

Christina Lisa Wolfert
Dr. med.

Therapie chronischer Schmerzen mit Tilidin hinsichtlich des Metabolismus, der Komedikation sowie der Lebensqualität

Fach/Einrichtung: Klinische Pharmakologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dipl. Phys. Gerd Mikus

Das synthetisch hergestellte Tilidin, welches seit 1970 zur Schmerztherapie verwendet und seit 1978 in standardisierter Kombination mit Naloxon zur analgetischen Therapie eingesetzt wird, ist trotz der jahrelangen Verwendung nur unzureichend untersucht. Ziel dieser Studie war die klinische Wirksamkeit von Tilidin und dessen Metabolismus im klinischen Setting hinsichtlich Komedikation und Begleiterkrankungen bei chronischen Schmerzpatienten zu erfassen.

Tilidin verfügt, oral aufgenommen von gesunden Probanden, über eine geringe Bioverfügbarkeit von lediglich 7.6 Prozent. Der größte Teil wird in der Leber sofort über 2 sequentielle Demethylierungsreaktionen zu Nortilidin und Bisnortilidin metabolisiert. Als zentral wirksames Analgetikum wirkt Tilidin anhand der Aktivierung von μ -Rezeptoren im zentralen Nervensystem der Empfindung von Schmerzen entgegen. Das aus dem Prodrug Tilidin durch Cytochrome P450 entstehende Nortilidin ist für die analgetischen Eigenschaften Tilidins verantwortlich. Es ist bekannt, dass die Aktivität von arzneimittelabbauenden Enzymen (Cytochrome) durch andere Arzneimittel gehemmt oder induziert (Azol-Antimykotika; Phytopharmaka wie Johanniskraut) werden können.

Um den Einfluss weiterer Medikamente im klinischen Alltag wie beispielsweise blutdrucksenkender Mittel, Cholesterinsenker und Protonenpumpenhemmern zu untersuchen, wurde eine Beobachtungsstudie in 2 Zentren durchgeführt. Es konnten, nach Kontaktierung von mehr als 250 Patienten, 48 chronische Schmerzpatienten mit konstanter Dosis eines retardierten Tilidin-haltigen Präparates über mindestens 7 Tage eingeschlossen werden.

Am Tag des Studieneinschlusses wurde den Patienten Blut abgenommen und im Labor auf Leber- sowie Nierenfunktionswerte untersucht. Im Restblut wurden die Konzentrationen von Tilidin, Nortilidin und Bisnortilidin mit einer validierten LC/MS/MS Methode bestimmt. Außerdem wurde der aktuelle Medikationsplan der Patienten erfasst. Des Weiteren beantworteten die Patienten alle Fragen des SF-12, des BFI, des BPI-SF sowie des HADS-D.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass sich, abgesehen von einigen Ausnahmen, das Konzentrationsverhältnis von Tilidin zu Nortilidin sowie von Nortilidin zu Bisnortilidin in einem engen Rahmen bewegt. Da der zweite Abbauschritt nicht nur von dem First-Pass-Effekt, sondern noch von weiteren, teilweise ungeklärten interindividuellen Faktoren abhängt, war eine größere Variabilität des Verhältnisses von Nortilidin zu Bisnortilidin zu erwarten. Hierbei wurde keine Korrelation zwischen den Plasmakonzentrationen und dem Auftreten oder der Schwere der unerwünschten Arzneimittelwirkungen festgestellt. Im Mittel traten 1.4 unerwünschte Wirkungen pro Patient auf, wobei viele Patienten keine unerwünschten Wirkungen berichteten. Hinsichtlich unspezifischer unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist keine sichere Differenzierung mit Arzneimittelwechselwirkungen möglich. Jedoch korrelierte die Anzahl der unerwünschten Wirkungen nicht mit der Anzahl der eingenommenen Arzneimittel.

Es konnte kein Zusammenhang zwischen den Wirkstoffkonzentrationen im Plasma und der erfahrenen Schmerzlinderung anhand der Analgetika gezeigt werden. Da die Schmerzlinderung jedoch immer ein sehr subjektiver Parameter ist und von jedem Patienten anders empfunden wird, ist eine zuverlässige, unabhängige Schmerzlinderung in Prozent schwer anzugeben. Eine Korrelation von Tilidin und dessen Metaboliten mit einer Leber- oder Nierenfunktionseinschränkung war nicht nachzuweisen. Es konnte keine Akkumulation von Tilidin, Nortilidin oder Bisnortilidin bei leicht eingeschränkter Nierenfunktion oder Erhöhung einzelner hepatischer Enzyme nachgewiesen werden.

Eine analgetische Therapie mit Tilidin-haltigen Präparaten wird meist gut toleriert und bringt eine durchschnittliche Schmerzreduktion von 50 Prozent mit sich. Den Patienten wird somit eine aktivere Teilnahme am alltäglichen Leben ermöglicht. Eine Einschränkung aufgrund unerwünschter Wirkungen war kaum zu beobachten. Auch bei einer langjährigen Therapie ist bei gleichbleibender Intensität der Schmerzen keine Steigerung der Dosis notwendig. Viele Patienten erhielten über Monate und Jahre eine konstante Dosis retardiertes Tilidin und erfuhren hierdurch eine adäquate Schmerzlinderung.