

Transdermale Arzneimittelpflaster: praktische und Sicherheitsaspekte

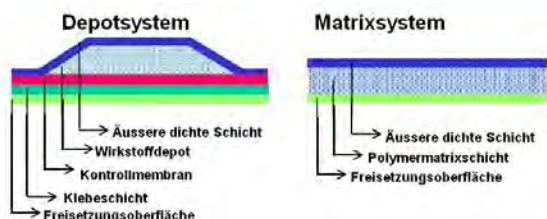
V. Amos Aegerter, M. Jordan, A.-L. Sidler-Moix, Zentralinstitut der Spitäler, Spital Wallis, Sitten

Die Ägypter wendeten bereits vor über 4000 Jahren den transdermalen Weg zur Verabreichung von Arzneimittel an. In der griechisch-römischen Antike wurde Mohnsaft zur lokalen Schmerzbehandlung angewendet. Im Jahr 1979 wurde das erste transdermale Pflaster (TP) von der FDA zugelassen. Es enthielt Scopolamin zur Behandlung der Reisekrankheit. Seither werden TP aufgrund der einfachen Handhabung und guten Verträglichkeit gerne und verbreitet verwendet.

Galenische Aspekte

Eine transdermale Resorption ist möglich, wenn der Wirkstoff (WS) lipophil, von geringem Molekulargewicht und von grosser Wirkstärke ist.

Arten von transdermalen Pflastern (TP):



Mit TP können lokale wie auch systemische Wirkungen erzielt werden. Der Transport durch die Haut geschieht via Diffusion. Man unterscheidet folgende TP-Arten:

- **Matrix-TP:** Ein fester WS ist in eine Matrix eingebunden → diese Pflaster können theoretisch zerschnitten werden. Davon wird abgeraten, da eine exakte Dosierung nicht mehr garantiert werden kann.
- **Depot-TP:** Ein Depot enthält den gelösten oder suspendierten WS → diese Pflaster dürfen nicht zerschnitten werden, da dies eine unkontrollierte Wirkstofffreigabe zur Folge hätte.
- **Andere transdermale Systeme:** Pflaster aus mit WS imprägnierter Zellulose oder anderen Polymeren → einige dieser Pflaster können zerschnitten werden.

Beispiele	Wirkstoff	Anwendungsbereich
Matrix-TP		
Deponit®	Nitroglycerin	Koronardilatation
Estradot®	Estradiol	Hormonersatztherapie
Exelon®	Rivastigmin	Kognitionsförderung (Demenz)
Fentanyl Sandoz® MAT	Fentanyl	Analgesie (starkes Opioid)
Neupro®	Rotigotin	Parkinson-Krankheit
Nicotinel® / Nicorette®	Nicotin	Tabaksubstitution
Transec®	Buprenorphin	Analgesie (starkes Opioid)
Depot-TP		
Nitroderm® TTS	Nitroglycerin	Koronardilatation
		Reisekrankheit, Reduktion der Sekretbildung am Lebens-ende (off label), Import D
Scopoderm® TTS	Scopolamin	Koronardilatation
Imprägnierte Pflaster		
Emla®	Lidocain, Prilocain	Hautanästhesie
Flector® tissugel	Diclofenac	Analgesie (Muskelschmerzen)
Neurodol® Tissugel	Lidocain	Analgesie (postherpetische Neuralgie)

Ein TP mit Sumatriptan (Zecuity®), das durch Iontophorese freigesetzt wird, wurde 2013 in den USA zugelassen. Es bietet eine Alternative für Migränepatienten, bei denen die orale Gabe nicht mehr gut genug wirkt.

In Europa hat die EMA 2015 ein TP mit durch Iontophorese freigesetztem Fentanyl zugelassen (Ionsys®). Es ist zur Behandlung von Durchbruchschmerzen in der unmittelbar postoperativen Analgesie indiziert.

Vorteile und Grenzen der verschiedenen Verabreichungswege

Vorteile	Grenzen
<ul style="list-style-type: none"> • Einfache Anwendung, nicht schmerzhaft • Gute Patientenaakzeptanz • Verursacht potenziell weniger unerwünschte Wirkungen (UAW) im Verdauungstrakt • Bessere systemische Bioverfügbarkeit (kein hepatischer First-Pass-Effekt) • Stabile wirksame Konzentrationen sind leichter zu erreichen • Kontinuierliche und länger andauernde Verabreichung 	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht geeignet für hydrophile oder hochmolekulare WS • Manchmal mehrere Stunden Latenz bis zum Eintreten einer konstanten Wirkung (z.B. Fentanyl) • Intra- und interindividuelle Variabilität der Hautdurchlässigkeit kann Einfluss auf die Resorption nehmen • Hautreizungen durch das Pflaster • Potenzielle Minderwirkung bei kachektischen oder moribunden Patienten (Haut schlechter durchblutet)

Praktische Aspekte

Applikation: Die TP müssen auf gesunder, faltenfreier Haut appliziert werden, die weder entzündet noch zuvor bestrahlt worden ist. Um Resorptionsstörungen zu vermeiden, muss die Applikationsstelle bei jeder Aufbringung gewechselt werden. Bei Anhaftungsproblemen kann ein Klebeband vom Typ Micropore® auf den Rand des TP aufgebracht werden. Von einer Bedeckung der gesamten Pflasteroberfläche mit Klebeband wird abgeraten, da dies zu einer Überdosierung des WS führen könnte. Um eine gute Resorption von Fentanyl oder Buprenorphin zu gewährleisten, ist vorzugsweise ein Hautbereich mit genügend Unterhautfettgewebe zu wählen.

MRT – externe Defibrillation: Bestimmte TP enthalten metallische Elemente (z.B. NICOTINELL®). Im Zweifelsfall ist stets davon auszugehen, dass das TP leitende Bestandteile enthält, die während einer MRT, einer elektrischen Defibrillation oder einer Diathermie-Behandlung zu Verbrennungen führen können. Das TP muss daher zuvor entfernt werden.

Beschriften von TP: Vom Beschriften eines TP wird abgeraten, da die in Schreibmitteln enthaltenen Lösungsmittel die Geschwindigkeit der Freisetzung des Wirkstoffs beeinflussen können. Darüber hinaus kann die Spitze eines Stiftes das Pflaster beschädigen.

Risiken

- **Restmenge:** Gebrauchte TP enthalten noch eine gewisse Restmenge an WS (rund 30 %) und bergen somit ein Vergiftungsrisiko. Sie müssen daher wie abgelaufene Arzneimittel entsorgt werden.
- **Hitze:** Direkte Hitzequellen (Wärmflasche, heißes Bad, Sauna, Sonne) steigern ebenso wie Fieber die Resorption und können eine Überdosierung zur Folge haben.
- **Aufbringen eines neuen TP, ohne zuvor das alte zu entfernen:** Fälle von schweren unerwünschten Wirkungen sind nach Verwendung von Exelon®-TP beschrieben, da das Entfernen der alten TP vergessen worden ist. Vor allem transparente oder hautfarbene TP werden leicht übersehen.

Zukunftsperspektiven

Zurzeit arbeitet die Galenikforschung an Strategien für die transdermale Applikation von höhermolekularen oder hydrophilen WS. Man unterscheidet chemische, biochemische und physikalische Methoden, wie z.B.:

- Verwendung von resorptionsfördernden Stoffen, wie Amidinen (z.B. Harnstoff); Phospholipiden (z.B. Lecithin); Terpenen (z.B. Carvacrol), um die Passage bestimmter Anti-HIV-WS durch die Haut zu verbessern
- Entwicklung von TP mit löslichen Mikronadeln, die eine Durchdringung des Stratum corneum ermöglichen (z.B. Masernimpfstoff)
- Entwicklung von lipophileren Prodrugs mit besserer transkutaner Resorption (z.B. Anti-HIV, Cytarabin, NSAID)
- Entwicklung von an Iontophorese oder Ultraschall gekoppelten TP (z.B. Insulin, Phenobarbital)
- Entwicklung von TP, die an ein thermisches System gekoppelt sind, welches die Passage des WS (Insulin, Apomorphin) durch das Stratum corneum mithilfe der Schaffung von Mikroporen erleichtert (PassPort®-System).

Fazit

TP gestatten die nicht-invasive Verabreichung von Arzneimitteln. Gute Kenntnisse der Vorteile, Grenzen und praktischen Aspekte der Verwendung von TP auf Seiten der Fachpersonen und Patienten ermöglichen es, Medikationsfehler zu vermeiden und eine optimale Wirksamkeit zu erzielen.

Die Forschung in diesem Bereich zielt auf Lösungen für die Verabreichung neuer hydrophiler oder hochmolekularer Substanzen. Der Einsatz von Iontophorese, löslichen Mikronadeln und anderen physikalischen Prinzipien ist vielversprechend.

Literatur

- [1] Thanh-Nga T. Tran, Cutaneous Drug Delivery: An Update, J Investigative Dermato Sympo Proceed (2013), Vol 16, S67–S69.
- [2] Der Arzneimittelbrief ;Schmerztherapie mit Opioiden; Jg 45 Nr. 9; Sept. 2011; Berlin
- [3] HUG Pharmacie, lien : <http://pharmacie.hug-ge.ch/>, consulté en décembre 2015.

Kontaktpersonen

Viviane Amos Aegerter
 Marion Jordan
 Anne-Laure Sidler Moix

v.amos-aegerter@hopitalvs.ch
 marion.jordan@hopitalvs.ch
 a-l.sidler-moix@hopitalvs.ch