydrochlorid und 5 bzw. 10 mg Naloxonhydrochlorid (Verhältnis 2:1). Targin® ist zugelassen für die Behandlung von mittelstarken bis starken Schmerzen. Der Naloxon-Anteil dient der Therapie oder der Prophylaxe einer Opioid-induzierten Obstipation (29). Das stark wirksame Opioid Oxycodon ist bereits seit 1917 in Gebrauch für die Behandlung von starken Schmerzen (30). Die heute übliche Anwendung ist die retardierte orale Formulierung (bis zu 80 mg pro Retardtablette (31)) für die Behandlung chronischer Schmerzzustände und die orale schnellfreisetzende sowie die parenterale Anwendung bei akuten Schmerzen (**Weblink 3**). Unterschiede zu anderen Opioiden finden sich in der Pharmakokinetik und im Nebenwirkungsprofil (**Weblink 4**), die auch für die Therapie relevant sein können.

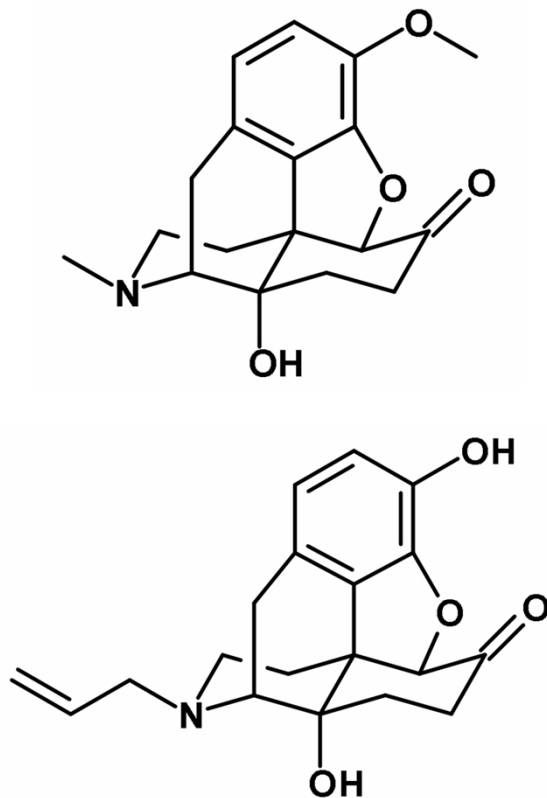


Abb. 4: Strukturformeln von Oxycodon (oben) und Naloxon (unten) (32).

Der μ -Rezeptor-selektive Opioid-Antagonist Naloxon (K_i 3,7 nM (33)) ist ebenfalls bekannt. Als Monopräparat wird er parenteral als Antidot bei Opioid-Vergiftungen eingesetzt. In oralen Kombinationen mit Opioiden dient er der Missbrauchsverhinderung. Naloxon ist bei oraler Gabe aufgrund eines starken First-Pass-Metabolismus in der Leber nur zu etwa 2 % systemisch verfügbar (3) und wird zu Glukuroniden und 6 β -Naloxol deaktiviert (34). Die Opioid-Wirkung in den Kombinationen mit Tilidin (zugelassen für die Schmerzbehandlung, z.B. Valoron N®) und Buprenorphin (Substitutionstherapie, Suboxone®) wird daher durch das Naloxon nicht beeinträchtigt. Eine missbräuchliche parenterale Anwendung oder Überdosierung würde jedoch zu wirksam hohen Plasmaspiegeln führen (35,36). In der Kombination mit Oxycodon bewirkt Naloxon infolge des kompetitiven Antagonismus lokal im Darm eine Reduktion der Obstipation (**Abb. 5**) (37).

Wirksamkeit Es wurden mehrere kleinere Studien zur Wirksamkeit von nicht retardiertem Naloxon bei Opioid-induzierter Obstipation durchgeführt. Trotz der schnellen Biotransformation findet man dosisabhängig Plasmakonzentrationen von Naloxon, die Entzugserscheinungen auslösen oder den analgetischen Effekt der Opiode vermindern können, bereits bei Dosen, die für eine laxierende Wirkung nicht ausreichend sind (38). Auch bei kleinen Dosen von 6 bis 12 mg Naloxon täglich konnte in einigen Patienten schon eine verminderte Analgesie festgestellt werden (39). Die therapeutische Breite von nicht retardiertem Naloxon scheint daher klein zu sein (3).

Im Gegensatz zu diesen Studien mit schnellfreisetzenden Naloxon-Formulierungen, wurde die Kombination mit Oxycodon in einer Phase-II-Studie als retardierte Form getestet (40). Es wurden 202 Patienten aus 28 Zentren in Deutschland eingeschlossen. Die Patienten waren über 18 Jahre alt und hatten Schmerzen unterschiedlicher Ursachen, die eine Opioid-Behandlung erforderten. Ausschlusskriterien waren Alkohol- und Arzneimittelmisbrauch, Pankreatitis, kardiovaskuläre und respiratorische Erkrankungen sowie Nieren- und Lebererkrankungen. Die Studie bestand aus drei Phasen: Zunächst wurde eine Behandlung von 40, 60 oder 80 mg Oxycodon pro Tag eingeleitet. Eine Begleitbehandlung mit Laxantien erfolgte, um

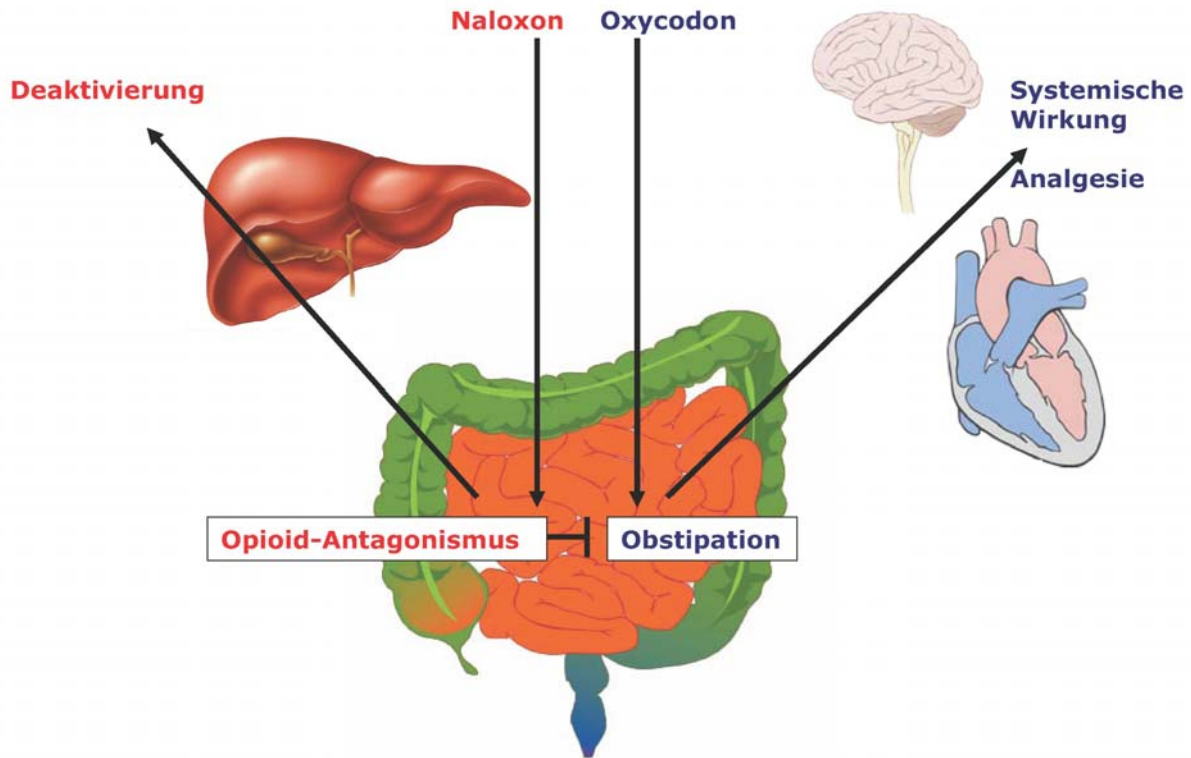


Abb 5: Schematische Darstellung des Wirkprinzips der Kombination aus Oxycodon und Naloxon. Das Opioid Oxycodon löst durch Aktivierung von μ -Rezeptoren im Darm eine Obstipation aus. Diese Wirkung wird von dem μ -Rezeptorantagonisten Naloxon verhindert. Naloxon wird durch einen First-Pass-Metabolismus in der Leber fast vollständig deaktiviert. Oxycodon ist dagegen systemisch verfügbar und kann so seine analgetische Wirkung unbeeinträchtigt von Naloxon ausüben (1).

mindestens 3 Defäkationen pro Woche zu bewirken. Nach dieser Einleitungsphase erfolgte die Randomisierung in vier Gruppen mit 10, 20 oder 40 mg Naloxon oder Placebo. Diese doppelblinde Phase dauerte 4 Wochen, danach wurde noch eine zweiwöchige offene Phase ohne Naloxon angesetzt. Die primären Endpunkte waren die subjektive Schmerzempfindung und die subjektive Qualität der Darmfunktion, die jeweils mittels numerischer Analogskalen (0 Punkte = keine, 100 Punkte = stärkste Beschwerden) erfasst wurden. Es wurde kein signifikanter Unterschied in der Schmerzintensität zwischen den vier Gruppen gefunden, d.h. es kam nicht zu einer Beeinträchtigung der analgetischen Wirkung von Oxycodon. Während der Einleitungsphase sank die Intensität jeweils von ca. 50 Punkten auf ca. 40 Punkte ab und veränderte sich anschließend nicht mehr. Ein Einfluss von Naloxon auf die Analgesie konnten durch die Retardierung also vermieden werden, d.h. es wurden keine Plasmaspiegel erreicht, die eine zentrale Wirkung ermöglichen würden. Die Beschwerdepunktwerte

zur Darmfunktion nahmen mit steigender Naloxon-Dosis ab; am Ende der doppelblinden Phase waren diese Werte unter 20 und 40 mg Naloxon pro Tag signifikant geringer als unter Placebo. Der Effekt war reversibel, wie nach der Beendigung der Naloxonbehandlung festgestellt wurde. In dieser Studie stellte sich zudem heraus, dass ein Oxycodon/Naloxon-Verhältnis von 2:1 den größten Nutzen aufweist (vgl. Dosierung von Targin®) (41). Am Ende der doppelblinden Phase schätzten diejenigen Patienten, die 20 oder 40 mg Naloxon verabreicht bekamen, die Effektivität und Tolerabilität der Oxycodon-Behandlung besser ein als Patienten der Placebogruppe (42). Der Anteil der Patienten, der während der letzten sieben Tage der doppelblinden Phase Laxantien benötigte, betrug in der Placebogruppe 81% gegenüber 45% in der Gruppe, die mit 20 mg Naloxon behandelt wurde (43).

In einer weiteren Studie wurde die analgetische Wirksamkeit von Oxycodon/Naloxon mit Oxycodon und Placebo bei chronischen Rückenschmerzen verglichen. Hierfür wur-

den 463 Patienten randomisiert, die unter chronischen, nichtmalignen Schmerzen im unteren Rücken litten und schon vorher Opiode bekommen hatten. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum Eintreten von wiederkehrenden Schmerzereignissen, die ebenfalls mittels numerischer Analogskala bestimmt wurden. Im Vergleich zur Placebogruppe verbesserte sich dieser Wert in beiden Verumgruppen signifikant; es wurde kein Unterschied zwischen der Kombination und Oxycodon-Monotherapie festgestellt. Patienten mit eingeschränkter Darmfunktion (Beschwerdewert über 50) zu Beginn der Studie zeigten unter der Oxycodon / Naloxon-Kombination eine Verbesserung dieses Wertes. Der Anteil der Patienten, der in der letzten Woche der Studie einmal mehr Stuhlgang als in der Woche vor Beginn der Studie hatte, betrug 62,1% unter Oxycodon / Naloxon gegenüber 23,3% unter Oxycodon allein. Ähnlich groß waren die Anteile der Patienten, der in der letzten Studienwoche mindestens dreimal Stuhlgang hatte (**Abb. 6**) (44). Eine Beobachtung der Nebenwirkungen zeigte, dass die Häufigkeit der Obstipation im Mittel von 11,9 % unter Oxycodon auf 8,4 % unter Oxycodon / Naloxon verringert wurde (45).

Die Kombination von retardiertem Oxycodon mit retardiertem Naloxon vermindert den Schweregrad der Opioid-induzierten Obstipation und verbessert die Bewertung der Oxycodon-Therapie durch die Patienten.

Sicherheit und Verträglichkeit Die wichtigsten Nebenwirkungen von Targin entsprechen weitgehend denen des Oxycodons. Die sehr häufigen gastrointestinalen Nebenwirkungen der Obstipation, Übelkeit und Erbrechen kommen in der Kombination jedoch nur noch häufig vor. Andere wichtige unerwünschte Wirkungen sind häufig Appetitabnahme, Unruhe, Schwindel, Kopfschmerz, Blutdruckabfall, Erhöhung von Leberenzymen, Hautreaktionen und Harnrang (46,47).

Fazit Die Kombination von retardiertem Oxycodon mit retardiertem Naloxon vermindert den Schweregrad der Opioid-induzierten Obstipation und verbessert die Bewertung der Oxycodon-Therapie durch die Patienten. Die sehr häufigen gastrointestinalen Nebenwirkungen von Oxycodon wie Verstopfung, Übelkeit und Erbrechen

kommen in der Kombination mit Naloxon seltener vor. Zusammengefasst stellt eine Kombination von retardiertem Oxycodon mit retardiertem Naloxon eine Verbesserung der Opioid-Therapie dar. Sie ist für Patienten, deren Obstipation sich nicht ausreichend mit Laxantien behandeln lässt, eine wertvolle Alternative.

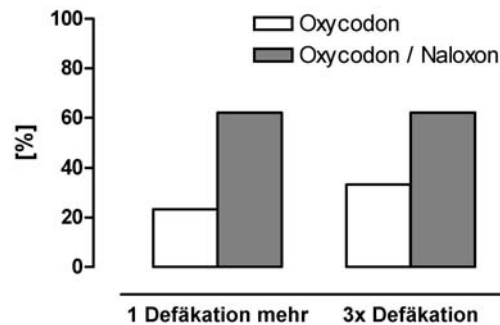


Abb. 6: Ergebnisse einer Studie mit der Kombination von retardiertem Naloxon mit Oxycodon (48). Der Anteil der Patienten, der in der letzten Woche der doppelblinden Phase mindestens eine Defäkation mehr als bei Beginn der Studie bzw. mindestens dreimal Stuhlgang hatte, ist unter Oxycodon / Naloxon im Vergleich zur alleinigen Oxycodonbehandlung stark erhöht.

Der Nachteil der Fixkombination ist die ausschließliche Kombination mit Oxycodon. Es wäre wünschenswert, den positiven Effekt von retardiertem Naloxon auf Behandlungen mit anderen Opioiden zu übertragen.

Alvimopan

Alvimopan wurde als Entereg® im Mai 2008 von der FDA in den USA zur Beschleunigung der gastrointestinalen Erholung nach Darmresektion zugelassen (**Weblink 5**) (49). In Deutschland ist der Wirkstoff noch nicht im Handel. Es handelt sich ähnlich wie bei Methylnaltrexon um einen peripher wirksamen Opioidrezeptor-Antagonisten. Die orale Verfügbarkeit liegt bei etwa 6% (12) und die Bluthirnschranke kann aufgrund des zwitterionischen Charakters nicht durchdrungen werden (**Abb. 7**). Das Molekül ist μ -Rezeptor-selektiv mit einer K_i von 0,44 nM (δ -Rezeptor 10 nM; κ -Rezeptor 100 nM) (50). Alvimopan wird oral in Dosen von 6 mg oder 12 mg pro Tag verabreicht.

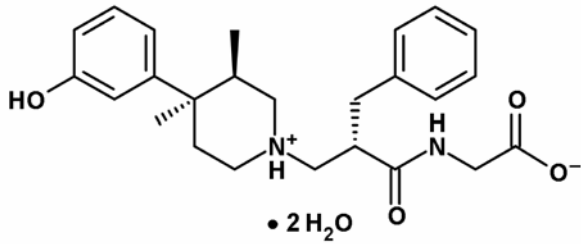


Abb. 7: Strukturformel von Alvimopan (3)

Die maximale Plasmakonzentration wird nach etwa zwei Stunden erreicht und die Halbwertszeit beträgt 2,4-5,5 Stunden. Im Vergleich zu gesunden Probanden ist die Plasmakonzentration um 87% in chirurgischen Patienten und um 35% in älteren Menschen erhöht. Körpergewicht, Geschlecht, Nierenfunktion, Reizdarmsyn-

drom, Antibiotika- oder Antazidatherapie beeinflussen die Resorption von Alvimopan nicht (51). Ein aktiver Metabolit (ADL 08-0011) wird von der Darmflora durch Hydrolyse gebildet und systemisch resorbiert. In in-vitro-Studien zeigt dieser Metabolit zwar vergleichbare Wirksamkeit zu Alvimopan, jedoch ist bislang nicht bekannt, inwiefern er zur klinischen Wirkung beiträgt. Ein Vergleich der Kinetiken zeigte zwar eine verzögerte Resorption des Metaboliten im Vergleich zu Alvimopan, womit eine verlängerte Wirkdauer einhergehen würde. Die Bildung des Metaboliten scheint jedoch durch Antibiotika oder Antazida, bei Patienten mit Reizdarmsyndrom und in einigen Bevölkerungsgruppen stark vermindert zu sein. Besonders eine präoperative Gabe oraler Antibiotika verringert die Plasmakonzentration um etwa 80% (52).

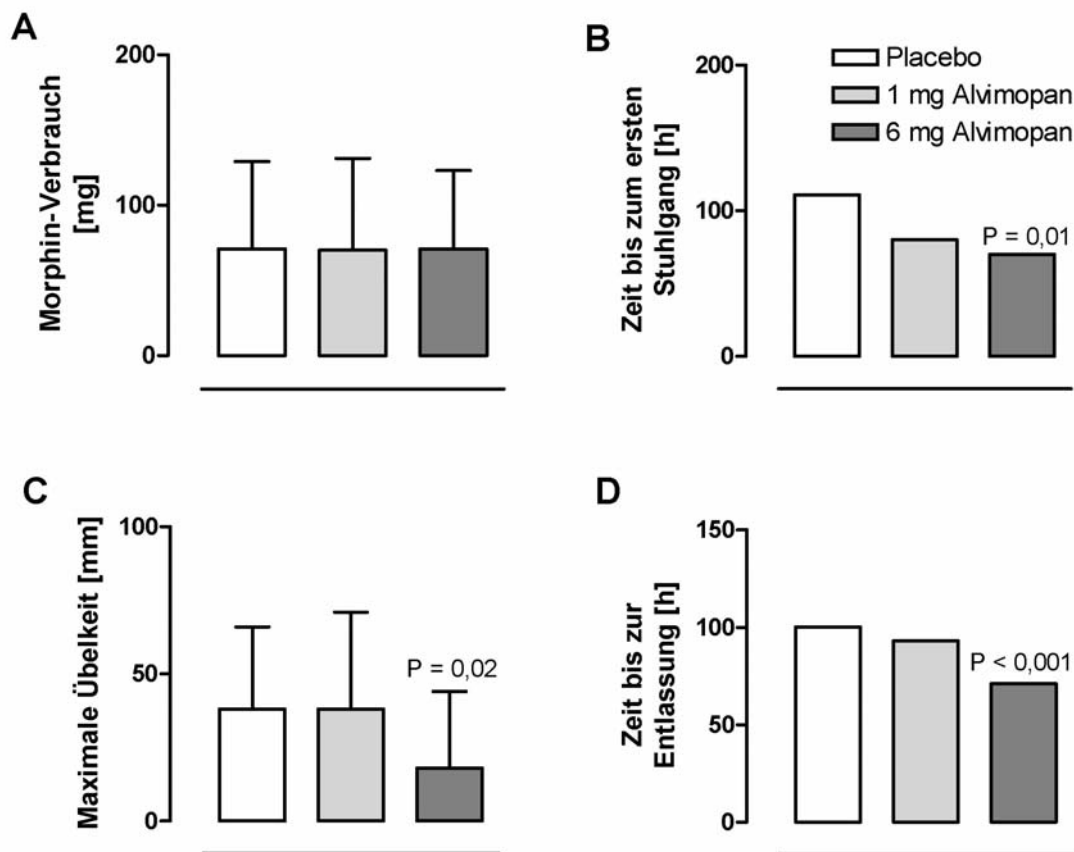


Abb.: 8: Wirkung von 1 bzw. 6 mg Alvimopan auf **A)** den Verbrauch von Morphinsulfat, **B)** die Zeit bis zum ersten Stuhlgang (Median), **C)** die Angabe maximaler Übelkeit auf einer visuellen Analogskala und **D)** die Zeit bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus (Median) im Vergleich zu Placebo. Die Patienten dieser Studie (n=63) wurden nach Hysterektomie oder partieller Kolonresektion mit Alvimopan behandelt. Ein P-Wert kleiner als 0,05 zeigt signifikante Unterschiede zwischen 6 mg Alvimopan vs. Placebo. Daten aus (53).

Wirksamkeit Die Wirksamkeit von Alvimopan bei Opioid-induzierter Obstipation wurde in mehreren Phase-II- und -III-Studien bestätigt, in denen die Zeit bis zur ersten Defäkation verringert und die Stuhlfrequenz verbessert wurde. Es wurde keine Veränderung des Opioidverbrauchs unter Alvimopantherapie, jedoch eine Verbesserung der Übelkeit und eine kürzere Zeit bis zur Entlassung der Patienten festgestellt (**Abb. 8**) (54). Zudem sind bereits sieben Phase-III-Studien durchgeführt worden, die einen positiven Effekt Alvimopans auf die postoperative Darmatonie bei kurzfristiger Behandlung zeigen (12,55). Zusammengefasst wurden 2225 Patienten in diesen Studien einbezogen.

Die Alvimopanbehandlung war in allen Studien gut verträglich. Unter Alvimopan wurden sogar weniger gastrointestinale Nebenwirkungen als unter Placebo beobachtet. Die wichtigsten Nebenwirkungen sind Durchfall, Hypokaliämie, Dyspepsie, Anämie, Rückenschmerzen und Harnverhalt (12). Insgesamt war die Datenlage für eine Zulassung für die Behandlung der postoperativen Darmatonie ausreichend (56). Die Zulassung wurde allerdings nur unter der Auflage eines besonderen Risikomanagementplans erteilt. Der Grund hierfür ist eine Langzeitstudie mit 805 Pati-

enten über einen Zeitraum von 12 Monaten, in der die Sicherheit und Tolerabilität einer Behandlung der Opioid-induzierten Obstipation mit Alvimopan untersucht wurde. Während der Anteil der Nebenwirkungen in Verum- und Placebogruppe ansonsten etwa gleich verteilt war (13% Verum, 11% Placebo), wurde eine erhöhte Anzahl Neoplasien (2,8 % Verum, 0,7 % Placebo) und eine erhöhte Zahl von Myokardinfarkten in der Alvimopangruppe beobachtet (1,3 % Verum, 0 % Placebo (57)). Der Großteil der Infarkte trat ein bis vier Monate nach Behandlungsbeginn auf (12). Der Risikoplan sieht vor, dass Alvimopan nur im Rahmen stationärer Behandlung angewandt wird, dass die Krankenhäuser zertifiziert sein müssen, und dass Schulungsmaterial an die Mitarbeiter verteilt wird. Die Effektivität des Risikoplans soll regelmäßig evaluiert werden (**Weblink 5**).

Fazit Alvimopan ist bei Patienten mit postoperativem Ileus wirksam und für die Behandlung von stationären Patienten in den USA zugelassen. Eine kurzfristige Behandlung wurde generell gut toleriert, ein Vorteil gegenüber Methylnaltrexon ist die orale Form der Anwendung. Vor einer möglichen Zulassung in Europa werden jedoch die Restrisiken genauer evaluiert werden müssen.

Der Autor

Herr Dr. rer. nat. Marc Oppermann, geboren 1978 in Bochum, Schulabschluss 1998 in Menden, Pharmaziestudium 1999-2004, Praktisches Jahr im Institut für Pharmakologie in Düsseldorf und in der Apotheke Dr. Herrmann, Düsseldorf, Approbation als Apotheker im Juni 2005, seit 2005 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Pharmakologie und klinische Pharmakologie in Düsseldorf, 2009 Promotion zum Dr. rer. nat. mit der Arbeit „Regulation der Expression und Aktivität vaskulärer Proteine durch Stickstoffmonoxid“ unter der Leitung von Prof. Dr. Georg Kojda, seit Juni 2005 Weiterbildung zum Fachapotheker für Arzneimittelinformation



Hinweis:

In einem vorhergehenden Beitrag, der in der letzten Ausgabe erschienen ist (**Weblink 1**), wurden Ursachen und Behandlungsmöglichkeiten der Obstipation im Allgemeinen und der Opioid-induzierten Obstipation im Besonderen ausführlich beschrieben.

Weblinks

1. Oppermann M. Obstipation in Apotheke und Arztpraxis: Ursachen und Behandlungsmöglichkeiten. Fortbildungstelegramm Pharmazie FORTE-PHARM 2009; 3; 65-77
<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieApothekenpraxis.html>
2. Fortbildungsvortrag von Prof. Dr. G. Kojda am 26. Januar 2009 in Köln, „Was gab es neues auf dem Arzneimittelmarkt 2008?“.
<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/fortbildungkoeln/index.html>
3. Fachinfo-Service der Rote Liste® Service GmbH. Zugang mittels DocCheck-Passwort
<http://www.fachinfo.de/>
4. Kojda G. Allgemeine und klinische Pharmakologie häufig verwendeter oral verfügbarer Opioiden. Bedeutung der Unterschiede für die ambulante Schmerztherapie. Fortbildungstelegramm Pharmazie FORTE-PHARM 2007; 1;1-30
<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html>
5. Information zur Zulassung von Alvimopan auf der Webpräsenz der FDA (U.S. Food and Drug Administration)
<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2008/NEW01838.html>

Literatur

1. Thomas J Opioid-induced bowel dysfunction. *J Pain Symptom Manage* 2008;35:103-13.
2. Luckey A, Livingston E, Tache Y. Mechanisms and treatment of postoperative ileus. *Arch Surg* 2003;138:206-14.
3. Kurz A, Sessler DI. Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and potential new therapies. *Drugs* 2003;63:649-71.
4. Pappagallo M Incidence, prevalence, and management of opioid bowel dysfunction. *Am J Surg* 2001;182:11S-8S.
5. Walsh TD Prevention of opioid side effects. *J Pain Symptom Manage* 1990;5:362-7.
6. Janssen-Cilag GmbH Durogesic SMAT 12 µg/h, transdermales Pflaster. Fachinformation 2008;
7. Wald A, Scarpignato C, Kamm MA, et al. The burden of constipation on quality of life: results of a multinational survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:227-36.
8. Panchal SJ, Muller-Schwefe P, Wurzelmann JI. Opioid-induced bowel dysfunction: prevalence, pathophysiology and burden. *Int J Clin Pract* 2007;61:1181-7.
9. Bell TJ, Panchal SJ, Miaskowski C, Bolge SC, Milanova T, Williamson R. The prevalence, severity, and impact of opioid-induced bowel dysfunction: results of a US and European Patient Survey (PROBE 1). *Pain Med* 2009;10:35-42.
10. Berde C, Nurko S. Opioid side effects--mechanism-based therapy. *N Engl J Med* 2008;358:2400-2.
11. Wyeth Europa Relistor 12 mg/0,6 ml Injektionslösung. Fachinformation 2009;
12. Curran MP, Robins GW, Scott LJ, Perry CM. Alvimopan. *Drugs* 2008;68:2011-9.
13. Wyeth Europa Relistor 12 mg/0,6 ml Injektionslösung. Fachinformation 2009;
14. mundipharma Targin. Fachinformation 2008;
15. Pfizer Valoron N. Fachinformation 2007;
16. Bristol-Myers Squibb Nemexin. Fachinformation 2005;
17. DeHaven-Hudkins DL, DeHaven RN, Little PJ, Techner LM. The involvement of the mu-opioid receptor in gastrointestinal pathophysiology: therapeutic opportunities for antagonism at this receptor. *Pharmacol Ther* 2008;117:162-87.
18. Wyeth Europa Relistor 12 mg/0,6 ml Injektionslösung. Fachinformation 2009;
19. Russell J, Bass P, Goldberg LI, Schuster CR, Merz H. Antagonism of gut, but not central effects of morphine with quaternary narcotic antagonists. *Eur J Pharmacol* 1982;78:255-61.
20. Yuan CS, Foss JF, Moss J. Effects of methylnaltrexone on morphine-induced inhibition of contraction in isolated guinea-pig ileum and human intestine. *Eur J Pharmacol* 1995;276:107-11.
21. Becker G, Blum HE. Novel opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction and postoperative ileus. *Lancet* 2009;
22. Becker G, Blum HE. Novel opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction and postoperative ileus. *Lancet* 2009;
23. Thomas J, Karver S, Cooney GA, et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med* 2008;358:2332-43.
24. Thomas J, Karver S, Cooney GA, et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med* 2008;358:2332-43.
25. Berde C, Nurko S. Opioid side effects--mechanism-based therapy. *N Engl J Med* 2008;358:2400-2.
26. Becker G, Blum HE. Novel opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction and postoperative ileus. *Lancet* 2009;
27. Wyeth Europa Relistor 12 mg/0,6 ml Injektionslösung. Fachinformation 2009;
28. Thomas J, Karver S, Cooney GA, et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med* 2008;358:2332-43.
29. mundipharma Targin. Fachinformation 2008;
30. Kalso E Oxycodone. *J Pain Symptom Manage* 2005;29:S47-S56.
31. mundipharma Oxygesic Retardtabletten. Fachinformation 2008;
32. Roth HP, H Fenner: *Arzneistoffe: Struktur - Bioreaktivität - Wirkungsbezogene Eigenschaften*. Stuttgart, Deutscher Apotheker Verlag, 2000,
33. DeHaven-Hudkins DL, DeHaven RN, Little PJ, Techner LM. The involvement of the mu-opioid receptor in gastrointestinal pathophysiology: therapeutic opportunities for antagonism at this receptor. *Pharmacol Ther* 2008;117:162-87.
34. Meissner W, Leyendecker P, Mueller-Lissner S, et al. 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.
35. Pfizer Valoron N. Fachinformation 2007;
36. SP Europe, essex pharma. Suboxone Sublingualtabletten. Fachinformation 2006;

37. mundipharma Targin. Fachinformation 2008;
38. Culpepper-Morgan JA, Inturrisi CE, Portenoy RK, et al. Treatment of opioid-induced constipation with oral naloxone: a pilot study. *Clin Pharmacol Ther* 1992;52:90-5.
39. Liu M, Wittbrodt E. Low-dose oral naloxone reverses opioid-induced constipation and analgesia. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:48-53.
40. Meissner W, Leyendecker P, Mueller-Lissner S, et al. 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.
41. Meissner W, Leyendecker P, Mueller-Lissner S, et al. 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.
42. Nadstawek J, Leyendecker P, Hopp M, et al. Patient assessment of a novel therapeutic approach for the treatment of severe, chronic pain. *Int J Clin Pract* 2008;62:1159-67.
43. Meissner W, Leyendecker P, Mueller-Lissner S, et al. 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.
44. Vondrackova D, Leyendecker P, Meissner W, et al. 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;9:1144-54.
45. Vondrackova D, Leyendecker P, Meissner W, et al. 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;9:1144-54.
46. mundipharma Targin. Fachinformation 2008;
47. mundipharma Oxygesic Retardtabletten. Fachinformation 2008;
48. Vondrackova D, Leyendecker P, Meissner W, et al. 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;9:1144-54.
49. Delaney CP, Yasothan U, Kirkpatrick P. Alvimopan. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7:727-8.
50. Thomas J Opioid-induced bowel dysfunction. *J Pain Symptom Manage* 2008;35:103-13.
51. Foss JF, Fisher DM, Schmith VD. Pharmacokinetics of alvimopan and its metabolite in healthy volunteers and patients in postoperative ileus trials. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83:770-6.
52. Foss JF, Fisher DM, Schmith VD. Pharmacokinetics of alvimopan and its metabolite in healthy volunteers and patients in postoperative ileus trials. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83:770-6.
53. Taguchi A, Sharma N, Saleem RM, et al. Selective postoperative inhibition of gastrointestinal opioid receptors. *N Engl J Med* 2001;345:935-40.
54. Taguchi A, Sharma N, Saleem RM, et al. Selective postoperative inhibition of gastrointestinal opioid receptors. *N Engl J Med* 2001;345:935-40.
55. Becker G, Blum HE. Novel opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction and postoperative ileus. *Lancet* 2009;
56. McNicol ED, Boyce D, Schumann R, Carr DB. Mu-opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD006332.
57. Becker G, Blum HE. Novel opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction and postoperative ileus. *Lancet* 2009;

Impressum:

<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/impressum.html>