

Buprenorphin – Die Substanz macht den Unterschied

LEIPZIG – Die Möglichkeit der transdermalen Applikation von Buprenorphin in Form des Matrix-Schmerzpflasters Transtec® bedeutet für Patienten mit chronischen Schmerzen eine wichtige Bereicherung ihrer Therapie. Als Sublingualtablette wurde das Opioid bereits vor mehr als 20 Jahren in der Schweiz eingeführt, d.h. es handelt sich eigentlich um einen „alten Bekannten“.

Opioide bei eingeschränkter Nierenfunktion

Buprenorphin hält aber offensichtlich noch einige Überraschungen bereit, wie auf einem GrüenthalSymposium anlässlich des

Deutschen Schmerzkongresses 2004 in Leipzig deutlich wurde. So liegen aktuelle Erkenntnisse und Erfahrungen vor, die Buprenorphin

in einem neuen Licht erscheinen lassen und für die tägliche Praxis von grossem Interesse sind.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion unterliegen die meisten Opiode substanzspezifischen Veränderungen der Pharmakokinetik. Die Kenntnis der renalen Elimination einer Substanz ist im Zusammenhang mit der korrekten Dosierung eines Schmerzmittels deshalb von entscheidender Bedeutung. „Dabei reden wir nicht vom Dialysepatienten, sondern vom

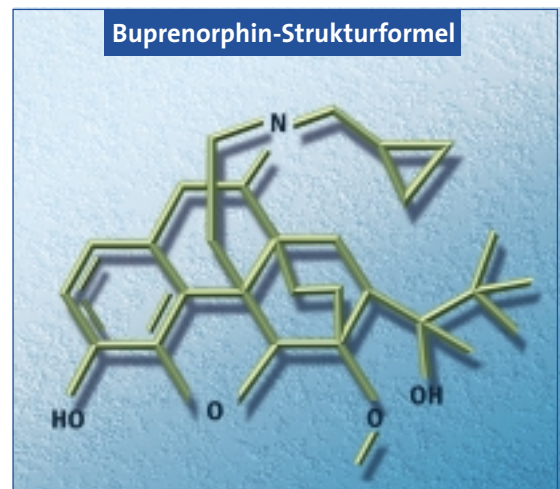


Abbildung 1

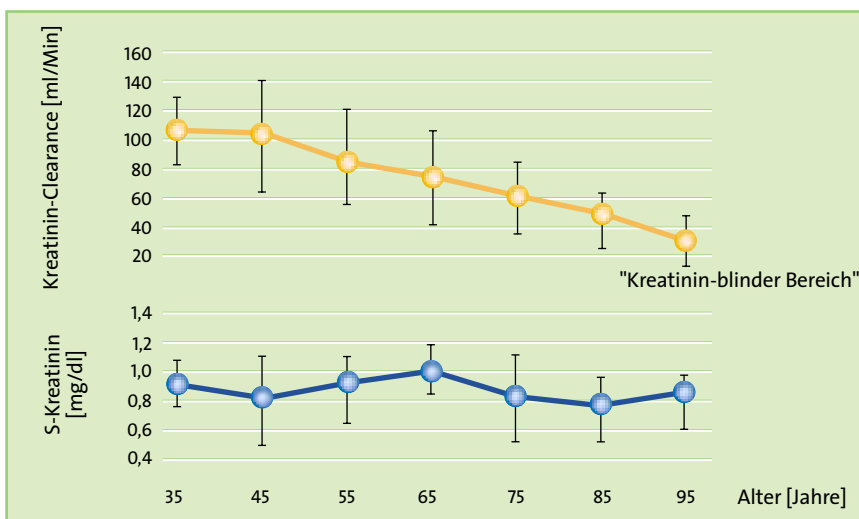


Abbildung 2: Altersbedingte physiologische Veränderungen der Nierenfunktion: Verlauf von Kreatinin-Clearance und Serumkreatinin (S-Kreatinin).

(älteren) Durchschnittspatienten. Denn selbst bei völlig Gesunden nimmt die Kreatinin-Clearance ab dem 40. Lebensjahr kontinuierlich ab“, erklärte **Professor Dr. R. H. Böger**, Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Bei zusätzlichen Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Hypertonie oder Nierenerkrankungen beschleunigt sich der Abfall der Nierenfunktion erheblich, d.h. in der Summe sind entsprechende Sicherheitserwägungen bei einem hohen Anteil der Patienten zu berücksichtigen.

Nierenfunktion nicht sicher beurteilbar

Der frühe Nachweis einer eingeschränkten Nierenfunktion ist problematisch, da die Messung der Serumkreatinin-Konzentration innerhalb des „Kreatinin-blinden Bereichs“ für die tatsächliche Nierenfunktion nicht sensitiv genug ist. Denn bei altersbedingter Abnahme der Nierenfunktion bleiben die Serumkreatinin-Spiegel

Opioide und Nierenfunktion	
Substanz	Klinische Probleme bei eingeschränkter Nierenfunktion
Morphin	Hohe Plasmakonzentrationen von M3G und M6G bei chronischer Niereninsuffizienz
Buprenorphin	Keine klinisch relevanten Änderungen nachgewiesen
Fentanyl	Renale Clearance bei eingeschränkter Nierenfunktion ist vermindert
Oxycodon	Deutlich reduzierte renale Clearance von Oxycodon und seinen Metaboliten
Hydromorphon	Akkumulation der Metaboliten beschrieben

Tabelle 1: Klinische Probleme der Opiode bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

trotz Rückgang der Kreatinin-Clearance (ClCr) über einen langen Zeitraum konstant (Abbildung 2). Eine relativ gute Abschätzung der Kreatinin-Clearance erlaubt die Formel von Cockroft und Gault ($Clcr (ml/min) = 140 \text{ minus Lebensalter (Jahren)} \times \text{Körpergewicht (kg)} / S\text{-Kreatinin } (\mu\text{mol/l})$), bei der bei Frauen 15 % des Körpergewichts abzuziehen sind. Im Verlaufe einer Langzeittherapie kann es zu Veränderungen kommen, die eine kon-

tinuierliche Einschätzung der Situation erforderlich machen.

Bei vielen Opioiden Gefahr der Kumulation

Zwischen den Opioiden bestehen grosse Unterschiede im Hinblick auf ihr renales Sicherheitsprofil. So sollten unter den häufig eingesetzten Substanzen Hydromorphon, Morphin, Fentanyl, Oxycodon und Pethidin bei eingeschränkter Nierenfunktion in reduzierter Dosis oder gar nicht gegeben werden, da sie selbst oder ihre aktiven Metaboliten kumulieren, warnte Prof. Böger (Tabelle 1). Ursache hierfür ist eine Verlängerung der Halbwertszeit, weshalb das Steady-State wesentlich später erreicht wird. Dies ist sowohl bei der Neueinstellung als auch bei Absetzen eines Opioids von Bedeutung. Bei Nichtbeachten der veränderten Pharmakokinetik kam es Prof. Böger zufolge in mehreren Fällen zu schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Atemdepression oder anderen zentralnervösen Effekten, wie Sedierung, Verwirrtheit oder Angstzuständen. Hinweise auf eine zu hohe Dosierung als Folge einer Substanzanreicherung können sich aber auch schon dann ergeben, wenn ein Patient unter

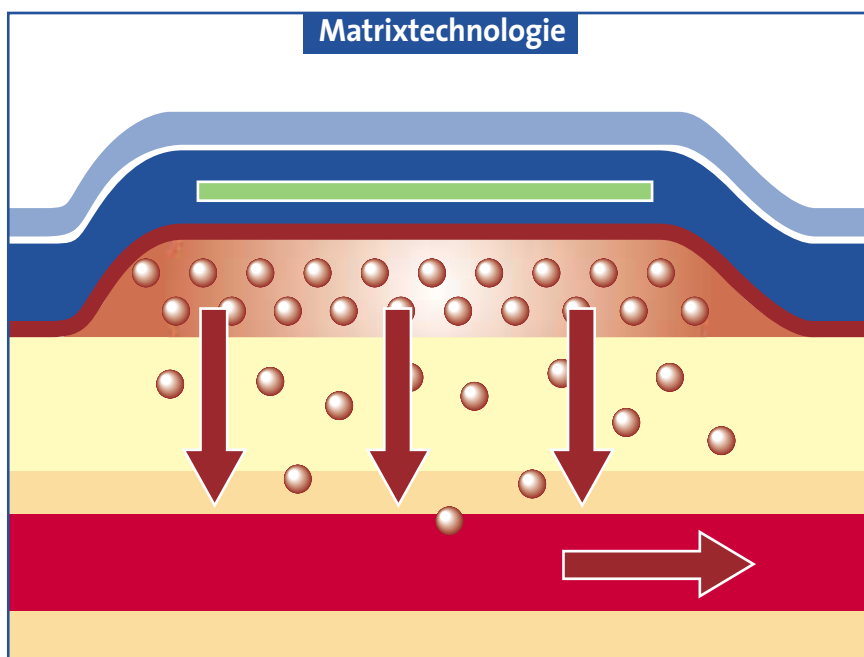


Abbildung 3: Buprenorphinplaster – konstante Wirkstofffreisetzung durch Matrixtechnologie.

anhaltender Müdigkeit bzw. eingeschränkter Wachheit leidet.

Keine Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Geringe Probleme zu erwarten sind beim Einsatz von Buprenorphin – und dies sowohl aus theoretischen Erwägungen als auch auf Grund der klinischen Erfahrung. Die Substanz wird überwiegend nicht renal eliminiert. So sind bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion für diese Substanz keine relevanten Veränderungen nachgewiesen, weshalb eine Dosisanpassung nicht erforderlich ist.

Gute respiratorische Pharmakokinetik

Buprenorphin ist ein stark wirksames Analgetikum, das seit einigen Jahren in Form des Matrix-Schmerzplasters Transtec® vorliegt (Abbildungen 1 und 3). Dieses sorgt mit seiner gleichmässigen Wirkstofffreisetzung für eine über 72 Stunden anhaltende Analgesie. Die analgetische Potenz des partiellen μ -Rezeptor-Agonisten ist deutlich stärker als die des Morphins. Im Vergleich mit anderen Opioiden zeigt Buprenorphin – bei hoher Affinität zum μ -Rezeptor – eine langsamere Rezeptorassoziation und -dissoziation. Darüber hinaus wirkt es als schwacher κ -Opioidrezeptor-Antagonist.

Beim Menschen verhält sich Buprenorphin zum einen als typischer μ -Opioidrezeptor-Agonist, d.h. es bewirkt Analgesie und Verengung der Pupillen. „Das Datenmaterial weist aber darauf hin, dass sich Buprenorphin bezüglich der Atemfunktion von reinen μ -Agonisten unterscheidet“, erklärte **Professor Dr. Albert Dahan**, Abteilung für Anästhesiologie der Universität Leiden, Niederlande. Er selbst untersuchte mit seinen

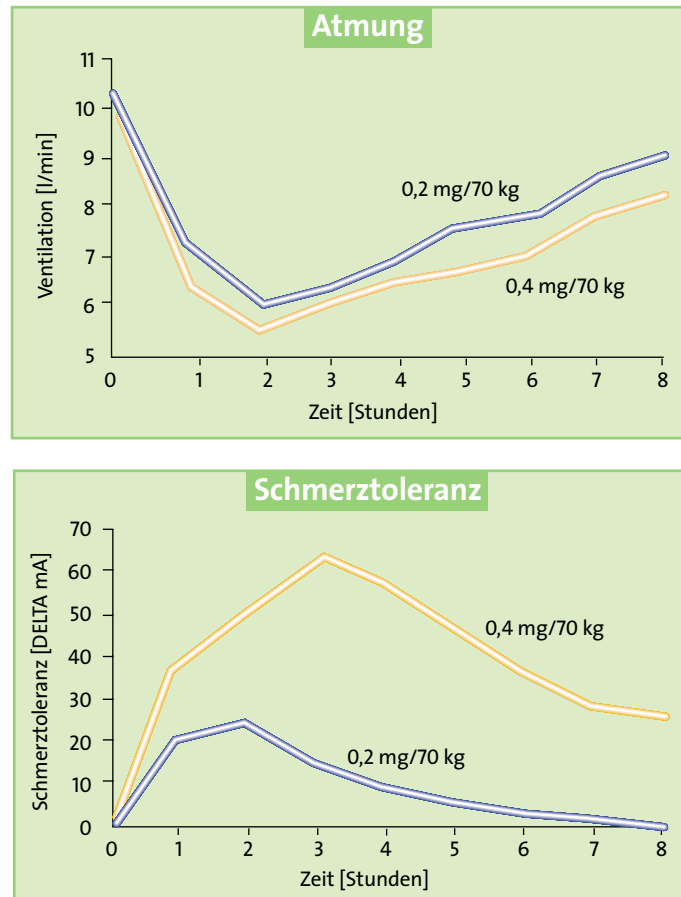


Abbildung 4: Effekte von Buprenorphin i.v. auf Atmung und Schmerzlinderung.

Kollegen an jungen gesunden Probanden folgende Fragestellungen:

- Wie stark ausgeprägt ist die analgetische Wirkung sowie jene auf die Atemfunktion bei verschiedenen Konzentrationen von Buprenorphin?
- Inwieweit unterscheiden sich Buprenorphin und der reine μ -Agonist Fentanyl hinsichtlich der Wirkung auf die Atemfunktion?
- Sind atemdepressive Effekte mit Hilfe des μ -Rezeptor-Antagonisten Naloxon umkehrbar?

Zur Beantwortung der ersten Frage erhielten 16 Probanden je Gruppe Buprenorphin i.v. in einer Dosis von 0,2 oder 0,4 mg pro 70 kg Körpergewicht. Dabei fand sich erwartungsgemäss ein dosisabhängiger Anstieg der analgetischen Wirkung. „Was die Wirkung auf die Ventilation betrifft, waren wir vom Ergebnis allerdings überrascht“, so

Prof. Dahan. Denn über einen Zeitraum von sieben Stunden zeigte sich bei der Messung des Atemminutenvolumens kein Unterschied zwischen 0,2 mg Buprenorphin pro 70 kg KG und der doppelten Dosis von 0,4 mg (Abbildung 4).

Bestätigt wird diese Beobachtung durch eine zweite Studie zum Vergleich von Fentanyl und Buprenorphin, bei der nur die Atmung gemessen wurde. Dabei erhielten 20 gesunde Freiwillige zwischen 0,05 und 0,6 mg Buprenorphin pro 70 kg Körpergewicht i.v. 30 weitere Probanden erhielten Fentanyl in Dosierungen zwischen 0,05 und 0,5 mg i.v. pro 70 kg Körpergewicht. Wie sich zeigte, führte Fentanyl bereits in der relativ niedrigen Dosierung zu einem raschen Abfall des Atemminutenvolumens, der nach fünf Minuten sein Maximum erreichte. Mit steigender Fentanyldosis nahm das Atemminuten-

volumen weiter ab bis hin zu Apnoephasen bei mehreren Patienten. Die Atemdepression unter Fentanyl hielt dabei mehrere Stunden an.

Begrenzte atemdepressive Wirkung durch Ceiling-Phänomen

Gemessen anhand des Atemminutenvolumens (l/min) zeigte sich unter Fentanyl eine fast lineare Dosiswirkungsbeziehung (Abbildung 5). Beim Buprenorphin hingegen wurde zwischen 0,1 und 0,3 mg pro 70 kg ein Maximum in der Ausprägung der Atemdepression erreicht, das mit steigender Dosis nicht weiter überschritten wurde. „Im Vergleich mit anderen wirkstarken Opioiden wie z.B. Fentanyl weist Buprenorphin somit eine vorteilhafte respiratorische Pharmakokinetik auf“, erklärte Prof. Dahan. Diese Befunde sind von ausserordentlich hoher klinischer Relevanz. So zeigt sich ein Ceiling-Effekt auf die respiratorische Funktion bereits in relativ geringen Buprenorphin-Dosierungen, bei deren Überschreiten diesbezüglich keine weiteren nachteiligen Wirkungen zu erwarten sind.

Besonderheiten von Buprenorphin

- Keine Dosisreduktion bei eingeschränkter Nierenfunktion
- Geringe Obstipationsrate
- Selten Dysphorie und Halluzinationen
- Nur wenig sedierend
- Geringe Toleranzentwicklung

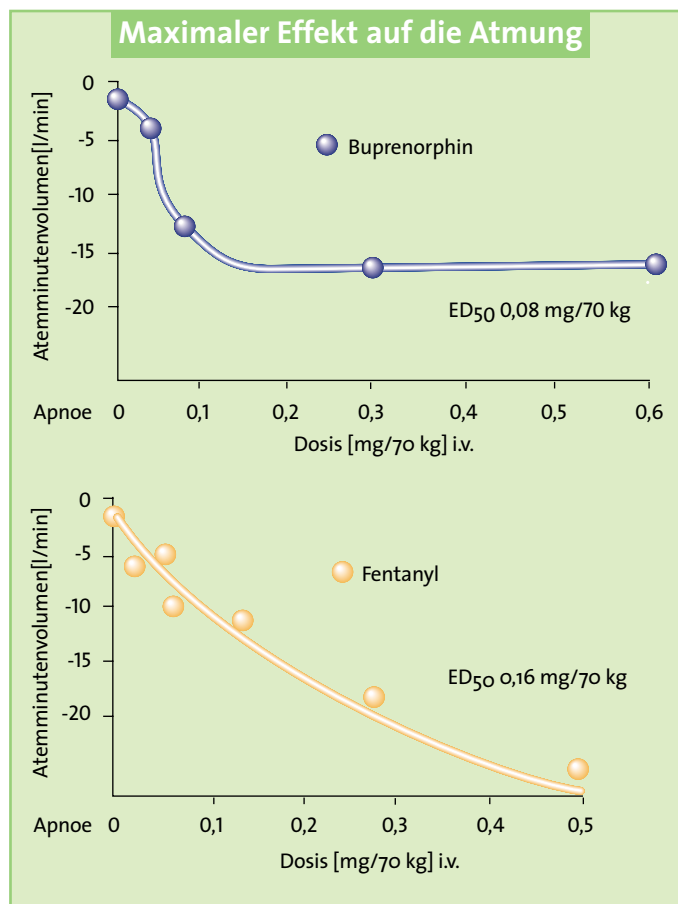


Abbildung 5: Maximaler Effekt auf die Atmung nach Gabe verschiedener Dosierungen von Buprenorphin und Fentanyl.

ten sind. Ein Ceiling-Effekt bezüglich der analgetischen Wirkung konnte Prof. Dahan zufolge dagegen bislang noch nicht gezeigt werden. Nach Überschreiten des maximalen Effektes auf die Atmung kann die Dosis somit weiter gesteigert werden, bis eine ausreichende Analgesie erzielt ist. So resümierte **Professor Dr. Michael Zenz**, dass es eine neue wichtige Erkenntnis sei, dass der Ceiling-Effekt für die Atemdepression bereits sehr früh einsetzt, während man den analgetischen Effekt durch Dosiserhöhung noch weiter steigern kann.

Durch eine dritte Studie konnten Prof. D. Dahan und Mitarbeiter zudem zeigen, dass eine evtl. Atemdepression unter Buprenorphin ggf. durch Naloxon antagonisierbar ist. Hierbei hatten die Probanden 0,2 mg Buprenorphin pro 70 kg (zur Hälfte als Bolus, der Rest im Verlauf einer Stunde) erhalten. Die Anfangsdosis von Naloxon in Höhe von 0,5 mg pro 70 kg (zur Hälfte als Bolus, der Rest im Laufe von 30 Minuten) wurde beim nächsten Probanden verdoppelt, wenn die Antagonisierung nicht ausreichte. Eine vollständige Umkehr konnte dabei durch eine Naloxondosis von 2 mg erreicht werden.

Kurzinformation Transec®, TTS

Kurzinformation: Opioides Analgetikum (Wirkstoff Buprenorphin) in einem transdermalen therapeutischen Matrix-System (TTS); untersteht dem Bundesgesetz über die Betäubungsmittel und psychotropen Stoffe. Vor der Anwendung von Transec, soll das Arzneimittel-Kompendium der Schweiz konsultiert werden. **Indikationen:** Mittelstarke bis starke prolongierte Schmerzen bzw. ungenügende Wirksamkeit nicht-opioider Analgetika und schwacher Opioiden. **Dosierung:** Mit Opioiden nicht vorbehandelte Patienten: Therapiebeginn mit Transec®, 35 µg/h. Mit Opioiden vorbehandelte Patienten: Umstellung auf Transec, gemäss Umrechnungstabelle (siehe Fachinformation). **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegen Buprenorphin oder die im TTS enthaltenen Hilfsstoffe; schwere Leberinsuffizienz; stark eingeschränkte Atemfunktion; Patienten, die in den vergangenen 2 Wochen mit MAO-Hemmern behandelt wurden; akute Alkoholintoxikation. **Vorsichtmassnahmen:** Bei der Anwendung potenter Opioiden in der Schmerztherapie ist die entsprechende medizinische Sorgfaltspflicht vorausgesetzt. **Unerwünschte Nebenwirkungen:** Opioidtypische Nebenwirkungen wie Übelkeit, Schwindel, Müdigkeit, Erbrechen, Verstopfung und lokale Hautreaktionen wie Erythem oder Juckreiz. Bei Überdosierung ist die Entfernung des Pflasters und eine stete Überwachung notwendig. Packungen: 5 und 10 TTS (Pflaster) zu 35 µg/h; 52,5 µg/h; 70 µg/h Buprenorphin At **Ausführliche Angaben siehe Arzneimittel-Kompendium der Schweiz.** Vertrieb: Grünenthal Pharma AG, 8756 Mittlödli

Idee und Konzeption:

INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8,
Postfach 368, 4020 Basel
Information: Grünenthal Pharma AG
Redaktion: Dr. Kirsten Westphal, Winfried Powollik
Layout: Patrik Brunner, Vivien Heinz
Produktion: Lilli Stachniss

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