

PHARMISCHTES

Die Kolumne rund um die Pharmakotherapie
von Christina Gerlach, Eva Masel, Constanze Rémi

An Medikamenten kommen wir in der Palliativversorgung selten vorbei. Sie können einen wesentlichen Unterschied in der Symptombelastung für unsere Patient:innen machen – sowohl positiv als auch negativ. Im Alltag gilt es immer wieder Nutzen und Risiken gegeneinander abzuwägen. Mit unserer Reihe „Pharmisches“ möchten wir Wissen zur Arzneimitteltherapie auffrischen, Neuigkeiten vorstellen und die Neugier für die Pharmakotherapie wecken.



PHARMACOOLOGIE – EIN STOFF UNTER DER LUPE : BUPRENORPHIN

Stoffgruppe: Opioidanalgetikum

Einsatzgebiete in der Palliativmedizin: (Tumor-) Schmerz, Atemnot, hepatogener Pruritus

Andere Einsatzgebiete: Opioid-Substitution

Zugelassene Applikation: Oral ✓ Sublingual ✓ Transdermal ✓ Intravenös ✓ Intramuskulär ✓

Off-Label Applikation: Subkutan ✓ Dauerinfusion ✓

Im Gegensatz zu den meisten anderen eingesetzten Opioidanalgetika wirkt Buprenorphin auf den μ -Opioidrezeptor nicht als reiner, sondern als partieller Agonist. Zudem hat die Substanz antagonistische Effekte an κ - und δ -Opioidrezeptoren. Dieser besondere Wirkmechanismus führt dazu, dass vielfach die Angst besteht, Buprenorphin könnte in höheren Dosierungen oder bei der Kombination mit anderen Opioiden zu Entzugserscheinungen führen. Ein solcher Ceiling-Effekt (keine Zunahme der Wirkung trotz Dosissteigerung) kann beim Menschen in hohen therapeutischen Dosierungen zwar hinsichtlich der Nebenwirkung Atemdepression beobachtet werden (also weniger Risiko einer Atemdepression trotz Dosissteigerung), die analgetische Ceilingdosis liegt aber jenseits des therapeutischen Bereichs (1)(2).

VORTEILE

- Lange wirksam: 3-mal tgl. Gabe ausreichend
- Synergistische Wirkung mit Opioiden: weniger Opioidnebenwirkungen
- Tropfen in versch. Aromen, Tabletten, Brausetabletten, Suppositorien, Ampullen (iv., im., off label: s.c.)
- Weniger Sedierung
- Geringeres Delirrisiko
- Geringes Interaktionspotential
- Ceiling-Effekt für Atemdepression
- Keine oder nur geringe Immunsuppression

NACHTEILE

- Produktpalette bei Fertigarzneimitteln relativ klein
- Im Vergleich zu anderen Opioiden weniger Evidenz verfügbar (hohe Affinität zum μ -Rezeptor)
- Bei Intoxikation schwieriger mit Naloxon antagonisierbar

GUT ZU WISSEN

Der Wirkstoff wird über die Mundschleimhaut resorbiert. Aufgrund der starken Verstoffwechslung in der Leber sollten Sublingualtabletten bzw. Tropfen möglichst lange im Mund behalten werden, damit der Wirkstoff schon dort über die Mundschleimhaut resorbiert werden kann. In Apotheken können Buprenorphin-Tropfen* in verschiedenen Konzentrationen hergestellt werden. Da die Sublingualtabletten zur Schmerztherapie nur in zwei Wirkstärken im Handel erhältlich sind, ist so eine gute Individualisierung der Therapie möglich.

* Rezeptur kann bei der Arzneimittelinformation Palliativmedizin erfragt werden.

WAS IST NEU?

FALLBERICHT

Ein 56-jähriger Patient mit einer Cholestase bei einem fortgeschrittenen hepatozellulärem Karzinom leidet unter einem quälenden Pruritus und ist den ganzen Tag müde. Es wurden bereits einige lokale und systemische Therapieversuche unternommen, allesamt jedoch mit nur wenig bis gar keinem Erfolg. Die aktuelle Medikation besteht aus Hydromorphon retard p.o., Metamizol p.o., Dimetindenmaleat p.o., Dexamethason p.o., Colestyramin p.o., Macrogol p.o. und Dimetindenmaleat-Gel, das er 3-mal täglich auf die am stärksten betroffenen Hautareale aufträgt. Auf Nachfrage stellt sich heraus, dass Dimetindenmaleat als Erstes gegen den Pruritus angesetzt worden war, jedoch zu keinem Zeitpunkt zu einer Symptomlinderung geführt hat. Die Müdigkeit steht in klarem Zusammenhang mit Therapiebeginn. Diese war zwar schon zuvor aufgrund der schlechten Leberfunktion vorhanden, jedoch bei weitem nicht so ausgeprägt.

Die Einnahme von Colestyramin fällt dem Patienten sehr schwer, die meisten Gaben lehnt er ab, erfolgt doch eine Einnahme, ist ihm danach übel. Das antihistaminikahaltige Gel bringt keinerlei Linderung. Weitere Therapieversuche mit Bezafibrat und Rifampicin hatte der Patient wegen schlechter Verträglichkeit bzw. Schwierigkeiten bei der Einnahme abgebrochen.

VERLAUF

Colestyramin, Dimetinden (p.o. und topisch) sowie Dexamethason werden sukzessive abgesetzt. Stattdessen erhält der Patient einen Therapieversuch mit Buprenorphin, zunächst in niedriger Dosis zusätzlich zur Hydromorphoneinnahme. Diese Therapie führt innerhalb eines Tages zu einer spürbaren Linderung des Pruritus. Daher wird auch die Schmerztherapie vollständig auf Buprenorphin umgestellt. Nach Absetzen von Dimetinden ist der Patient zudem nicht mehr so müde. Zusätzlich wird das Hautpflegekonzept mit dem Pfllegeteam neu ausgerichtet.

LOTTI PHARMAZOTTI PHILOSOPHIERT:

WELCHE MÖGLICHKEITEN GIBT ES, EINEN ANHALTENDEN PRURITUS ZU BEHANDELN?



Lotti Pharmazotti
© Lilith

LOTTI STUDIERT - UNTER DER LUPE

Die Ursachen für Pruritus können sehr unterschiedlich sein. Er kann im Zusammenhang mit diversen Erkrankungen auftreten, die zugrundeliegenden Mechanismen sind verschieden. Die Therapie richtet sich nach der (wahrscheinlichsten) Ursache. Unabhängig davon sollte auf eine gute Hautpflege geachtet werden. Gerade bei älteren Menschen ist trockene Haut eine der Hauptursachen für Pruritus. Da als Ursache für einen cholestatischen Pruritus u.a. ein Zusammenhang mit endogenen Opioiden diskutiert wird (3), ist das veränderte pharmakologische Profil von Buprenorphin im Vergleich zu den typischen Opioid-Analgetika eine interessante Therapieoption. In Fallberichten sprachen Patient:innen mit cholestatischem Pruritus auf die Behandlung mit Buprenorphin an (4, 5). Nichtmedikamentöse Behandlungsoptionen beinhalten die tägliche Hauptpflege (vor allem nach dem Baden und Duschen), die Verwendung milder, nichtalkalischer Seifen, rückfettender Waschsyndets oder Dusch- und Badeölen, die Vermeidung langer und warme Bäder sowie Vermeidung von Überhitzung und starkem Schwitzen. Ergänzend können Zubereitungen mit Campher oder Menthol auf besonders stark juckende Areale aufgebracht werden, der kühlende Effekt wird von vielen Patient:innen als lindernd empfunden. Die Information und Schulung von Patient:innen und Angehörigen zu Alltagsmaßnahmen ist die dritte Säule in der Behandlung von Juckreiz, z.B. Verzicht auf synthetische Materialien in Kleidung und Bettwäsche oder die einfache Anleitung statt zu kratzen, die flache Hand mit sanftem Druck auf die juckende Stelle zu legen.

MERKE

- Arzneimittel können Juckreiz lindern – aber auch auslösen: typische Beispiele sind ASS; Antibiotika; lokale Reaktionen bei topischer Anwendung; intrathekale Opioidtherapie.
- Linderung von Juckreiz durch eine Kombination von Patient:innen- und Angehörigenedukation, topischen Anwendungen + systemischer Therapie
- Correct the correctable!
- Organ- oder system-orientierte Pharmakotherapie, wenn möglich, z.B. bei hepatogenem Juckreiz Cholestyramin, Rifampicin, Bezafibrat, Sertralin oder Naloxon/ Naltrexon. Der partielle Opioidrezeptorantagonist Buprenorphin kann für Palliativpatient:innen mit Juckreiz, die eine Opioidtherapie benötigen, eine sinnvolle Alternative sein (bislam Einzelfallberichte).
- NICHT-EMPFÖHLENE Therapien: 5-HT₃-Antagonisten „-setrone“, Leukotrienrezeptorantagonisten

LOTTI RESÜMIERT - SCHON MAL GEHÖRT?

Die S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des chronischen Pruritus (6) bietet einen sehr guten Überblick über Entstehung, Beurteilung sowie medikamentöse und nicht-medikamentöse Managementstrategien von chronischem Pruritus.



Das Kriterium „>6 Wochen Dauer“ für die Einstufung als „chronischer Pruritus“ sollte bei Patient:innen im palliativen Setting mit eingeschränkter Lebenserwartung pragmatisch und primär symptomorientiert betrachtet werden.

SCHON GEHÖRT? - OPIOIDROTATION

Die Rotation zwischen verschiedenen WHO-Stufe-III-Opioiden ist eine Behandlungsalternative bei unzureichender Analgesie und/oder intolerablen Nebenwirkungen. Die Evidenz für die Praxis der Opioidrotation ist spärlich(7-9). Aktuelle deutsche und internationale Leitlinien geben lediglich schwache Empfehlungen. Ziel einer Opioidrotation ist die Verbesserung von Analgesie und Patient:innenzufriedenheit. Die Opioidrotation bezeichnet den Wechsel von einem Opioid (first line-Opioid) zu einem anderen (second line-Opioid) aufgrund von intolerablen Nebenwirkungen unter adäquater Analgesie oder aufgrund von zunehmenden Nebenwirkungen bei nicht ausreichender Analgesie (10, 11). Die Begriffe Opioidrotation und Opioidwechsel (opioid switch) werden in der Literatur weitgehend synonym benutzt. Hierbei wird nicht immer zwischen Rotationen aus „convenience“ (Patient:in präferiert trotz adäquater Analgesie und/oder fehlender Nebenwirkungen ein anderes Präparat), was im Englischen korrekterweise als „opioid conversion“ bezeichnet wird und einer Opioidrotation aufgrund von Nebenwirkungen differenziert.

OPIOIDROTATION IN A NUTSHELL

- Das äquianalgetische Verhältnis zweier Opiode scheint von der Dosis des Ausgangsopioids abzuhängen. Der Bedarf einer höheren Ausgangsdosis kann Ausdruck eines komplexen Schmerzgeschehens sein und den Rotationserfolg erschweren. Es wird eine Beobachtungszeit von mindestens 14 Tagen nach Rotation empfohlen.
- Die Dosis des second line-Opioids sollte sowohl sicher als auch effektiv sein. Die primär errechnete Dosis muss in der Praxis häufig erhöht werden.
- Zum Erreichen einer effektiven Analgesie waren in der Mehrzahl der untersuchten Studien Dosissteigerungen nach Rotation nötig (Ausnahme: Rotationen zu Methadon).
- Rotationen zu Methadon (lange und sehr variable Halbwertszeit $t/2$ von 5-130 h) sollten erfahrenen Anwender:innen vorbehalten sein und unter klinischer Überwachung durchgeführt werden.
- Äquianalgetische Tabellen sollten lediglich als orientierende Richtlinie zur Dosisfindung dienen.

QUELLEN

1. Cote J, Montgomery L. Sublingual buprenorphine as an analgesic in chronic pain: a systematic review. *Pain medicine* (Malden, Mass). 2014;15(7):1171-8.
2. Dahan A, Yassen A, Romberg R, Sarton E, Teppema L, Olofson E, et al. Buprenorphine induces ceiling in respiratory depression but not in analgesia. *British journal of anaesthesia*. 2006;96(5):627-32.
3. Greaves MW, Khalifa N. Itch: more than skin deep. *International archives of allergy and immunology*. 2004;135(2):166-72.
4. Juby L, Wong V, Losowsky M. Buprenorphine and hepatic pruritus. *British Journal of Clinical Practice*. 1994;48:331.
5. Reddy L, Krajnik M, Zylitz Z. Transdermal buprenorphine may be effective in the treatment of pruritus in primary biliary cirrhosis. *J Pain Symptom Manage*. 2007;34(5):455-6.
6. Ständer; S, Zeidler; C, Augustin; M, Darsow; U, Kremer; AE, Legat; FJ, et al. Diagnostik und Therapie des chronischen Pruritus. 03/2021 ed2021.
7. Schuster M, Bayer O, Heid F, Laufenberg-Feldmann R. Opioid Rotation in Cancer Pain Treatment. *Deutsches Ärzteblatt international*. 2018.
8. Dale O, Moksnes K, Kaasa S. European Palliative Care Research Collaborative pain guidelines: Opioid switching to improve analgesia or reduce side effects. A systematic review. *Palliative Medicine*. 2011;25(5):494-503.
9. Mercadante S, Caraceni A. Conversion ratios for opioid switching in the treatment of cancer pain: a systematic review. *Palliat Med*. 2011;25(5):504-15.
10. Nalamachu SR. Opioid Rotation in Clinical Practice. *Advances in Therapy*. 2012;29(10):849-63.
11. Knotkova H, Fine PG, Portenoy RK. Opioid rotation: the science and the limitations of the equianalgesic dose table. *J Pain Symptom Manage* 2009. p. 426-39.