

EXPERTENSTATEMENT

„ALKOHOL-EMPFINDLICHKEIT“ GENERISCHER OXYCODON-PRÄPARATE

Ein Positionspapier von Vorstandsmitgliedern
der Österreichischen Schmerzgesellschaft
und weiteren Expert/innen

Autor/innen:

Mag. pharm. Martina Anditsch

Klinische Pharmazeutin, Donauespital SMZ Ost, Wien

Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Bach

Abteilung für Psychiatrie und Psychosomatik, LKH Steyr/Enns; Präsident der ÖSG

Univ.-Prof. Dr. Eckhard Beubler

Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie, Medizinuniversität Graz

Univ.-Prof. Dr. Rudolf Likar

Landeskrankenhaus Klagenfurt, Leiter ZISOP; Präsident (past) der ÖSG

Dr. Erwin Rebhandl

Arzt für Allgemeinmedizin,
Präsident der Österreichischen Gesellschaft für Allgemeinmedizin (ÖGAM)

Alkohol kann die kontrollierte Freisetzung eines Wirkstoffes stören

Bei Retard-Arzneiformen kann unter Alkoholeinfluss der Retard-Effekt verringert werden. In der Folge kommt es zu unerwünscht rascher Freisetzung größerer Wirkstoffmengen, was unter experimentellen Bedingungen belegt wurde. In der Fachliteratur wird diese Problematik als „Alcohol Dose Dumping“ bezeichnet. Dieser Effekt kann je nach Präparat zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen. Im Falle von Opioiden ist dieser Umstand von gravierender Bedeutung, da es bei rascher Freisetzung von Wirkstoffkonzentrationen gegebenenfalls zu Atemdepression oder sogar zu Atemstillstand mit letalem Ausgang kommen könnte.

Opiode werden in der Behandlung chronischer Schmerzen seit Jahren erfolgreich eingesetzt. Innovative Galeniken ermöglichten die Entwicklung von oralen Retard-Opioid-Analgetika, die einen großen Fortschritt in der Schmerzmedizin darstellten. Sie haben sich inzwischen millionenfach in der Behandlung chronischer Schmerzen als wirksam und gut verträglich bewährt. Der Vorteil liegt in der kontinuierlichen Freisetzung einer genau definierten Opiatmenge über einen Zeitraum von 12 bis 24 Stunden.

Die in Österreich verfügbaren originalen Präparate mit dem Wirkstoff Hydromorphon und Oxycodon zeigen unter experimentellen Bedingungen kein „Alcohol Dose Dumping“-Problem.

Marktzulassung von Generika mit „Alcohol Dose Dumping“-Effekt

„Alcohol Dose Dumping“ hat nunmehr aktuelle Relevanz erhalten, als das Deutsche Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) mit Anfang des Jah-

res 2007 Retard-Formen von Oxycodon als Generika zugelassen hat, die ein „Alcohol Dose Dumping“-Problem aufweisen. In einem Bescheid vom 23. Mai 2007 ordnete das BfArM unter dem Titel „Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel“ für die neu zugelassenen Retard-Oxycodon-Generika eine Ergänzung/Änderung der Gebrauchsinformation an.

Im Abschnitt „Warnhinweise“ der Fachinformation muss es nun heißen: „Die gleichzeitige Einnahme von [...] zusammen mit einem alkoholhaltigen Getränk muss vermieden werden, da Alkohol die Freisetzung von Oxycodon beschleunigt. Dies kann zu erhöhten Oxycodon-Konzentrationen im Blut und häufiger zu Nebenwirkungen wie Somnolenz oder Atemdepression führen.“ Ein entsprechender Abschnitt musste auch der Gebrauchsinformation hinzugefügt werden.

Oxycodon Generika sind mittlerweile auch in Österreich zugelassen. Für die Zulassung von Generika ist lediglich das Vorlegen einer Bioäquivalenzstudie (mit tolerierten Schwankungsbreiten) notwendig. Im Fall der generischen Oxycodonpräparate ist es nun erstmalig zu unterschiedlichen Sicherheitshinweisen in der Fachinformation (FI) und Gebrauchsinformation (GI) des Generikums im Vergleich zum Originalpräparat gekommen. In der FI und GI der Oxycodon Generika findet sich ein Warnhinweis bezüglich gleichzeitiger Einnahme alkoholhaltiger Getränke, der sich beim Original Oxycodon nicht findet, da aufgrund dessen sicherer Retardtechnologie die Wirkstofffreisetzung durch Alkohol nicht beeinflusst wird. Die Schwierigkeiten ergeben sich für den verschreibenden Arzt, der darauf vertraut, ein Original problemlos durch ein Generikum ersetzen zu können. Ist dies so einfach möglich, wenn sich Original und Generikum in den Warnhinweisen erheblich unterscheiden?

Quellen

Hendeles L, Wubbena P, Weinberger M. Food-induced dose dumping of once-a-day theophylline. *Lancet* 1984; 22: 1471

Guidance for Industry: Food effect guidance Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies (Issued 12/2002, Posted 1/30/2003). <http://www.fda.gov/cder/guidance/5194fnl.pdf>

Wills RJ, Crouthamel WG, Iber FL, Perkal MB. Influence of alcohol on the pharmacokinetics of diazepam controlled-release formulation in healthy volunteers. *J. Clin. Pharm* 1982; 22: 557-561

FDA Alert for Healthcare Professionals (July 2005): Hydromorphone Hydrochloride Extended-Release Capsules (marketed as Palladone™). <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/hydromorphoneHCP.pdf>

Serdula MK, Brewer RD, Gillespie C, Denny CH, Mokdad A. Trends in Alcohol Use and Binge Drinking, 1985-1999 Results of a Multi-State Survey. *Am J. Prev Med.* 2004; 26: 294-8

Booker EA, Haig AJ, Geisser ME, Yamakawa K Alcohol use self report in chronic back pain—relationships to psychosocial factors, function performance, and medication use. *Disabil Rehabil.* 2003; 25: 1271-7

<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/palladone/default.htm>

<http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/palladone.htm>

<http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2005/2005-84-e.html>

Murray, S., Wooltorton, E., *CMAJ* 2005; 173: 756

FDA's ACPS Meeting, October 2005.

WHO, *Pharmaceuticals Newsletter* 2005; 4: 7

A. S. Hussain, Ph.D., Deputy Director, OPS/CDER/FDA, ACPS Meeting October 26; 2005

Smith KJ et al., The Potential and significance of the interaction of ethanol with oral prolonged release opioid products. 4th World Congress, World Institute of Pain, Budapest, Hungary. 2007; Sept 25-28, Poster Nr 2108

Meredith Y. Smith et al., Prevalence and Costs of Concomitant Use of Alcohol in Medicaid Patients Dispensed Opioid Analgesics for Chronic Pain: 23rd Int. Society for Pharmacoepidemiology, Quebec City, Canada, August 19-22, 2007

Opioide und Schmerztherapie: Alkoholkonsum ist keine Seltenheit bei chronischen Schmerzen

Die Relevanz dieser Alkoholproblematik gewinnt gerade bei Schmerzpatienten klinische Bedeutsamkeit. Untersuchungen zeigen, dass die Prävalenz von Schmerzen bei depressiven Patienten 60-100% beträgt. Umgekehrt liegt die Prävalenz von depressiven Störungen bei Schmerzpatienten bei 30-50%.

30-60% der Alkoholkranken wiederum leiden unter einer depressiven Symptomatik. Ob bei einem Patienten eine alkoholassoziierte Depression vorliegt oder das Trinken die Folge der Depression ist, lässt sich oft nicht leicht unterscheiden.

Es kann davon ausgegangen werden, dass Patienten mit chronischen Schmerzen schon aufgrund ihres meist schwierigen psychosozialen Umfeldes ein erhöhtes Potenzial für Alkoholkonsum bis hin zum Alkoholmissbrauch haben, wodurch sich bei ihnen die Chancen der gleichzeitigen Einnahme von Medikamenten und Alkohol erhöhen.

Forderungen aus schmerzmedizinischer Sicht

Aus schmerzmedizinischer Sicht haben sich orale Retard-Opioide-Analgetika millionenfach in der Behandlung chronischer Schmerzen als wirksam und gut verträglich bewährt, das Nutzen-Risiko-Profil dieser Produkte ist ausgezeichnet. Die aktuelle Zulassung von Generika mit einem möglichen „Alcohol Dose Dumping“-Effekt kann das Nutzen-Risiko-Profil dieser Arzneimittelgruppe nachteilig für den Patienten verändern.

Die „Alcohol Dose Dumping“-Problematik wurde und wird wissenschaftlich breit diskutiert. Es ist deshalb aus pharmazeutisch-technologischen Überlegungen und aus schmerzmedizinischer Sicht nicht nachvollziehbar, dass Produkte mit entsprechender Problematik zugelassen werden, obwohl es bewährte orale Retard-Opioide-Analgetika ohne „Alcohol Dose Dumping“-Effekt auf dem Markt gibt.

Die In-vitro-Überprüfung von Retardsystemen in Hinblick auf eine „Alcohol Dose Dumping“-Problematik muss verpflichtend in das Zulassungsverfahren integriert werden. Dies umso mehr, als andere Anbieter von oralen Retard-Opioide-Analgetika dies bis dato bereits freiwillig testen. Einige Behörden haben begonnen, solche Daten aus standardisierten Testmengen zu fordern.

Orale Retard-Opioide-Analgetika mit „Alcohol Dose Dumping“-Effekt sollten im Sinne der Arzneimittelsicherheit nach heutigem Wissensstand nicht Patienten verschrieben werden, bei denen der Verdacht auf Alkoholkonsum bis hin zu Missbrauch bereits besteht oder in Hinkunft vorstellbar wäre.



Die aktuelle Studienlage: Daten & Fakten zum „Alcohol Dose Dumping“-Effekt

Eine In-vitro-Studie untersuchte den Einfluss von Ethanol auf die Wirkstofffreisetzung bei einer Reihe von in Europa verfügbaren Retard-Opioide-Analgetika mit unterschiedlichen Retard-Technologien. Generell zeigten die Ergebnisse der Originalpräparate, dass die Retard-Mechanismen unter den Testbedingungen intakt blieben. Eine Extrapolierung der Ergebnisse lässt für diese den Schluss zu, dass sich in vivo kein Risiko eines potenziell gefährlichen „Alcohol Dose Dumping“-Effekts ergibt. Das orale Oxycodon retard des Originalanbieters wurde als alkoholresistent eingestuft.

Die experimentelle Untersuchung „The Effect of Ethanol on the In-vitro Dissolution Rate of Oxycodon-HCl STADA® PR Tablets“ zeigte eindeutig den Einfluss von Ethanol auf das Freisetzungsprofil des generischen Präparates.

Eine in der Vergangenheit von dem amerikanischen Unternehmen Purdue durchgeführte pharmakokinetische Studie bei Gesunden (geschützt durch Naltrexon-Blockade) mit einem 24-Stunden Hydromorphon-Präparat hat gezeigt, dass die durchschnittliche Spitzenkonzentration nach Einnahme des Präparates und bei gleichzeitiger Alkohol-Aufnahme (240 ml von 40%igem Ethanol) um durchschnittlich 5,5 mal höher war, als bei Einnahme mit Wasser. Bei einer Versuchsperson nahm die Maximalkonzentration sogar um das 16fache zu. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen veranlassten das Unternehmen, das Produkt freiwillig vom amerikanischen Markt zu nehmen. In Europa wurde das betreffende Produkt aufgrund dieser Untersuchungsergebnisse nicht auf den Markt gebracht.



„Opiode werden sehr oft gemeinsam mit Alkohol eingenommen! Es müssen hierbei nicht nur die pharmakodynamischen Wechselwirkungen im Sinne einer Verstärkung der ZNS-Nebenwirkungen berücksichtigt werden, sondern es sollte auch beachtet werden, dass die Retardformen durch gleichzeitige Ethanolgabe rascher aufgelöst werden können. Die einzelnen im Handel befindlichen Produkte unterscheiden sich in der Retardformulierung. Die Ergebnisse einer standardisierten In-vitro-Austestung sollten verbindlich in allen Fachinformationen angeführt werden.“

Mag. pharm. Martina Anditsch



„Es kann davon ausgegangen werden, dass Patienten mit chronischen Schmerzen schon aufgrund ihres schwierigen psychosozialen Umfeldes ein erhöhtes Potenzial für Alkoholkonsum bis hin zum Alkoholmissbrauch haben, wodurch sich bei ihnen die Chance der gleichzeitigen Einnahme von oralen Retard-Opioid-Analgetika und Alkohol erhöht. Orale Retard-Opioid-Analgetika mit „Alcohol Dose Dumping“-Effekt dürfen im Sinne des Vermeidens eines nachteiligen Nutzen-Risiko-Verhältnisses nach heutigem Wissensstand nicht Patienten verschrieben werden, bei denen der Verdacht auf ein Alkoholproblem besteht.“

Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Bach



„Es ist aus naturwissenschaftlichen Überlegungen und aus schmerzmedizinischer Sicht nicht nachvollziehbar, dass Produkte mit „Alcohol Dose Dumping“-Problematik zugelassen werden, obwohl es bereits seit längerem bewährte Alternativen zu oralen Retard-Opioid-Analgetika ohne diesen Effekt auf dem Markt gibt. Die Überprüfung von Retardsystemen in Hinblick auf einen mögliche „Alcohol Dose Dumping“-Effekt muss verpflichtend in das Zulassungsverfahren integriert werden.“

Univ.-Prof. Dr. Eckhard Beubler



„Orale Retard-Opioid-Analgetika stellen einen großen Fortschritt in der Schmerzmedizin dar. Sie haben sich inzwischen millionenfach in der Behandlung chronischer Schmerzen als wirksam und gut verträglich bewährt. Arzneimittel-Zwischenfälle aufgrund von „Alcohol Dose Dumping“ wären nicht nur aus der Perspektive von Arzt und Patient katastrophal, sie würden wohl auch eine generelle Image-Beschädigung für die Schmerzmedizin bzw. für die Opioid-Schmerztherapie mit sich bringen – sehr zum Nachteil von Schmerzpatienten.“

Univ.-Prof. Dr. Rudolf Likar



„Dass in Österreich orale Retard-Opioid-Generika mit zusätzlichen Warnhinweisen hinsichtlich der Einnahme mit Alkohol auf den Markt kommen verkompliziert die Situation für den behandelnden Arzt beträchtlich.“

Dr. Erwin Rebhandl

ZUSAMMENFASSUNG

Die Einnahme von Alkohol kann den Retard-Effekt von Medikamenten negativ beeinflussen. Dabei kann es zur unerwünscht raschen Freisetzung größerer Wirkstoffmengen kommen. Diese in der Fachliteratur als „Alcohol Dose Dumping“ bezeichnete Problematik erhält aktuelle Relevanz durch die Zulassung generischer Oxycodon-Präparate. Bei den generischen Oxycodon-Präparaten ist dieser Umstand so bedeutsam, dass die Zulassungsbehörde in Deutschland im Zuge der Zulassung der Präparate die Aufnahme eines speziellen Warnhinweises in Bezug auf den Konsum von Alkohol eingefordert hat.

Die seit Jahren am Markt befindlichen oralen Retard-Analgetika der Originalhersteller (z. B. Hydromorphon, Oxycodon) sind freiwillig auf den „Alcohol Dose Dumping“-Effekt in vitro überprüft worden. Eine beschleunigte Wirkstofffreisetzung durch Alkohol konnte dabei nicht nachgewiesen werden. Damit entsprechen sie den Anforderungen der Patienten- und Arzneimittelsicherheit in hohem Maße.

Es ist bekannt, dass Patienten mit chronischen Schmerzen schon aufgrund ihres schwierigen psychosozialen Umfeldes ein erhöhtes Potenzial für Alkoholkonsum bis hin zum Alkoholmissbrauch haben. Opioidanalgetika werden nicht selten verordnet. Neben pharmakodynamischen Interaktionen sollte besonders auf eine mögliche pharmakokinetische Interaktion, nämlich die potenzielle Aufhebung des Retard-Effekts geachtet werden.

Um möglichen Schaden für Patienten abzuwehren und den Einsatz von oralen Opioid-Analgetika zu sichern, haben Vorstandsmitglieder der Österreichischen Schmerzgesellschaft und weitere ExpertInnen aus aktuellem Anlass die „Alcohol Dose Dumping“-Problematik aufgegriffen.

Es ist aus schmerzmedizinischer Sicht nicht nachvollziehbar, dass Produkte mit „Alcohol Dose Dumping“-Problematik zugelassen werden, obwohl es bereits seit längerem bewährte Alternativen zu oralen Retard-Opioid-Analgetika ohne diesen Effekt auf dem Markt gibt.