

Neue Erkenntnisse über Buprenorphin

Hohe analgetische Potenz und besonderes Sicherheitsprofil

BREMEN – In aktuellen Studien erscheint Buprenorphin in einem neuen Licht, das dem klinischen Stellenwert des starken Opioids gerecht wird. Denn beim Menschen bieten Eigenschaften wie die starke analgetische Wirkung bei nur begrenztem Effekt auf die Atmung wesentliche Vorteile. Eine Erklärung liefern neue Daten zur Aktivität von Buprenorphin an den Opioid-Rezeptoren.

Das chemische Grundgerüst von Buprenorphin gleicht dem des Morphins, weshalb sich beide Substanzen pharmakologisch ähneln. Strukturelle Unterschiede verleihen Buprenorphin jedoch Eigenschaften, durch die es sich besonders zur Behandlung von Patienten mit chronischen Schmerzzuständen eignet. Eine wesentliche Rolle spielt das spezielle Bindungsverhalten an den Opioidrezeptoren, das in Studien eingehend untersucht wurde. Diesen zufolge besitzt Buprenorphin eine ausserordentlich hohe Affinität, die jene anderer Opiode wie Fentanyl, Hydromorphan und Morphin deutlich übertrifft.

„In tierexperimentellen Untersuchungen zum Akutschmerz spiegelt sich die hohe Affinität von Buprenorphin zum μ -Opioid-Rezeptor in einer starken analgetischen Wirkung wider“, so Professor Dr. Robert B. Raffa, Temple University School of Pharmacy, Philadelphia/USA. Beim Menschen wird dabei maximale Analgesie erzielt, bevor 100 % der Rezeptoren besetzt sind. So waren in einer Studie mit heroinabhängigen Freiwilligen nach sublingualer Gabe von 2 mg Buprenorphin nur 47 % und nach Gabe von 16 mg weniger als 92 % der Rezeptoren besetzt.¹ Dies belegt, so Prof. Raffa, dass es sich bei Buprenorphin bezüglich der analgetischen Wirkung um einen reinen μ -Opioidrezeptor-Agonisten handelt, d.h. im schmerztherapeutischen Bereich wird mit steigender Dosis eine stete Zunahme

der analgetischen Wirkung erreicht.

Atemdepression durch Plateau-Effekt begrenzt

Im Hinblick auf die atemdepressive Wirkung fungiert Buprenorphin als partieller Agonist, was auf Grund unterschiedlicher Signaltransduktion möglich ist. Hieraus ergibt sich ein Plateau-Effekt bei der Atemdepression, der die

Sicher auch bei eingeschränkter Nierenfunktion

Transdermales Buprenorphin wird zunehmend auch bei älteren Patienten eingesetzt, für die es sich in besonderem Masse eignet. Denn Buprenorphin wird nicht – wie die meisten anderen Opiode – hauptsächlich renal eliminiert, sondern über die Leber ausgeschieden. Die Buprenorphindosis muss deshalb bei Patienten mit Niereninsuffizienz nicht angepasst werden.

bekanntere relative Sicherheit selbst von hoch dosiertem Buprenorphin erklären könnte, so Prof. Raffa. Dass die Gefahr einer Atemdepression unter Buprenorphin zumindest unter Laborbedingungen begrenzt ist, belegt eine Studie an gesunden Probanden.² Mit steigen-

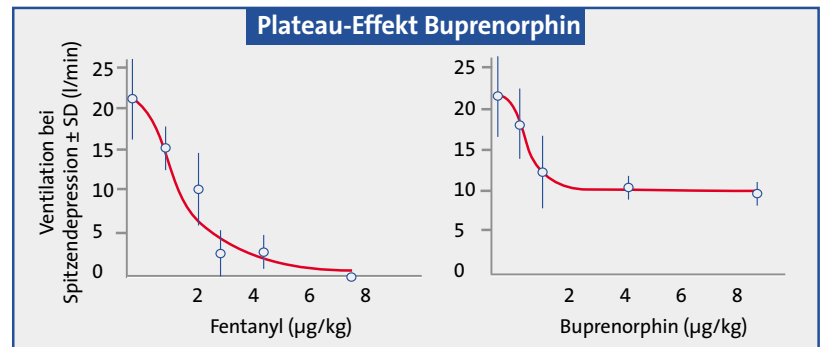


Abb. 1: Effekt auf die Atmung bei zunehmenden Dosierungen von Fentanyl i.v. und Buprenorphin i.v. nach Dahan et al. 2005

der Dosis von Buprenorphin i.v. kam es anfänglich zu einer Einschränkung der Ventilation, die jedoch im Gegensatz zu Fentanyl bald ein Plateau erreichte (Abb. 1).

Zwischen Morphin und Buprenorphin besteht im therapeutischen Bereich keine antagonistische Wirkung, betonte Prof. Raffa.

In Kombination von Buprenorphin mit anderen Opioiden kommen vielmehr additive oder supraadditive analgetische Effekte zum Tragen. Buprenorphin entfaltet im Modell keine immunsuppressive Wirkung. Obstipation ist unter Buprenorphin vergleichsweise seltener als unter Morphin.

Antihyperalgetische Wirkung von Buprenorphin

Hohe Dosisstabilität auch über langen Zeitraum

BREMEN – Buprenorphin besitzt einen ausgeprägten antihyperalgetischen Effekt, der die Schmerzempfindlichkeit vermindert. Dies belegt eine jüngst publizierte Untersuchung³ mit gesunden Probanden.

„Interessanterweise besitzt Buprenorphin eine langdauernde antihyperalgetische Wirkung. Auf Grund dieser Erkenntnis müssen unsere Konzepte zur Bestimmung des besten Profils für Opiode neu evaluiert werden,“ schrieb G. Simonnet in einem Leitartikel der Septemerausgabe von Pain. Er bezog sich dabei auf die Studie von W. Koppert und Kollegen, in welcher der zeitliche Verlauf der analgetischen sowie antihyperalgetischen Wirkung der intravenösen (i.v.)

sowie sublingualen (s.l.) Gabe von Buprenorphin bei gesunden Probanden bestimmt wurde. Dabei wurden plazebokontrolliert die Schmerzstärke und das Areal der sekundären Hyperalgesie nach einer transkutanen Stimulation bis zu 150 Minuten nach der i.v. Gabe von 0,15 mg und der s.l. Gabe von 0,2 mg Buprenorphin festgestellt. Für beide Applikationsarten waren die antihyperalgetischen Wirkungen von Buprenorphin noch ausgeprägter als die analgetischen Effekte (66+/-9 vs. 26+/-5 vs. 10+/-6 % für die i.v. bzw. s.l. Applikation).

Diese Beobachtung steht im Gegensatz zu dem Muster einer intravenösen Gabe von reinen μ -Rezeptoragonisten wie Fentanyl oder Morphin im gleichen Versuchsmodell, bei dem die antihyperalgetischen Wirkungen schwächer ausgeprägt waren. Die Bioverfüg-

barkeit der s.l. Gabe von Buprenorphin war im Vergleich zur i.v.-Gabe 58 %, mit einem um 15,8 Minuten späteren Beginn der antinozizeptiven Wirkung. Die Halbwertszeit der Buprenorphin-induzierten analgetischen und antihyperalgetischen Wirkungen betragen 171 bzw. 288 Minuten. Die Studie zeigt, dass Buprenorphin im Gegensatz zu reinen μ -Rezeptoragonisten über eine lang andauernde Wirkung verfügt. Es dürfte von grossem klinischem Interesse sein, ob sich dieser Unterschied in einer verbesserten Behandlung von Schmerzzuständen ausdrückt, schloss die Studie von Koppert und Kollegen.

Dosisstabil über langen Zeitraum

Bei dem Verhältnis zwischen analgetischer und antihyperalgetischer Wirkung ist Buprenorphin anderen Opioiden weit überlegen, nahm Dr. Reinhard Sittl, Schmerzzentrum des Universitätsklinikums Erlangen den Gedanken Kopperts auf. Die klinische Relevanz belegt eine durch Dr. Sittl und Kollegen⁴ ausgeführte Auswertung von 894 Patienten, darunter 448 Patienten mit Nicht-Tumorschmerzen sowie 446 Patienten mit Tumorschmerzen (552 Frauen und 342 Männer, Durchschnittsalter: 74 Jahre), die mit transdermale Buprenorphin beziehungsweise Fentanyl behandelt worden waren. In allen vier Patientengruppen stieg während der Therapie die verordnete Tagesdosis an. Allerdings waren die durchschnittlichen notwendigen Dosiserhöhungen bei den Patienten der Fentanylgruppen signifikant stärker ausgeprägt als bei den Patienten der Buprenorphingruppen

Umrechnungsfaktor angeglichen

Lange Zeit ging man davon aus, dass transdermales Fentanyl eine höhere analgetische Wirksamkeit im Vergleich zu Buprenorphin besitzt. Durch eine retrospektive Kohortenstudie mit mehreren Hundert Patienten konnten Dr. Sittl und Kollegen jedoch zeigen, dass die beiden starken Opiode bei transdormaler Applikation klinisch gleich wirksam sind. Auf Grund der neuen Datenlage kann bei einer Umstellung von Morphin für beide Opiode ein Umrechnungsfaktor von 100:1 angenommen werden.

($p < 0,05$). Bei der Betrachtung der intraindividuellen täglichen Anstiege waren die Unterschiede sogar noch ausgeprägter und betrugen unter Fentanyl 0,25 % bei Nicht-Tumorpatienten und bei Tumorpatienten sogar um 0,42 %. Unter Buprenorphin hingegen fiel der Dosisanstieg mit 0,09 % bei Nicht-Tumor- und 0,17 % bei Tumorpatienten signifikant geringer aus ($p < 0,001$). „Unter transdermale Buprenorphin war somit kaum eine Dosiserhöhung nötig, was auch ökonomisch bedeutsam ist“, betonte der Schmerzexperte.

Referenzen:

- Greenwald MK et al., Neuropsychopharmacology 2003; 28: 2000–2009
- Dahan A et al. Br J Anaesth 2005; 94: 825–834
- Koppert W et al. Pain; 118 (2005): 15–22
- Clin Ther 2005; 27: 1022–1031

Idee und Konzeption:
INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8,
Postfach 368, 4020 Basel
Information: Grünenthal Pharma AG
Redaktion: Brigitte Gonschorowski, Winfried Powollik
Layout: Patrik Brunner
Produktion: Patrik Brunner

© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages.

Gute Schmerzlinderung mit niedriger Dosis

Den Stellenwert von transdermale Buprenorphin in onkologischen Praxen belegt eine Anwendungsbeobachtung mit 412 Patienten, die das Pflaster bis zu 13 Monate lang anwendeten. Aus den auswertbaren Daten von 361

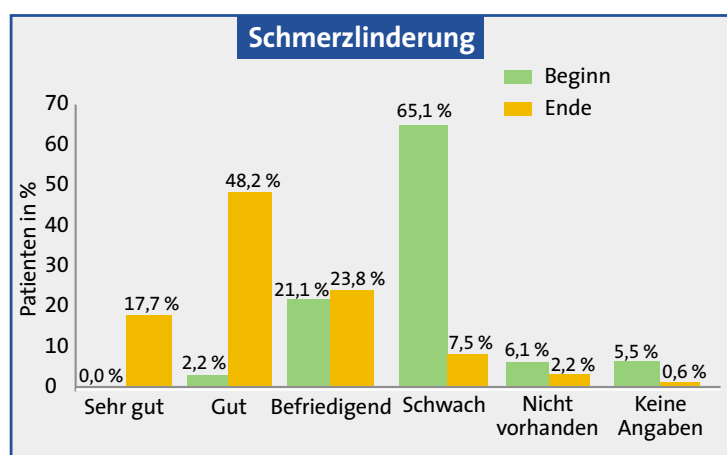


Abb. 2: Beurteilung der schmerzlindernden Wirkung von transdermale Buprenorphin durch 361 Patienten einer Anwendungsbeobachtung.

Patienten ging hervor, dass lediglich 35 eine unbefriedigende Schmerzlinderung angaben. Etwa 90 % bescheinigten dem Schmerzplaster bei Dokumentationsende eine sehr gute bis befriedigende Wirkung (Abb. 2).

Bei der Einstellung erhielten fast drei Viertel der Patienten die niedrigste Dosis von 35 $\mu\text{g/h}$ und weitere 16 % ein Pflaster der Wirkstärke 52,5 $\mu\text{g/h}$. Bei der letzten Visite benötigte jeder zweite Tumorschmerzpatient unverändert die gleiche Dosis. Vor Aufnahme in die Anwendungsbeobachtung waren weniger als 5 % nicht oder nur wenig in ihren Aktivitäten eingeschränkt. Unter der Therapie stieg dieser Anteil auf nahezu 65 %. Die weitaus meisten Patienten beurteilten die Verträglichkeit des Schmerzplasters mit gut oder sehr gut. Über Übelkeit wurde bei neun Patienten (2,2 %) berichtet. Alle anderen Nebenwirkungen wie Erythem, Obstipation und Erbrechen traten seltener auf.