

Jahrgang 23

Nummer 11/2001

<b>Esomeprazol</b> (E. Gysling, A. de Luca) .....	41
Wie Omeprazol ist Esomeprazol ein gut wirksamer und verträglicher Protonenpumpenhemmer. Von einer Innovation kann jedoch nicht gesprochen werden.	
<b>Buprenorphin-Pflaster</b> (UP. Masche) .....	43
Buprenorphin kann jetzt auch in Form eines Hautpflasters bei mittelstarken bis starken chronischen Schmerzen eingesetzt werden. Die neue Verabreichungsform ist noch wenig dokumentiert.	

## Synopsis

### Esomeprazol

E. Gysling und A. de Luca

Esomeprazol (S-Omeprazol, Nexium®), das linksdrehende Isomer von Omeprazol (Antramups®), wird als neuer Protonenpumpenhemmer zur Behandlung von Ösophagitis und gastroösophagealem Reflux sowie zur Eradikation von *Helicobacter pylori* empfohlen.

#### Chemie/Pharmakologie

Protonenpumpenhemmer reichern sich in der sauren Umgebung der sekretorischen Kanälchen der Magenbelegzellen an. Dort wandeln sie sich in ihre aktive Form um und binden sich an die  $H^+/K^+$ -ATPase. So wird dieses Enzym, das den letzten Schritt der Säurebildung katalysiert, irreversibel gehemmt; die Hemmwirkung hält an, bis das Enzym neu gebildet worden ist.

Die beiden optischen Isomere von Omeprazol sind *in vitro* als Protonenpumpenhemmer ähnlich wirksam. Entsprechend bestehen auch gegenüber dem Razemat keine signifikanten Unterschiede.<sup>1</sup> Dass sich dagegen *in vivo* Unterschiede zwischen Esomeprazol und Omeprazol finden, kann auf Grund der Kinetik erklärt werden (siehe unten). Jedenfalls ergab sich in einer doppelblinden Crossover-Studie, dass eine Tagesdosis von 20 mg Esomeprazol nach 5 Tagen Behandlung zu einer signifikant stärkeren Säurehemmung als Omeprazol (20 mg/Tag) führte.<sup>2</sup>

#### Pharmakokinetik

Nach oraler Verabreichung werden innerhalb von 1,5 Stunden maximale Plasmaspiegel von Esomeprazol erreicht. Die Bioverfügbarkeit einer Einzeldosis beträgt rund 60%, steigt jedoch nach wiederholter Verabreichung von 40 mg/Tag auf etwa 90% an. Im Vergleich mit dem Razemat (Omeprazol) wird Esomeprazol etwas weniger präsystemisch metabolisiert und erreicht besonders bei wiederholter Verabreichung eine grössere «Area under the Curve» (AUC). Dies beruht auf der Tatsache, dass zwar dieselben

Zytochrome für den Metabolismus der beiden Stereoisomere verantwortlich sind, die Metabolisierungsrate von S-Omeprazol und R-Omeprazol jedoch nicht identisch ist. Die Bildung der Hydroxy- und der 5-O-desmethyl-Metaboliten wird durch CYP2C19, diejenige des Sulfonyl-Metaboliten durch CYP3A4 vermittelt. Gesamthaft beträgt normalerweise die Clearance der Esomeprazol-Metaboliten etwa ein Drittel derjenigen der R-Omeprazol-Metaboliten. Personen mit «langsamem» CYP2C19-Metabolismus erreichen sehr viel höhere Plasmakonzentrationen und AUC-Werte als diejenigen mit normaler CYP2C19-Aktivität.<sup>3</sup> Die Plasmahalbwertszeit beträgt durchschnittlich 1,5 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt grösstenteils über die Nieren in Form von inaktiven Metaboliten. Während eine leichte bis mittelschwere Einschränkung der Leberfunktion als belanglos gilt, ist die AUC bei ausgeprägter Leberschädigung erheblich grösser.

#### Klinische Studien

Bei der Beurteilung der klinischen Studien ist zu berücksichtigen, dass 20 mg Esomeprazol auf Grund der präklinischen und kinetischen Untersuchungen eher etwas stärker wirksam sind als 20 mg Omeprazol. In vielen Studien wurden vergleichsweise hohe Esomeprazol-Tagesdosen von 40 mg eingesetzt.

#### Behandlung einer erosiven Ösophagitis

Die Behandlung einer Ösophagitis mit Esomeprazol wurde in vier grossen Studien dokumentiert, die rund 6700 Patientinnen und Patienten umfassten.

In einer Doppelblindstudie erhielten 1960 Personen mit einer endoskopisch nachgewiesenen Ösophagitis Esomeprazol (20 oder 40 mg/Tag) oder Omeprazol (20 mg/Tag). Die höhere Esomeprazol-Dosis führte etwas rascher zum Verschwinden der Symptome und häufiger zum vollständigen Abheilen als die niedrigere Esomeprazol-Dosis oder Omeprazol. Nach 8 Wochen waren beispielsweise unter 40 mg Esomeprazol 94%, unter 20 mg 90% und unter Omeprazol 87% vollständig geheilt.<sup>4</sup>

In einer weiteren grossen Studie (n=2425) erwies sich die 40-mg-Tagesdosis von Esomeprazol ebenfalls als wirksamer als Omeprazol (20 mg/Tag): Esomeprazol führte nach 8 Wochen bei 94% zu einer endoskopisch dokumentierten Heilung, die vergleichsweise kleinere Omeprazoldosis nur bei 84%.<sup>5</sup>

Die anderen zwei Doppelblindstudien bei Personen mit erosiver Ösophagitis – bis anhin nicht in den Einzelheiten veröffentlicht – konnten dagegen nur nicht-signifikante Unterschiede zwischen Esomeprazol (20 oder 40 mg/Tag) und Omeprazol (20 mg/Tag) zeigen.<sup>1</sup>

#### *Ösophagitis: Rückfallprophylaxe*

In zwei Publikationen wird über den Erfolg der Rückfallprophylaxe mit Esomeprazol berichtet. In einer Doppelblindstudie erhielten 318 Personen, deren Ösophagitis unter Esomeprazol oder Omeprazol abgeheilt war, Esomeprazol (10, 20 oder 40 mg pro Tag) bzw. *Placebo*. Nach 1, 3 und 6 Monaten wurde eine Endoskopie durchgeführt. Personen, die *Placebo* oder täglich nur 10 mg Esomeprazol erhielten, brachen die Studie in 83% bzw. 44% vorzeitig ab, in erster Linie, da sie wieder symptomatisch wurden. Bei denjenigen, die täglich 20 oder 40 mg Esomeprazol einnahmen, blieb die Ösophagitis in 93% geheilt (kumulative Rate).<sup>6</sup>

Eine weitere, ähnlich grosse Doppelblindstudie verwendete praktisch dasselbe Protokoll. Hier blieb jedoch die Heilung unter der Tagesdosis von 40 mg Esomeprazol etwas besser erhalten (bei 88%) als unter 20 mg/Tag (bei 79%).<sup>7</sup>

#### *Symptomatische Behandlung*

Gemäss mehreren unveröffentlichten Studien ist Esomeprazol (20 oder 40 mg/Tag) als symptomatische Behandlung der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit *ohne* endoskopisch nachweisbare Läsionen signifikant wirksamer als *Placebo* und ähnlich wirksam wie Omeprazol (20 mg/Tag). Allerdings klagen auch nach 4 Wochen Behandlung noch rund die Hälfte der Betroffenen über Magenbeschwerden.<sup>1</sup>

In einer Doppelblindstudie wurde nach einer aktiven Therapie mit Esomeprazol oder Omeprazol offeriert, während 6 Monaten Esomeprazol (20 mg) oder *Placebo nach Bedarf* einzunehmen und bei Verschwinden der Beschwerden damit wieder aufzuhören. Auch in dieser Studie war Esomeprazol signifikant wirksamer als *Placebo*.<sup>8</sup>

#### *Eradikation von Helicobacter pylori*

Esomeprazol ist in der Eradikation von *Helicobacter pylori* ähnlich wirksam wie andere Protonenpumpenhemmer:

448 Personen mit der *Anamnese* eines Ulcus duodeni und positivem Resultat eines Helicobacter-tests wurden für eine Woche mit einer Dreifachkombination behandelt. Doppelblind wurde Esomeprazol (2mal 20 mg/Tag) oder *Omeprazol* (2mal 20 mg/Tag) gegeben. Als Antibiotika wurden Amoxicillin (z.B. Clamoxyl<sup>®</sup>, 2mal 1 g/Tag) und Clarithromycin (Klacid<sup>®</sup>, 2mal 500 mg/Tag) verabreicht. Mit beiden Behandlungsvarianten wurde eine Eradikationsrate von rund 90% erreicht.<sup>9</sup>

In einer anderen Doppelblindstudie wurden *Helicobacter*-positive Personen mit *aktivem Ulcus duodeni* behandelt. Die Medikamente und die Dosierungen waren dieselben wie in der bereits beschriebenen Studie; im Anschluss an die einwöchige Dreifachbehandlung erhielten die mit Esomeprazol Behandelten jedoch für 3 Wochen nur noch *Placebo*, während die Omeprazol-Behandlung noch mit täglich 20 mg weitergeführt wurde. Die Schlussresultate waren für beide Gruppen weitgehend identisch: die Ulzera waren bei gut 90% der Patientinnen und Patienten geheilt, die Eradikationsrate betrug zwischen 85 und

90%.<sup>10</sup> Eine Aussage zur Frage, ob dasselbe Resultat auch mit einer nur einwöchigen Omeprazol-Behandlung erreicht worden wäre, erlauben diese Daten natürlich nicht.

Weitere Untersuchungen belegen, dass auch eine einmal-tägliche Verabreichung von Esomeprazol (40 mg, in Kombination mit Amoxicillin und Clarithromycin) bei 80 bis 90% der Behandelten zu einer Eradikation von *Helicobacter pylori* führt.<sup>11</sup>

#### *Vergleich mit anderen Protonenpumpenhemmern*

Esomeprazol ist in mehreren, bisher erst als Abstracts publizierten Studien auch mit Lansoprazol (Agopton<sup>®</sup>), Pantoprazol (Pantozol<sup>®</sup>, Zurcal<sup>®</sup>) und Rabeprazol (Pariet<sup>®</sup>) verglichen worden. In diesen Studien wurde jedoch meistens die vergleichsweise stärker wirksame 40-mg-Esomeprazoldosis mit üblichen Dosen der anderen Protonenpumpenhemmer verglichen.

#### **Unerwünschte Wirkungen**

Esomeprazol verursacht grundsätzlich die gleichen Nebenwirkungen wie Omeprazol. Unter allen Protonenpumpenhemmern steigen die *Gastrin-Plasmaspiegel* deutlich an. Dies ist mit dem Risiko einer Hyperplasie der Enterochromaffin-ähnlichen Zellen verbunden; Dysplasien oder Neoplasien wurden jedoch bisher nicht beobachtet. Ob die jahrelange Verabreichung von Protonenpumpenhemmern harmlos ist, kann auch heute noch nicht mit Sicherheit gesagt werden. Im übrigen können unter Esomeprazol Kopfschmerzen, Durchfall, Bauchschmerzen, Brechreiz/Erbrechen, Verstopfung und Mundtrockenheit auftreten. Andere Symptome werden bei weniger als 1% der Behandelten beobachtet und sind wahrscheinlich kaum von Bedeutung.

#### *Interaktionen*

Esomeprazol hemmt das Zytochrom-Isoenzym CYP2C19 und kann so zu einem Anstieg der Plasmaspiegel z.B. von Diazepam (Valium<sup>®</sup> u.a.), Phenytoin (Epanutin<sup>®</sup> u.a.) und Cisaprid (Prepulsid<sup>®</sup>) führen. Bei Phenytoin wird empfohlen, am Anfang und nach dem Ende einer Esomeprazol-Behandlung die Plasmaspiegel zu bestimmen. Da CYP3A4 für den Abbau von Esomeprazol wichtig ist, bewirkt die gleichzeitige Verabreichung des CYP3A4-Hemmers Clarithromycin einen Anstieg der Esomeprazol-Spiegel, was nicht von praktischer Bedeutung sein soll.

#### **Dosierung/Verabreichung/Kosten**

Nexium<sup>®</sup> ist als MUPS-Tabletten zu 20 mg und zu 40 mg erhältlich (MUPS = Multiple Unit Pellet System) und in der Schweiz kassenzulässig. Eine erosive Ösophagitis soll während 4 bis 8 Wochen mit täglich 20 oder 40 mg behandelt werden. Zur Langzeitprophylaxe – bisher für eine Zeitdauer von 6 Monaten dokumentiert – sollen täglich 20 mg eingenommen werden. Wenn keine Ösophagusläsionen nachweisbar sind, so ist eine vierwöchige Behandlung oder eine kürzer dauernde Behandlung *nach Bedarf* mit täglich 20 mg zulässig. Zur Eradikation von *Helicobacter pylori* wird eine einwöchige Behandlung mit der Kombination Esomeprazol/Amoxicillin/Clarithromycin (siehe oben) empfohlen. Esomeprazol ist bei Kindern und Jugendlichen nicht geprüft, seine Ungefährlichkeit während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht dokumentiert. Bei stark eingeschränkter Leberfunktion soll die Tagesdosis 20 mg nicht überschreiten. Bei Verwendung einer Originalpackung zu 28 Tabletten kostet eine 20-mg-Dosis CHF 3.50, die 40-mg-Dosis CHF 4.48; die Preise für die gleichen Omeprazol-Dosen sind höher.

## Kommentar

Selten ist ein Medikament bei der Einführung so geschmäht worden wie Esomeprazol. Unabhängige Berichte sprechen z.B. von «Missbrauch des Patentrechtes, primär zum Nutzen der Aktionäre»<sup>12</sup> und monieren, «das Medikament verdanke seine Existenz ausschliesslich dem Bedürfnis der Hersteller, den hohen Anteil am Protonenpumpenhemmer-Markt zu bewahren».<sup>13</sup> Tatsächlich kann festgestellt werden, dass die meisten Studien so angelegt wurden, dass die verwendeten Dosen eine ebenbürtige oder gar eine überlegene Wirkung von Esomeprazol zeigen mussten. Der medizinische Experte der amerikanischen Arzneimittelbehörde (FDA) kam jedenfalls zum Schluss, dass objektiv keine Überlegenheit von Esomeprazol gegenüber Omeprazol nachgewiesen sei.<sup>1</sup> Bald dürfen auch in der Schweiz Omeprazol-Generika erhältlich werden. Es ist höchste Zeit, dass die hohen Preise für diese Medikamentenklasse herunter kommen. Paradoxerweise lässt sich übrigens zur Zeit mit Esomeprazol der vorteilhafteste Preis herausholen, wenn man (mittels Tabletteiler) eine 40-mg-Tablette teilt: mit einer Tablettehälfte kann man für CHF 2.05 pro Tag adäquat behandeln (56er Packung). Andere Protonenpumpenhemmer sind teurer, z.B. kosten 40 mg Pantoprazol (z.B. Pantozol®) CHF 3.-, 20 mg Omeprazol (Antramups®) CHF 4.10.

## Literatur

- 1 [http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/21154\\_Nexium\\_medr\\_P1.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/21154_Nexium_medr_P1.pdf)
- 2 Lind T et al. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 861-7
- 3 Andersson T et al. Clin Pharmacokinet 2001; 40: 411-26
- 4 Kahrilas PJ et al. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 1249-58
- 5 Richter JE et al. Am J Gastroenterol 2001; 96: 656-65
- 6 Johnson DA et al. Am J Gastroenterol 2001; 96: 27-34
- 7 Vakil NB et al. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15: 927-35
- 8 Talley NJ et al. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15: 347-54
- 9 Veldhuyzen van Zanten S et al. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 1605-11
- 10 Tulassay Z et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001; 13: 1457-65
- 11 Laine L et al. Am J Gastroenterol 2000; 95: 3393-8
- 12 Anon. Worst Pills Best Pills 2001; 7: 81-3
- 13 <http://www.medicalconsumers.org/pages/nexium.html>

---

## Synopsis

---

# Buprenorphin-Pflaster

UP. Masche

Buprenorphin ist unter dem Namen Transtec® neu als Hautpflaster erhältlich und wird zur Behandlung von mittelstarken bis starken chronischen Schmerzen empfohlen.

## Chemie/Pharmakologie

Buprenorphin, ein halbsynthetisches Opioid und ungefähr 25 bis 50mal potenter als Morphin, wirkt an den  $\mu$ -Rezeptoren als Partialagonist und an den  $\kappa$ -Rezeptoren als Antagonist. Bei Personen, die unter reinen Opiatagonisten wie Morphin stehen, können höhere Buprenorphin-Dosen Entzugssymptome verursachen. Grundsätzlich zeigt Buprenorphin dieselben Wirkungen wie Morphin; für einzelne Effekte wie zum Beispiel die Atemdepression besteht bei Buprenorphin möglicherweise ein

«Ceiling»-Effekt (Abflachung der Dosis-Wirkungs-Kurve im Bereich höherer Dosen). Die analgetische Wirkung von Buprenorphin scheint länger anzuhalten als bei Morphin, wahrscheinlich infolge einer stärkeren Rezeptorbindung.<sup>1,4</sup> Buprenorphin wird seit vielen Jahren in Form von Tabletten und Injektionslösung zur sublingualen und parenteralen Verabreichung angeboten (Temgesic®). Da Buprenorphin sehr lipophil ist und eine geringe Molekularmasse besitzt, kann es transdermal verabreicht werden wie zum Beispiel Fentanyl (Durogesic® TTS).

## Pharmakokinetik

Das Buprenorphin-Pflaster gibt über mindestens 72 Stunden eine konstante Wirkstoffmenge ab, die proportional zur Fläche ist (14  $\mu\text{g/h}$  pro 10  $\text{cm}^2$ ). Nach dem erstmaligen Aufkleben dauert es zwischen 12 und 24 Stunden, bis eine analgetisch wirksame, und fast 60 Stunden, bis die maximale Plasmakonzentration erreicht ist. Die biologische Verfügbarkeit wird mit 94%, die Plasmaproteinbindung mit 95% angegeben. Buprenorphin wird in der Leber einerseits direkt an Glukuronsäure gebunden, andererseits über eine durch CYP3A4 vermittelte Reaktion zu Norbuprenorphin (N-Dealkylbuprenorphin) oxidiert, einem Metaboliten, der schwach pharmakologisch aktiv ist. Im Darm kann Buprenorphin-Glukuronid hydrolysiert und das freigewordene Buprenorphin reabsorbiert werden (enterohepatischer Kreislauf). Die endgültige Ausscheidung erfolgt zu zwei Dritteln mit dem Stuhl, zu einem Drittel mit dem Urin. Weil beim Pflaster die Absorption sehr langsam ist, stellt sie denjenigen Schritt dar, der den zeitlichen Verlauf der Elimination bestimmt; deshalb ist die Eliminationshalbwertszeit nach transdermaler Verabreichung mit durchschnittlich 30 Stunden deutlich länger als nach intravenöser Gabe.<sup>3,4</sup>

In welchem zeitlichen Ausmass die Applikationsdauer für ein einzelnes Pflaster über 3 Tage hinaus verlängert werden kann, ist nicht dokumentiert.

## Klinische Studien

Innerhalb von klinischen Studien ist das Buprenorphin-Pflaster bei ein paar hundert Personen geprüft worden. Bei gut der Hälfte handelte es sich dabei um Kranke mit Tumorschmerzen, der Rest verteilte sich auf Personen, die an Schmerzen im Bereich des Bewegungsapparates oder an sonstigen chronischen Schmerzen litten. Alle Studienergebnisse sind momentan nur in Publikationen greifbar, die von der Herstellerfirma stammen.

In drei Doppelblindstudien ist das Buprenorphin-Pflaster mit Placebo verglichen worden; das grösste Kollektiv umfassend und am längsten dauernd, kann folgende Untersuchung als die repräsentativste angesehen werden: 152 Personen wurden auf vier Gruppen verteilt und erhielten 15 Tage lang entweder ein Placebo-Pflaster oder ein Buprenorphin-Pflaster in einer von drei Dosierungen (35, 52,5 bzw. 70  $\mu\text{g/h}$ ); die Pflaster wurden alle 72 Stunden gewechselt. Als Schmerzreserve dienten Buprenorphin-Sublingualtabletten zu 0,2 mg. Der Prozentsatz der Personen, die höchstens eine Buprenorphin-Sublingualtablette benötigten, betrug bei Placebo 16%; bei Buprenorphin waren es 37% mit dem 35- $\mu\text{g/h}$ -Pflaster, 48% mit dem 52,5- $\mu\text{g/h}$ -Pflaster und 33% mit dem 70- $\mu\text{g/h}$ -Pflaster. In der Placebo-Gruppe gaben 40% der Personen an, keine oder nur leichte Schmerzen zu haben; die übrigen 60% litten an mässiggradigen bis starken Schmerzen. In den Buprenorphin-Gruppen betrug dieses Verhältnis 47 zu 53% mit dem 35- $\mu\text{g/h}$ -Pflaster, 59 zu 41% mit dem 52,5- $\mu\text{g/h}$ -Pflaster und 62 zu 38% mit dem 70- $\mu\text{g/h}$ -Pflaster.

In einer offenen Studie wurden 235 Personen durchschnittlich während fast 5 Monaten mit einem Buprenorphin-Pflaster (35 µg/h) behandelt. 42% der Teilnehmenden erfuhren eine vollständige oder gute Schmerzlinderung, weitere 48% erlebten die Schmerzlinderung als zufriedenstellend. Mehr als die Hälfte der Personen waren mit höchstens einer zusätzlichen Buprenorphin-Sublingualtablette zu 0,2 mg pro Tag ausgekommen.

### Unerwünschte Wirkungen

Das Buprenorphin-Pflaster führt einerseits zu systemischen Nebenwirkungen, die dem Wirkstoff anzulasten sind, andererseits zu lokalen Nebenwirkungen, die mit der Applikation als Pflaster zusammenhängen. Bei den systemischen Nebenwirkungen handelt es sich um *typische Opioidnebenwirkungen* wie Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Schwitzen, Schwindel, Müdigkeit, Sedierung, Kopfschmerzen, Juckreiz, Atemdepression und Halluzinationen. Lokale Nebenwirkungen treten mit einer Inzidenz von 10 bis 20% auf: darunter sind Hautrötungen und Ausschläge, Juckreiz, Brennen sowie Schwellungen.

Wird eine längerfristige Behandlung mit dem Buprenorphin-Pflaster gestoppt, besteht die Möglichkeit von Entzugssymptomen. Wegen der pharmakologischen Eigenschaften lassen sich die Wirkungen von Buprenorphin – zum Beispiel im Falle einer Überdosierung – nur beschränkt durch den Opiatantagonisten Naloxon (Narcan®) aufheben.

### Interaktionen

Die Wirkung von Buprenorphin kann durch die gleichzeitige Einnahme von Alkohol oder anderen zentral dämpfenden Medikamenten verstärkt werden. Ferner wird von einer Kombination mit MAO-Hemmern abgeraten.

Theoretisch können sich die Plasmakonzentrationen von Buprenorphin ändern, wenn Medikamente dazugegeben werden, die CYP3A4 hemmen oder induzieren.

### Dosierung, Verabreichung, Kosten

Das Buprenorphin-Pflaster (Transtec®) ist kassenzulässig und wird in drei Grössen angeboten, und zwar als Pflaster, die eine Dosis von 35, 52,5 oder 70 µg/h freigeben. Es fällt unter die Betäubungsmittel-Gesetzgebung. Das Buprenorphin-Pflaster ist indiziert bei mittelstarken bis starken Schmerzen, die üblicherweise auf Opioide ansprechen, wobei es sich nicht zur Behandlung akuter Schmerzen eignet. Ein Pflaster bleibt 72 Stunden lang aufgeklebt und wird dann durch ein neues ersetzt, das an einer anderen Hautstelle appliziert werden soll. Ein aufgeklebtes Pflaster sollte nicht starken äusseren Wärmequellen ausgesetzt werden. Bei Personen, die zuvor keine Opioide erhalten haben, wählt man zu Beginn das 35-µg/h-Pflaster; bei Personen, die mit Opioiden vorbehandelt waren, muss das Buprenorphin-Pflaster in einer äquivalenten Dosis verordnet werden (als ungefähre Äquivalenzdosis werden 17,5 µg/h pro 30 mg oral verabreichtem Morphin angegeben); es ist aber zu beachten, dass bei Opioidvorbehandelten nach Gabe von Buprenorphin Entzugssymptome auftreten könnten. Verschiedene Pflastergrössen lassen sich bis zu einer oberen Limite von zwei 70-µg/h-Pflastern beliebig kombinieren. Die Buprenorphin-Pflaster dürfen – im Gegensatz zu anderen, ähnlichen Pflastern – auch zerschnitten werden, was für eine optimale Dosierung hilfreich sein kann. Bei Leberinsuffizienz sollte das Buprenorphin-Pflaster mit der nötigen Vorsicht

verabreicht werden – ebenso bei Fieber, da die Resorption zunehmen kann. Bei Kindern und Jugendlichen sowie während der Schwangerschaft und Stillzeit sollte das Buprenorphin-Pflaster nicht eingesetzt werden.

Wird das Pflaster gemäss den offiziellen Instruktionen angewandt, so kostet es zwischen CHF 114.90 und 193.50 pro Monat (je nach Grösse). Beim Fentanyl-Pflaster (Durogesic® TTS) kostet die niedrigste Dosierung (25 µg/h) 144.80 Franken pro Monat. Wenn ein 70-µg/h-Pflaster zerschnitten und (wahrscheinlich ohne grösseren Wirkungsverlust) vier statt drei Tage belassen wird, ergibt sich die Möglichkeit, eine Monatsbehandlung mit 35 µg/h relativ kostengünstig zu rund 72 Franken durchzuführen. So kommen die Kosten in einen Bereich zu liegen, der sich mit den Kosten einer oralen Behandlung mit einem retardierten Morphin-Präparat (MST Continus®) vergleichen lässt.

### Kommentar

*Neben Fentanyl steht nun mit Buprenorphin ein weiteres starkes Opioid als Pflaster zur Verfügung. Man weiss um mögliche Vorteile von Schmerzmittel-Pflastern – zum Beispiel dass sie eine einfache Applikation bedeuten und konstantere Plasmaspiegel versprechen. Es stellt sich allerdings die Frage, ob Buprenorphin unter den Opioiden in die enge Wahl gehört: da man bei der Dosierung an obere Grenzen gebunden ist, vermag Buprenorphin bei Kranken mit starken tumorbedingten Schmerzen, die gelegentlich sehr hohe Opioiddosen benötigen, nicht als eine gute Option zu beeindrucken.*

*Die bisher mit dem Buprenorphin-Pflaster durchgeführten Studien sind wenig zahlreich, nicht sehr aussagekräftig und nur über die Herstellerfirma bzw. Abstracts von Kongressen zugänglich: ein Defizit, das unbedingt behoben werden sollte. Der Stellenwert dieses Präparates wird sich erst festlegen lassen, wenn kontrollierte Vergleiche mit anderen Schmerzmitteln vorliegen.*

### Literatur

- 1 Gysling E. *pharma-kritik* 1980; 2: 75
- 2 Heel RC et al. *Drugs* 1979; 17: 81-110
- 3 Gutstein HB, Akil H. In: Hardman JG, Limbird LE, eds. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: McGraw-Hill, 2001: 569-619
- 4 Dollery C, ed. *Therapeutic Drugs*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999: B102-6

Externe Mitarbeiterin dieser Nummer:

Dr. Ariane de Luca, Im Glockenacker 59, CH-8053 Zürich

*Diese Nummer wurde am 21. Januar 2002 redaktionell abgeschlossen.*

## pharma-kritik

Internet-Adresse: <http://www.infomed.org>

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)  
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St.Gallen) und Urs A. Meyer (Basel)  
Redaktionsteam: Etzel Gysling (Leitung), Urs Peter Masche, Peter Ritzmann,  
Thomas Weissenbach

Abonnementspreis für den Jahrgang 23 (2001, 20 Ausgaben): Fr. 96.-  
Infomed-Verlags-AG, Blumenastrasse 7, 9500 Wil  
Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877, e-mail: [infomed@infomed.org](mailto:infomed@infomed.org)  
Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil  
© 2002 Infomed Wil. All rights reserved.