

Weiterbildung zur Fachapothekerin in Arzneimittelinformation
Praktische Aufgabe 1
Auszubildende: Kristina Puls
Betreuer: Dr. Stefan Wind
Ausbildungsstätte: Freie Universität Berlin

Entwicklung sicherer Analgetika

Nach der IASP (International Association for the Study of Pain) ist Schmerz als „eine unangenehme Sinnes- und Gefühlserfahrung oder etwas ähnliches, das mit tatsächlicher oder drohender körperlicher Schädigung verbunden ist“, definiert¹. Schmerz kann dabei in verschiedene Kategorien unterteilt werden. So unterscheidet man beispielsweise zwischen physiologischen, guten Schmerz, der den Körper bei akuter Verletzung zur Schonung zwingen soll und pathophysiologisches Schmerz, bei dem der Schmerz selber das Krankheitsbild darstellt sowie neuropathischen Schmerz, der durch Schädigungen der reizweiterleitenden Nerven hervorgerufen wird².

Starke oder langanhaltende Schmerzen können heutzutage mit einer Vielzahl an zugelassenen Schmerzmitteln behandelt werden, angefangen bei Cyclooxygenase-Inhibitoren, die häufig für geringere Schmerzintensitäten und Kurzzeittherapien verwendet werden bis hin zu Opioid-Rezeptor-Agonisten (Opioiden), die eher für starke Schmerzen und häufig auch in der Langzeittherapie angewendet werden².

Friedrich Wilhelm Sertürner isolierte 1803/1804 erstmals das Alkaloid und Opioid-Rezeptor-Agonist Morphin aus dem Schlafmohn (*Papaver somniferum*) und legte damit den Grundstein für die gezielte Schmerztherapie mittels Opioiden³. Derzeit stellen die Opioiden die wichtigste Wirkstoffklasse in der Behandlung von starken Schmerzen dar⁴ und finden z.B. nach Verletzungen, Operationen oder in der Krebstherapie Anwendung.

Der Stellenwert der Opioiden in der heutigen Schmerztherapie wird anhand hoher Verschreibungszahlen deutlich. In den Jahren 2008 bis 2010 wurden im Durchschnitt 15.314 DDD (defined daily doses) pro 1 Mio. Einwohner verschrieben⁵ (Das entspricht ca. jeder 66. Person). Die Anzahl der Verschreibungen ist seitdem stark angestiegen und betrug in den Jahren 2016 bis 2018 bereits 21.167 DDD pro 1 Mio. Einwohner (ca. jedem 50. Einwohner). Das entspricht einem Anstieg von 38%⁵. Der Trend zu mehr Opioid-Verschreibungen ist aber nicht nur in Deutschland vorhanden sondern in ganz Europa mit Zunahmen von 30-132% in Norwegen, Zypern, Tschechien, Niederlande, Nordirland, Estland, Schweiz und Slowenien im gleichen Zeitraum⁵.

Opioid Rezeptoren regulieren im menschlichen Körper eine Vielzahl an unterschiedlichen Funktionen⁶, so sind sie neben der Schmerzwahrnehmung z.B. am Gastrointestinalen Transit, an der Atemkontrolle, am Juckreiz und dem Belohnungssystem beteiligt⁷. Leider stehen hierdurch der Wirkung, nämlich starke Analgesie, schwere Nebenwirkungen wie Sucht, Atemdepression und Obstipation gegenüber, die den klinischen Nutzen der Opioiden derzeit behindern^{7,8}.

Um das Ausmaß des mit der Opioid-Therapie verbundenen Risikos für Nebenwirkungen, Sucht und Tod zu beleuchten soll die sog. „opioid crisis“ (Opioid-Krise) in den USA näher betrachtet werden: In den 90iger Jahren des letzten Jahrtausends wurden in den USA die regulatorischen Anforderungen zum Verschreiben von Opioiden stark gelockert, da davon ausgegangen wurde, dass verschriebene Opioiden nicht süchtig machen würden. Dies führte zu einem starken Anstieg der Verschreibungen im

Bereich der chronischen, jedoch nicht Krebs assoziierten Schmerzen^{9,10}. Insgesamt hat sich die Anzahl der Verschreibungen zwischen 1999 und 2019 fast vervierfacht, gleichzeitig stieg auch die Fallzahl an Opioid-Intoxikationen durch Überdosierungen an mit einer Verdreifachung der Fälle zwischen 1999 und 2014⁹. Allein im Jahr 2017 kam es zu 300 Krankenhauseinweisungen durch Opioid Überdosis pro 100.000 Einwohner ab 15 Jahre⁵. Es soll betont werden, dass ein Großteil der Intoxikationsfälle auf den nicht-bestimmungsgemäßen oder gar nicht-medizinischen Gebrauch von Opioiden zurückzuführen ist, d.h. auf Opioidsucht⁹. Das Suchtpotential von Opioiden ist groß und bis zu 29% aller Patienten, die Opioide für chronische Schmerzleiden verschrieben bekommen missbrauchen diese¹⁰. Es werden aber nicht nur verschriebene Opioide missbraucht, viele Süchtige wechseln später zu „Straßendrogen“. So haben schätzungsweise etwa 80-86% aller Heroin-Abhängigen in den USA vor dem Heroin-Gebrauch verschriebene Opioide missbraucht^{9,10}. Opioid-Überdosierungen sind nicht nur Grund für Krankenhauseinweisungen, sondern leider auch für den Tod vieler Menschen. So starben 2019 in den USA etwa 47.000 Menschen aufgrund von Opioid-Überdosierungen¹⁰.

Die eben beschriebenen Zahlen verdeutlichen eindrucksvoll das durch Opioidmissbrauch verursachte menschliche Leid, welches alleine ausreichend ist um Opioidmissbrauch als gesundheitspolitisches Problem zu deklarieren. Zu dem menschlichen Leid müssen aber noch die ökonomischen Belastungen durch Opioidmissbrauch hinzugezählt werden, die das National Institute on Drug abuse in den USA mit etwa 78.5 Millionen Euro für das Jahr 2019 bezifferte. Darin enthalten sind neben den direkten Kosten, wie z.B. für Suchthilfe und Hospitalisierungen, auch indirekte Kosten durch Arbeitsausfälle einberechnet¹⁰.

Derzeit hat kein Land in Europa eine mit den USA vergleichbare Opioid Krise⁵, dennoch sollte die Lage aufmerksam beobachtet werden, da viele europäische Länder einen starken Anstieg von Opioid-Verschreibungen verzeichnen, der in den nächsten Jahren eine Missbrauch-Zunahme bedingen und in einer erhöhten Hospitalisierungsrate münden könnte.

Neben dem Suchtpotential sowie den Intoxikationssymptomen, die zu Hospitalisierung und Tod führen können, dürfen die Nebenwirkungen, die bei bestimmungsgemäßem Gebrauch auftreten können nicht vergessen werden, wie z.B. Sedierung, Übelkeit, Obstipation und Atemdepression⁴. Gerade in der Krebstherapie mit vielen älteren Patienten und solchen mit weitreichender Multimedikation, kann sich das breite Nebenwirkungsprofil der Opioide als problematisch erweisen.

Aus den bisher beschriebenen Umständen geht klar die Notwendigkeit zur Entwicklung sicherer, aber dennoch starker Analgetika hervor.

Derzeit werden vier Opioid Rezeptor Arten unterschieden, nämlich Mu- / Kappa- und Delta-Opioid-Rezeptoren sowie der Nociceptin Rezeptor¹¹. Die Aktivierung eines jeden Opioid Rezeptoren resultiert in Analgesie, jedoch mit unterschiedlichen Nebenwirkungen⁴. Bisher sind v.a. Mu-Opioid-Rezeptor-Agonisten klinisch relevant^{4,12}, doch rücken die anderen Opioid Rezeptoren immer mehr in den Blick der Forschung.

Kappa-Opioid-Rezeptor-Aktivierung resultiert in starker Analgesie *ohne* die Mu-Opioid-Rezeptor assoziierten Nebenwirkungen wie Atemdepression, Obstipation und Sucht und stellt damit ein vielversprechendes Therapiekonzept für die Behandlung starker Schmerzen dar¹³. Zeitgleich werden aber auch schwerwiegende Nebenwirkungen mediiert, u.a. Dysphorie, motorische Inkoordination und Sedierung, was den klinischen Nutzen von Kappa-Opioid-Rezeptor-Agonisten derzeit limitiert⁸. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass diese Nebenwirkung umgangen werden können, indem man sog. „G-Protein biased“ Kappa-Opioid-Rezeptor-Agonisten nutzt¹⁴.

Das Konzept des „functional selectivity“ (funktionale Selektivität), auch „Bias“ genannt soll anhand der Abbildung1 erläutert werden:

Der Kappa-Opioid-Rezeptor ist ein Membranrezeptor, der nach Aktivierung durch Bindung eines Agonisten auf extrazellulärer Seite intrazellulär verschiedene Signalmoleküle rekrutieren kann, nämlich heteotrimere G-Proteine und Arrestine. Je nach rekrutiertem, d.h. gebundenem, Signalmolekül werden intrazellulär unterschiedliche Signalkaskaden aktiviert, die in unterschiedlichen pharmakologischen Effekten münden¹⁵. Als „functional selectivity“ bzw. als „Bias“ wird die bevorzugte Aktivierung eines Signalweges verglichen mit einem andern bezeichnet¹⁶, d.h. z.B. viel G-Protein-Bindung und wenig bis keine Arrestin-Bindung im Falle eines „G-Protein-biased“ KOR-Agonisten (Mitte von Abbildung1). Die Entwicklung von „G-Protein biased“ Kappa-Opioid-Rezeptor-Agonisten ist ein vielversprechender Ansatz in der Schmerztherapie, da es Evidenz dafür gibt, dass die erwünschte Analgesie durch G-Protein Bindung mediiert wird, während die unerwünschten Wirkungen mit der Bindung von Beta-Arrestin 2, einem Subtyp der Arrestine, assoziiert sind^{8,14}. Daraus folgt, dass ein „G-Protein biased“ Kappa-Opioid-Rezeptor Agonist die gewünschte Analgesie bewirken, gleichzeitig aber kaum Nebenwirkungen aufweisen würde.

Tatsächlich wurden bereits einige Kappa-Opioid-Rezeptor-Agonisten entwickelt, die den gewünschten Bias aufzuweisen scheinen. Diese „biased“ Agonisten zeigen gegenüber den „balanced“ Agonisten, d.h. denen ohne Bias, wie erhofft ein verbessertes Nebenwirkungsprofil auf. Nichtsdestotrotz, weisen sie noch immer einige der unerwünschten Nebenwirkungen auf, die man mit dem Bias zu umgehen glaubte⁸. Bis heute sind die molekularen Mechanismen des Bias-Konzepts noch nicht vollständig geklärt, was wahrscheinlich dazu beiträgt, dass derzeitige Wirkstoffkandidaten noch immer ernste Nebenwirkungen aufweisen. Es ist wahrscheinlich, dass weitere Forschung zum molekularen Mechanismus des Bias die Entwicklung künftiger, sicherer Analgetika fördern wird.

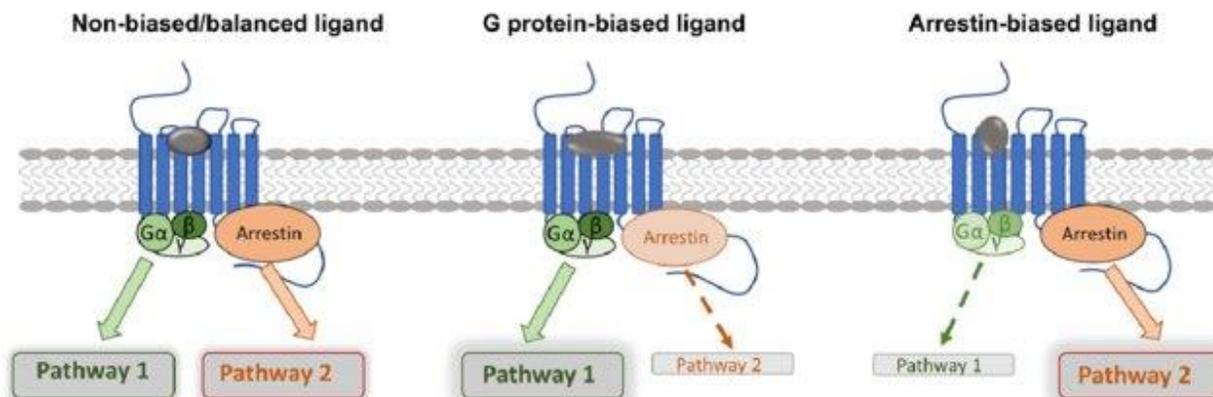


Abbildung1. Konzept der „functional selectivity“, bzw. des „Bias“. Abbildung aus ¹¹.

Opioid-Rezeptoren (blau) mit Opioid-Liganden (graues Oval), eingebettet in eine Lipidmembran (horizontaler grauer Balken). Die Signalmoleküle Arrestin (orange) und G-Protein (grün) können an den aktivierten Rezeptor binden.

References

- (1) International Association for the Study of Pain. <https://www.iasp-pain.org/publications/iasp-news/iasp-announces-revised-definition-of-pain/> (accessed 2021-03-10).
- (2) Mutschler, E.; Geisslinger, G.; Kroemer, H. K.; Menzel, S.; Ruth, P. *Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie, der klinischen Pharmakologie und Toxikologie : mit einführenden Kapiteln in die Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie*, 10., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage; WVG Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2013.
- (3) Prof. Dr. Christoph Friedrich. *Die Entdeckung des Morphins*. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2005/daz-10-2005/uid-13600> (accessed 2021-09-26).
- (4) Stein, C. Opioid Receptors. *Annual review of medicine* **2016**, *67*, 433–451. DOI: 10.1146/annurev-med-062613-093100. Published Online: Aug. 26, 2015.
- (5) Pierce, M.; van Amsterdam, J.; Kalkman, G. A.; Schellekens, A.; van den Brink, W. Is Europe facing an opioid crisis like the United States? An analysis of opioid use and related adverse effects in 19 European countries between 2010 and 2018. *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists* **2021**, *64* (1), e47. DOI: 10.1192/j.eurpsy.2021.2219. Published Online: Jun. 21, 2021.
- (6) Pierce, K. L.; Premont, R. T.; Lefkowitz, R. J. Seven-transmembrane receptors. *Nature reviews. Molecular cell biology* **2002**, *3* (9), 639–650. DOI: 10.1038/nrm908.
- (7) Chou, R.; Fanciullo, G. J.; Fine, P. G.; Adler, J. A.; Ballantyne, J. C.; Davies, P.; Donovan, M. I.; Fishbain, D. A.; Foley, K. M.; Fudin, J.; Gilson, A. M.; Kelter, A.; Mauskop, A.; O'Connor, P. G.; Passik, S. D.; Pasternak, G. W.; Portenoy, R. K.; Rich, B. A.; Roberts, R. G.; Todd, K. H.; Miaskowski, C. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *The journal of pain* **2009**, *10* (2), 113–130. DOI: 10.1016/j.jpain.2008.10.008.
- (8) Mores, K. L.; Cummins, B. R.; Cassell, R. J.; van Rijn, R. M. A Review of the Therapeutic Potential of Recently Developed G Protein-Biased Kappa Agonists. *Frontiers in pharmacology* **2019**, *10*, 407. DOI: 10.3389/fphar.2019.00407. Published Online: Apr. 17, 2019.
- (9) Zierk, K. A. The Real Antidote: A Critical Review of U.S. and Canadian Drug Treatment Courts and a Call for Public Health Prevention Tools as a Solution to the Opioid Epidemic. *JICLR* **2019**, *29* (1), 185–217. DOI: 10.18060/7909.0068.
- (10) National Institute on Drug Abuse. <https://www.drugabuse.gov/drug-topics/opioids/opioid-overdose-crisis> (accessed 2021-09-26).
- (11) Conibear, A. E.; Kelly, E. A Biased View of μ -Opioid Receptors? *Molecular pharmacology* **2019**, *96* (5), 542–549. DOI: 10.1124/mol.119.115956. Published Online: Jun. 7, 2019.
- (12) Yekkirala, A. S.; Roberson, D. P.; Bean, B. P.; Woolf, C. J. Breaking barriers to novel analgesic drug development. *Nature reviews. Drug discovery* **2017**, *16* (8), 545–564. DOI: 10.1038/nrd.2017.87. Published Online: Jun. 9, 2017.
- (13) Schmidhammer, H.; Erli, F.; Guerrieri, E.; Spetea, M. Development of Diphenethylamines as Selective Kappa Opioid Receptor Ligands and Their Pharmacological Activities. *Molecules (Basel, Switzerland)* **2020**, *25* (21). DOI: 10.3390/molecules25215092. Published Online: Nov. 2, 2020.
- (14) Bruchas, M. R.; Chavkin, C. Kinase cascades and ligand-directed signaling at the kappa opioid receptor. *Psychopharmacology* **2010**, *210* (2), 137–147. DOI: 10.1007/s00213-010-1806-y. Published Online: Apr. 17, 2010.
- (15) Jakowiecki, J.; Miszta, P.; Niewieczeral, S.; Filipek, S. Structural diversity in ligand recognition by GPCRs. In *GPCRs: Structure, function, and drug discovery*; Jastrzebska, B., Park, P. S.-H., Eds.; Academic Press, an imprint of Elsevier, 2020; pp 43–63.

(16) Bermudez, M.; Nguyen, T. N.; Omieczynski, C.; Wolber, G. Strategies for the discovery of biased GPCR ligands. *Drug discovery today* **2019**, *24* (4), 1031–1037. DOI: 10.1016/j.drudis.2019.02.010. Published Online: Mar. 1, 2019.