

Tapentadol er et nyt stærktvirkende analgetikum med to virkningsmekanismer

Camilla Staahl¹, Asbjørn Mohr Drewes² & Niels-Henrik Jensen³

STATUSARTIKEL

1) Grünenthal Denmark ApS, 2) Medicinsk Gastroenterologisk Afdeling, Medicinsk Center, Aarhus Universitetshospital, Aalborg Sygehus, og 3) Tværfagligt Smertecenter, Herlev Hospital

Behandlingsmuligheder for svære nociceptive smerter inkluderer ofte stærke opioider [1]. Selv ved korrekt anvendelse ledsages behandlingen i de fleste tilfælde af en række generende bivirkninger såsom kvalme, obstipation, svimmelhed og somnolens [2]. Opioidbehandling er yderligere problematisk, når en neuropatisk smertekomponent indgår, f.eks. ved kroniske lænderygsmarter og radikulopati samt cancersmerter [3]. Her kombineres opioider typisk med (tricykliske) antidepressiva og/eller gabapentinoider [4].

Smertebehandlingen med opioider er på flere måder forsøgt optimeret. Buprenorfin er et eksempel på et stof, hvor virkningen over for de forskellige opioidreceptorer (μ -, δ - og κ -receptorer) er ændret. Sammenlignet med en selektiv μ -opioidreceptor (MOR)-agonist som morfin, har buprenorfin dog ikke en forbedret bivirkningsprofil, specielt ikke ved kvalme og obstipation [5].

I dyreforsøg har man påvist, at nogle opioider påvirker flere forskellige mekanismer. Eksempelvis har tramadol og dens metabolitter effekt på serotonin- og noradrenaliniveauet i centralnervesystemet og en svag påvirkning af MOR. Dette kan anses for en »opioidbesparende« effekt, hvor man har et effektivt analgetikum trods en lav aktivering af MOR [6]. Imidlertid er den gastrointestinale påvirkning stadig problematisk, og bivirkningerne begrænser tramadols effekt til kun at række til moderate smerter [7]. Metadon er et andet opioid, der aktiverer flere mekanismer. Her

opnås, ud over en potent påvirkning af MOR, også påvirkning af N-methyl-D-aspartat-receptoren og en forøgelse af det serotonerge og adrenerge niveau i centralnervesystemet. Som følge heraf har metadon en dokumenteret effekt ved smertetilstande, der traditionelt er mindre følsomme over for opioider [6]. Desværre har stoffet en uforudsigelig kinetik og kan teoretisk påvirke den korrigerede QT (QT_c)-tiden, hvorfor behandling med dette stof overvejende må anses for at være en specialisopgave [8].

BASAL FARMAKOLOGI FOR TAPENTADOL

Tapentadol (TAP) 3-[(1R,2R)-3-(dimethylamino)-1-ethyl-2-methylpropyl]-phenol er et nyt, centraltvirkende analgetikum fremstillet af Grünenthal i 1994. Molekylet har to mekanismer, nemlig aktivering af MOR og hæmning af den noradrenerge genoptagelsesmekanisme.

Bindingstudier har vist, at TAP er en selektiv, fuld MOR-agonist [9], men dens basale farmakologi er anderledes end de ældre stærke opioiders. TAP har kun moderat bindingsaffinitet for MOR (18 gange lavere end morfin (in vitro; humane receptorer)) [10]. Der er ganske vist ikke en simpel korrelation mellem et lægemiddels bindingsaffinitet til MOR og dens opioide bivirkningsprofil, men en lav bindingsaffinitet til MOR kan være en mulig forklaring på, at man ser færre bivirkninger [11]. Noradrenalin er en vigtig neurotransmitter i den endogene smertemodulering og som nævnt ovenover, øger TAP noradrenaliniveauet. Denne mekanisme bidrager til den analgetiske effekt, og dette kan være forklaringen på, at TAP er effektivt ved svære smerter til trods for den svage MOR-binding. TAP metaboliseres overvejende i leveren via multiple uridindifosfatglukoronyltransferaser, som resulterer i inaktive metabolitter [12]. Dette adskiller TAP fra andre opioider som f.eks. morfin, der har aktive metabolitter, som kan akkumuleres og ændre såvel den analgetiske som den bivirkningsmæssige profil [13].

EFFEKT I PRÆKLINISKE SMERTEMODELLER

Analgesi

TAP har vist effekt på nociceptive, inflammatoriske, viscerale og neuropatiske smerter i forskellige dyre-



FAKTABOKS

Tapentadol er et nyligt registreret stærktvirkende analgetika med svag virkning på μ -opioidreceptorerne og samtidig hæmning af den noradrenerge genoptagelsesmekanisme.

Tapentadol har ingen aktive metabolitter og lille interaktion med andre lægemidler.

Der er kun udført studier af det markedsførende firma, og tapentadol er primært sammenlignet med oxycodon.

Undersøgelserne viser, at tapentadol giver samme effekt som oxycodon ved postoperative smerter, artrosmerter og lænderygsmarter.

Studier af postoperative smerter viser kun få forskelle i bivirkningsfrekvensen efter tapentadol- og oxycodonbehandling.

Studier af kroniske smerter viser en signifikant nedsættelse af bivirkningsfrekvensen ved tapentadolbehandling sammenlignet med oxycodonbehandling.

modeller [9, 10]. Forsøg med adrenerg antagonisme viser, at TAPs analgetiske effekt delvist afhænger af denne nonopioid virkning. Den noradrenerge effekt var vigtigst i modeller for kronisk og neuropatisk smerte [10].

Tolerabilitet

30-40% af de patienter, der er i behandling med opioid, kan forventes at lide af mave-tarm-dysfunktion, som bl.a. manifesterer sig som kvalme og forstoppelse, hvilket kan betyde dårlig kompliance og ophør med behandlingen [5].

Ved afprøvning i dyremodeller af TAP og morfin for kvalme og forstoppelse sås ti gange mere induktion af opkastning og fem gange mere forstoppelse efter morfinindgift [9].

Fysisk afhængighed

Fysisk afhængighed kan medføre abstinenssymptomer ved behandlingsophør.

Ved naloxoninducerede abstinenser hos rotter i kronisk behandling med enten morfin eller TAP fandtes signifikant færre abstinenssymptomer i TAP-gruppen [9].

KLINISKE STUDIER

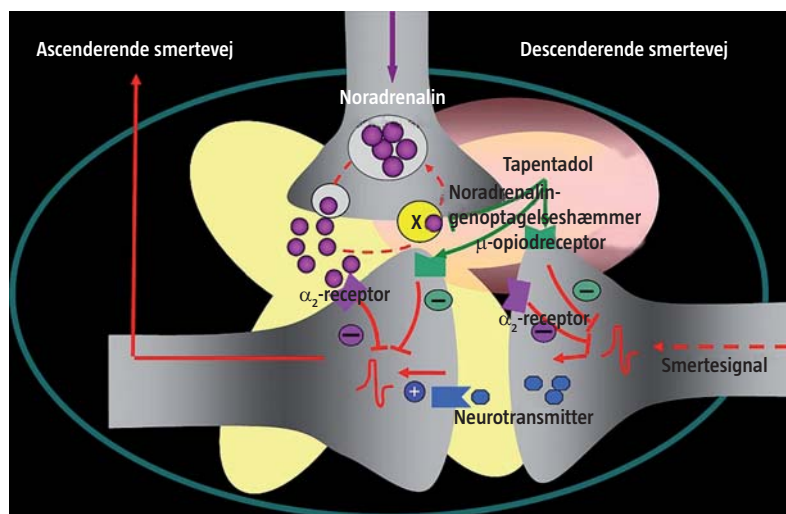
TAP er undersøgt ved både postoperative og kroniske smerter med dosering af lægemidlet i tabletter med normal frigørelse og ved depotformulering.

Postoperative studier

Sikkerheden og effekten af tabletter med normal frigivelse er undersøgt, og resultaterne er publiceret i tre forskellige studier af postoperative smerter. I to studier var der inkluderet patienter efter operation for hallux valgus i en klassisk postoperativ smertemodel. I et studie med denne smertemodel sammenlignede man multiple doser af TAP (50 mg og 100 mg) med oxycodon (OXY) 10 mg og placebo [10]. 100 mg TAP var mere effektivt end 10 mg OXY, mens 50 mg TAP ikke adskilte sig effektmæssigt fra 10 mg OXY. I studiet fandt man ingen signifikant forskel på behandlingsgrupperne mht. forekomst af bivirkninger [10].

I et andet studie med samme patientgruppe sammenlignede man multiple doser (50, 75 og 100 mg) TAP med 15 mg OXY og placebo, administreret hver 4.-5. time i 72 timer postoperativt.

Alle doser af TAP havde ligeværdig effekt med OXY. Også i dette studie sås typiske opioidbivirkninger, men den totale incidens af gastrointestinale bivirkninger var lavere for alle doser af TAP (46%, 46% og 59% for hhv. 50 mg, 75 mg og 100 mg) end for OXY (73%) [10].



Schematisk oversigt over virkningsmekanisme for tapentadol i dorsalthornet. Det ses, at tapentadol ud over en klassisk hæmning af spinale μ -opioidreceptorer også hæmmer genoptagelsesmekanismen for noradrenalin. Dette giver en opkoncentring af noradrenalin, som forstærker hæmmende effekter fra den descendende smertevej. Disse hæmmende effekter stammer til dels fra tapentadols aktivering af supraspinale μ -opioidreceptorer.

Studier med patienter med artrose

TAP med normal udløsning blev afprøvet hos patienter med artrose og stærke smerter i knæ eller hofter. Effekten af 50 mg og 75 mg TAP blev sammenlignet med 10 mg OXY og placebo i en behandlingsperiode på ti dage. I forhold til placebo gav TAP og OXY signifikante og ensartede reduktioner i smerteintensiteten.

Der sås en lavere incidens af kvalme, opkastning og forstoppelse efter behandling med TAP end efter behandling med OXY [10]. Effekten af TAP i depotformulering (200-500 mg/døgn) er ligeledes undersøgt og sammenlignet med OXY i depotformulering (40-100 mg/døgn) og placebo igennem 15 uger hos patienter med knæledsartrose [14]. Her sås, at de to stoffer gav ligeværdig analgesi, men at TAP havde en bedre gastrointestinal bivirkningsprofil bedømt ved incidensen af kvalme, opkast og forstoppelse. I et etårigt studie, hvor man fulgte patienter, der havde artrose i knæ eller hofter og stærke smerter, fandt man, at TAP havde en vedvarende effekt, og at patienterne forblev på samme dosis [15].

Patienter med lænderygsmarter

I alt 981 patienter med kroniske lænderygsmarter af varierende ætiologi blev behandlet med enten TAP (200-500 mg/døgn) eller OXY (maksimalt 40-100 mg/døgn) i depotformulering eller placebo. De aktive behandlinger var ligeværdige og havde bedre analgetisk effekt end placebo.

Der sås færre gastrointestinale bivirkninger (kvalme, opkastning og forstoppelse) og mindre hudkløe efter TAP-behandling end efter OXY-behandling (Figur 1) [16].

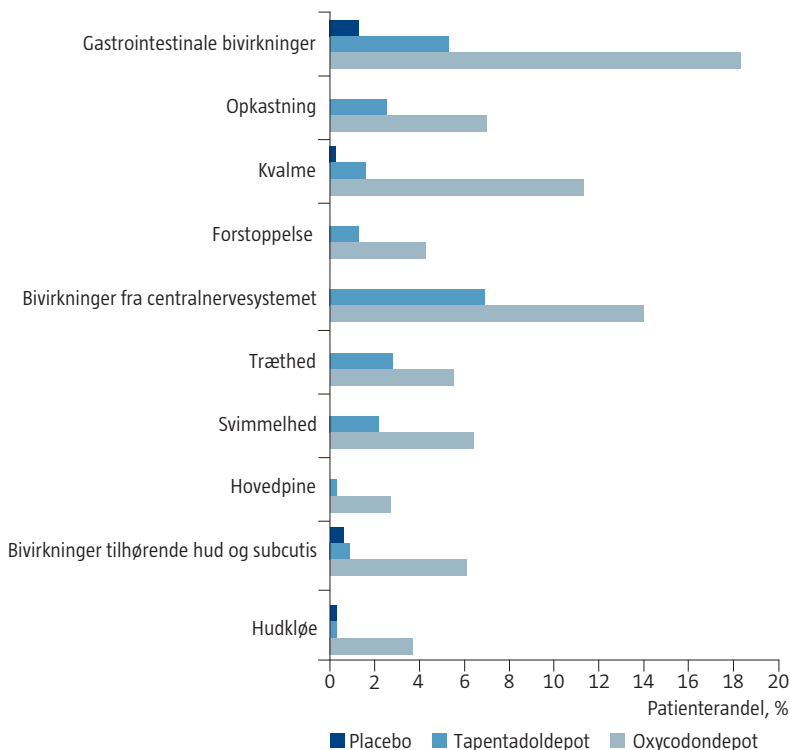
Neuropatisk smerte

I et placebokontrolleret studie blev patienter med smertefuld diabetisk polyneuropati behandlet i 15 uger med TAP i depotformulering (200-500 mg/døgn). 62% af patienterne responderede på behandlingen, og disse patienter fik en gennemsnitlig smer-

telindring på ca. 30% [17]. I dette studie blev livskvaliteten målt med SF-36, et spørgeskema, hvormed man måler personers generelle selvvaluerede helbred i otte forskellige dimensioner. Efter TAP-behandling fandt man forbedringer i flere dimensioner (Figur 2). Bivirkningsfrekvensen var som i de foregående studier.

FIGUR 1

Andel af patienter, der havde kroniske lænderygsmærter og udgik af studiet inden for 12 uger på grund af bivirkninger. Patienterne blev behandlet til samme smerteintensitet.



DISKUSSION

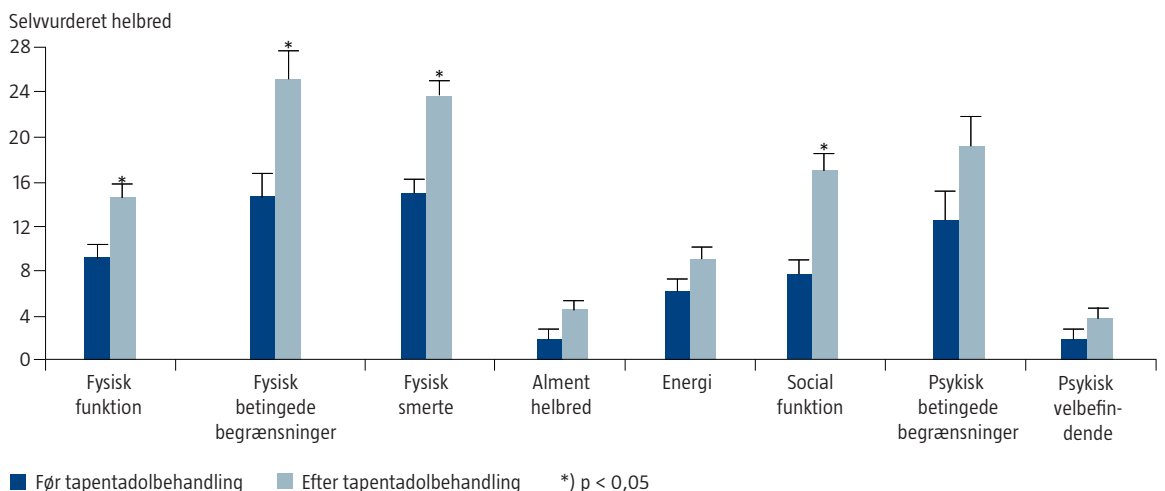
I hovedparten af de kliniske studier er TAP blevet sammenlignet med OXY. Generelt sås, at TAP kan titreres til samme smertestillende effekt som OXY. I samtlige afprøvninger sås opioide bivirkninger, men i forhold til OXY fandtes en lavere forekomst af primært gastrointestinale bivirkninger.

Effekten af opioider på MOR er obstipation og andre bivirkninger i mave-tarm-kanalen, og forskellen kan skyldes TAP's svagere bindingsprofil på MOR. Opioiders emetiske effekt er sandsynligvis også medieret af MOR i kemotriggerzonen i area postrema [18]. Endvidere vides, at serotonin også medierer kvalme. Hypotetisk kunne TAP's lavere affinitet for MOR og lille serotonerge effekt derfor forklare det lavere emetiske potentiale.

I dyrestudier sås en mindre udvikling af abstinenssymptomer efter indgift af TAP. Det er muligt, at opioidinduceret suppression af den noradrenerge tonus fra locus caeruleus indgår i udviklingen af fysisk afhængighed [19]. Teoretisk kan den lavere MOR-affinitet og bevarelsen af den noradrenerge tonus gennem hæmning af noradrenalinens genoptagelsesmekanisme muligvis forklare TAP's reducerede potentiale til at udvikle fysisk afhængighed. Det må understreges, at dyremodeller for udvikling af fysisk afhængighed kun i ringe grad kan overføres til mennesker,

FIGUR 2

Effekten af tapentadol på livskvaliteten (målt ved skemaet SF-36) hos patienter med smertefuld diabetisk polyneuropati.



men enkelte af de kliniske studier viser samme tendens [20].

Der er flere forhold, der kunne ønskes belyst, inden man kan konkludere noget om TAP's nytteværdi i klinikken. For det første ville det være interessant at se en sammenligning med morfin, som er førstevalg i klinikken. Morfin har en variabel kinetik og omdannes til aktive metabolitter, dvs. har et mere variabelt respons både mht. effekt og bivirkninger [13]. Det kunne også være interessant at se, om TAP kunne være et alternativ til fentanyl og buprenorfin i plasterformulering. Endelig kunne en sammenligning med kombinationspræparatet oxycodon-naloxon, som netop adresserer effekten af opioider på mavetarm-kanalen, være interessant. Opioider er ikke førstevalg ved neuropatiske smerter, men TAP har på denne indikation vist bedre effekt end placebo. Der mangler imidlertid sammenlignende studier med allerede dokumenterede aktive kontrolstoffer, før man kan udtale sig mere sikkert om den mulige kliniske nytte af TAP ved neuropatiske smertetilstande.

En stor svaghed ved studierne er, at de alle er firmaniterede, hvorfor der efterlyses kontrollerede undersøgelser udført af uafhængige investigatore. Selv om TAP har vist sig at være lovende i registreringsstudierne mht. samme effekt som OXY og med en lavere forekomst af bivirkninger, mangler der data fra store fase IV-undersøgelser, før man kan udtale sig om dets placering i behandlingen af den meget heterogene gruppe, som kroniske smertepatienter er.

KORRESPONDANCE: Camilla Staahl, Grünenthal Denmark ApS, Arne Jacobsens Allé 7, 2300 København S. E-mail: camilla.staahl@grunenthal.com

ANTAGET: 5. januar 2011

FØRST PÅ NETTET: 25. april 2011

INTERESSEKONFLIKTER: Niels-Henrik Jensen har med godkendelse af Lægemiddelstyrelsen inden for de seneste fem år været rådgiver og/eller underviser for Janssen-Cilag A/S, Nycomed Danmark, norpharma a/s, Pfizer Danmark og Grünenthal.

LITTERATUR

- Brennan F, Carr DB, Cousins M. Pain management: a fundamental human right. *Anesth Analg* 2007;105:205-21.
- Kalso E, Edwards JE, Moore RA et al. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain* 2004;112:372-80.
- Freyhagen R, Baron R, Gockel U et al. PainDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1911-20.
- Gilron I, Bailey JM, Tu D et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005;352:1324-34.
- Kress HG. Clinical update on the pharmacology, efficacy and safety of transdermal buprenorphine. *Eur J Pain* 2009;13:219-30.
- Trescot AM, Datta S, Lee M et al. Opioid pharmacology. *Pain Phys* 2008;11:133-53.
- Radbruch L, Grond S, Lehmann KA. A risk-benefit assessment of tramadol in the management of pain. *Drug Saf* 1996;15:8-29.
- Andrews CM, Krantz MJ, Wedam EF et al. Methadone-induced mortality in the treatment of chronic pain: role of QT prolongation. *Cardiol J* 2009;16:210-7.
- Tzschentke TM, De Vry J, Terlinden R et al. Tapentadol HCl. *Drugs Fut* 2006;31:1053-61.
- Wade E, Spruill WJ. Tapentadol hydrochloride: a centrally acting oral analgesic. *Clin Ther* 2009;31:2804-18.
- Wilder-Smith CH, Hill L, Osler W et al. Effect of tramadol and morphine on pain and gastrointestinal motor function in patients with chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1999;44:1107-16.
- Terlinden R, Kögel BY, Englberger W et al. In vitro and in vivo characterization of tapentadol metabolites. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2010;32:31-8.
- Lötsch J. Opioid metabolites. *J Pain Symptom Manage* 2005;29:10-24.
- Lange B, Kuperwasser B, Okamoto A et al. Efficacy and safety of tapentadol prolonged release for chronic osteoarthritis pain and low back pain. *Adv Ther* 2010;27:381-99.
- Wild JE, Grond S, Kuperwasser B et al. Long-term safety and tolerability of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain or osteoarthritis pain. *Pain Pract* 2010;10:416-27.
- Buynak R, Shapiro DY, Okamoto A et al. Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase III study. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:1787-804.
- Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy. *Curr Med Res Opin* 2011;27:151-62.
- Bhandari P, Bingham S, Andrews PL. The neuropharmacology of loperamide-induced emesis in the ferret: the role of the area postrema, vagus, opiate and 5-HT₃ receptors. *Neuropharmacology* 1992;31:735-42.
- Aghajanian GK. Tolerance of locus coeruleus neurones to morphine and suppression of withdrawal response by clonidine. *Nature* 1978;276:186-8.
- Hale M, Upmalis D, Okamoto A et al. Tolerability of tapentadol immediate release in patients with lower back pain or osteoarthritis over 90 days: a randomized double-blind study. *Curr Med Res Opin* 2009;25:1095-104.

Genu valgum som følge af proksimal metafysær tibiafraktur hos børn

Zaid Al-Aubaidi & Bjarne Lundgaard

Proksimal metafysær tibiafraktur hos børn forekommer sjældent med en incidens på omkring 5,6/100.000 [1] og udgør ca. 2,5% af alle tibiafrakturer hos børn [2].

I 1953 beskrev Cozen valgusdeformitet som en komplikation i forbindelse med en proksimal metafysær tibiafraktur hos børn [3], en tilstand, der trods

minimal primær dislokation kan medføre tiltagende valgusdeformitet af den proksimale tibia [3, 4]. Frakturen er som nævnt sjælden, og der er fortsat debat om behandlingen [5], ligesom der er forskellige teorier om årsagen til valgusfejlstillingen [5-9]. Formålet med artiklen er at foreslå en behandlingsalgoritme for denne frakturtype.

STATUSARTIKEL

Ortopædkirurgisk Afdeling, Odense Universitetshospital