

Schmerzlinderung durch die Haut

Bewährtes Opioid jetzt in moderner Pflasterform

NIZZA – Buprenorphin wird zur Schmerzbekämpfung bereits seit nahezu 30 Jahren erfolgreich eingesetzt. Welche Eigenschaften machen das bei sublingualer und parenteraler Applikation bewährte Schmerzmittel jetzt auch zum bevorzugten „Pflaster-



Dr. Keith Budd
Mornington
Clinic,
Bradford, UK

Nur ein Wirkstoff, der wie Buprenorphin stark lipophil ist, dringt erfolgreich durch die Hautbarriere bis in die Kapillaren vor. Auch ist das Molekulargewicht von Buprenorphin genügend niedrig für den transdermalen Transport. Überdies ist seine Wirkstärke (25- bis 50-fache analgetische Potenz verglichen mit Morphin) so ausgeprägt, dass in der Regel Tagesdosen von 1 bis 2 mg genügen. Für so wenig Transportgut reichen die recht bescheidenen transdermalen Diffusionsraten völlig aus. Weil die treibende Kraft ein passiver Diffusionsvorgang ist, muss die Pflastermatrix mit wesentlich höheren Buprenorphin-Dosen beladen werden (je nach Pflasterdosierung 20, 30 oder 40 mg) als schliesslich in den Körper gelangen (2,4 oder 3,6 oder 4,8 mg innerhalb von drei Tagen). Die drei neuen Buprenorphin-Pflaster versorgen den Körper gewissermassen in Form einer nicht-invasiven Dauerinfusion stündlich mit 35 oder 52,5 oder 70 µg Wirkstoff. Die Pflaster lindern mässig starke bis starke nicht-akute

Das Buprenorphin-Pflaster eignet sich zur Behandlung von nicht-akuten Schmerzen, die mässig stark bis stark ausgeprägt sind und auf Opioiden ansprechen:

- Tumorschmerzen
- Schmerzen mit benigner Ursache, beispielsweise:

Schmerzen des Bewegungsapparates nach Laminektomie oder bei degenerativen Wirbelsäulenveränderungen, Osteoporose, Arthrose, Enthesopathien,

vaskuläre Schmerzen wie Ischämieschmerzen bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit,

neuropathische Schmerzen wie Phantomschmerzen, Schmerzen bei Polyneuropathie oder postherpetischer Neuralgie.

Opioid“? Über den aussergewöhnlichen Wirkstoff sprach Dr. Keith Budd, Mornington Clinic, Bradford, UK, im Rahmen des 3. EFIC-Kongresses „Pain in Europe 2000“ an einem Satelliten-Symposium der Firma Grünenthal.

Schmerzen mit maligner oder nicht-maligner Ursache zuverlässig während jeweils 72 Stunden.

Buprenorphin ist ein synthetisches Opioid, das vom Opiumalkaloid Thebain abgeleitet ist. Buprenorphin besetzt Opioid-Rezeptoren mit hoher Affinität und lässt sie nur langsam wieder los. Deshalb löst der Wirkstoff an den μ -Rezeptoren langdauernde Effekte wie Analgesie, Euphorie, und Pupillenverengung aus. Weil er an diesen Rezeptoren als partieller Agonist wirkt, sind die unerwünschten Effekte aufgrund der geringeren intrinsischen Aktivität weniger stark ausgeprägt als bei reinen Agonisten wie Morphin oder Fentanyl. Das Risiko einer Toleranz- und Abhängigkeitsentwicklung ist ebenfalls geringer. Als Antagonist besetzt Buprenorphin κ -Opioid-Rezeptoren. Bis zu Tagesdosen von 4 mg wird kein klinisch relevanter „ceiling effect“ mit Plateaubildung der Wirksamkeit bei steigender Dosis beobachtet.

Die sublinguale Applikationsform nützt die hervorragende Resorption durch die Mundschleimhaut aus und umgeht die stark ausgeprägte First-pass-Elimination im Darm und in der Leber. Die Wirkung von Sublingual-Tabletten tritt nach 15 bis 45 Minuten ein und hält 6 bis 8 Stunden an. Im Unterschied zu den meisten anderen starken Opioiden bewirkt Buprenorphin keine Immunsuppression. Der Verwendung bei Immunsupprimierten steht deshalb nichts im Wege.

Makelloses pharmakologisches Profil

Schmerzpflaster eignet sich auch für die Geriatrie

NIZZA – Das Pflaster alle drei Tage erneuern – nur so wenig Aufwand braucht es, um gleichbleibende Wirkstoffspiegel über lange Zeit sicherzustellen. Einige Patienten wurden bereits zwei Jahre lang mit dem Buprenorphin-Pflaster behandelt. Es eig-



Dr. Jules-Alexandre
Desmeules,
Universitätsspital
Genf

Buprenorphin wird zu 80% bis 90% in Form eines Glukuronidkonjugates durch die Galle ausgeschieden. Dabei spielt der enterohepatische Kreislauf mit Rückresorption im Darm eine Rolle. Es ist nur ein einziger aktiver Metabolit bekannt, der aber hundertmal geringer wirksam ist. Grösstenteils verlässt Buprenorphin den Körper mit dem Stuhl, während die Ausscheidung im Urin sehr geringfügig ist. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Akkumulation zu befürchten und keine Dosisanpassung erforderlich.

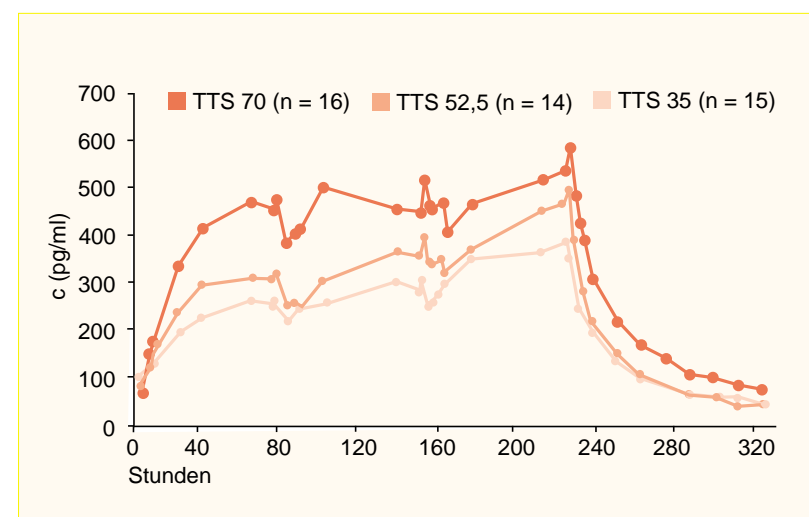
Die Pharmakokinetik bei einmaliger und bei wiederholter Anwendung der Buprenorphin-Pflaster wurde an gesunden Freiwilligen untersucht. Nach einmaligem Aufkleben eines Pflasters nahm die Plasmakonzentration zunächst in linearer Form zu. Nach 21 Stunden (Transec® 35) bzw. nach 11 Stunden (Transec® 70) überschritt sie die minimale, klinisch wirksame Konzentration von 100 pg/ml. Während mehr als 72 Stunden blieb die Plas-

ma-konzentration oberhalb dieses Wertes. Die terminale Halbwertszeit betrug 25 bzw. 27 Stunden. Als Mass der zentralen Buprenorphin-Wirkungen wurde der Pupillendurchmesser herangezogen. Nach dem Aufkleben der zwei unterschiedlich dosierten Pflaster nahm er dosisabhängig ab. Nach 36 Stunden änderte sich der Pupillendurchmesser bis zur Pflasterentfernung nach 72 Stunden nicht mehr. Die gleichbleibende, objektiv gemessene zerebra-

le Plasmakonzentration oberhalb dieses Wertes. Die terminale Halbwertszeit betrug 25 bzw. 27 Stunden. Als Mass der zentralen Buprenorphin-Wirkungen wurde der Pupillendurchmesser herangezogen. Nach dem Aufkleben der zwei unterschiedlich dosierten Pflaster nahm er dosisabhängig ab. Nach 36 Stunden änderte sich der Pupillendurchmesser bis zur Pflasterentfernung nach 72 Stunden nicht mehr. Die gleichbleibende, objektiv gemessene zerebra-

le Plasmakonzentration oberhalb dieses Wertes. Die terminale Halbwertszeit betrug 25 bzw. 27 Stunden.

le Plasmakonzentration oberhalb dieses Wertes. Die terminale Halbwertszeit betrug 25 bzw. 27 Stunden.



Dreimal wiederholte Anwendung von Transec-Pflastern. Die Plasmakonzentrationskurven der unterschiedlich dosierten Pflaster verlaufen parallel.

Opioidwirkung widerspiegelte die in diesem Zeitraum konstante Plasmakonzentration.

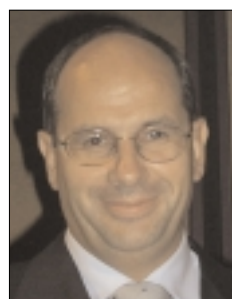
Die dreimalige wiederholte Anwendung der Buprenorphin-

(steady state) wird nach etwa 200 Stunden oder fünf bis sechs Halbwertszeiten erreicht. Dieser Zeitpunkt liegt kurz vor der Entfernung des dritten Pflasters.

In kontrollierten Studien nachgewiesen

Schmerzlinderung und bessere Lebensqualität

NIZZA – Über klinische Studien zum Buprenorphin-Schmerzpflaster berichtete Dr. Rudolf Likar, Schmerzklinik des Allgemeinen Krankenhauses Klagenfurt, Österreich. Im Rahmen von drei randomisierten, plazebokontrollierten Doppelblindstudien wurden insgesamt 445 Patienten mit



Dr. Rudolf Likar,
Schmerzklinik,
Spital
Klagenfurt,
Österreich

mässig starken bis starken Schmerzen während 6 bis 15 Tagen mit Pflastern behandelt. Davon erhielten 323 Verumpflaster in einer der drei Wirkstärken. Transec® 35 liefert täglich 0,8mg Buprenorphin, Transec® 52,5 liefert täglich 1,2 mg und Transec® 70 1,6 mg. Wenn sie durch Schmerzspitzen oder Durchbruchschmerzen während der Schmerzbehandlung geplagt wurden, konnten die Patienten zusätzlich zu Buprenorphin-Sublingualtabletten greifen.

Diese Studien wiesen nach, dass Buprenorphin-Pflaster die Schmerzen wirksam lindern und die Lebensqualität nicht zuletzt dadurch verbessern, dass sie den Patienten zu längerem Schlaf ohne

schmerzbedingte Störungen verhelfen. In einer offenen Fortsetzungsstudie wurden 239 Schmerzpatienten während durchschnittlich 4,8 Monaten behandelt. 90% der Patienten waren mit der erreichten Schmerzlinderung zufrieden und 95% lobten das Schmerzpflaster als benutzerfreundlich.

In allen Studien fiel auf, dass nur wenige Patienten (5%) über eine Obstipation als Nebenwirkung des Buprenorphin-Pflasters klagten. Die lokale Verträglichkeit erwies sich als gut. Hautreaktionen – meist in Form eines leichten, vorübergehenden Erythems mit Pruritus – wurden in den Doppelblindstudien bei einem Drittel und in der Follow-up-Studie bei 10% der Patienten beobachtet.