



Mari Fihlman

LT, EL
Tyks Totek
mari.fihlman@tyks.fi

Buprenorfiinin yhteisvaikutukset vorikonatsolin ja rifampisiin kanssa ovat merkittäviä

Mari Fihlman

Väitös 4.9.2020 Turun yliopisto

Vastaväittäjä

Professori Miia Turpeinen, Oulun yliopisto

Esitarkastajat

Dosentti Maija Kaukonen, Helsingin yliopisto

Dosentti Jari Lilja, Helsingin yliopisto

Kustos

Apulaisprofessori Teijo Saari, Turun yliopisto

► Buprenorfiini ja fentanyyli ovat olleet kliinisessä käytössä pitkään. Molemmista lääkkeistä on hiljattain kehitetty uusia annostelumuotoja, mikä on mahdollistanut niiden käytön laajemmin uusilla indikaatioilla.

Buprenorfiinin käyttö kroonisen kivun hoidossa on yleistynyt transdermaalisen ja sublingvaalisen annostelun tultua mahdolliseksi. Kielen alle annosteltu fentanyyli on todettu

tehokkaaksi ja turvalliseksi syövän läpilyöntikivun hoidossa.

On hyvin tavallista, että potilaita hoidetaan samanaikaisesti usealla eri lääkkeellä, jolloin on aina olemassa riski lääkkeiden haitallisesta yhteisvaikutuksesta (1). Lääkkeiden kemialliset ominaisuudet, potilaan ikä, sukupuoli, paino ja muut sairaudet vaikuttavat lääkkeiden farmakokinetiikkaan. Yksi yleisimmistä haitallisten yhteisvaikutusten aiheuttajista on sytokromi P-450 -entsyymiin kohdistuva inhibitio (2). Viime vuosien tutkimukset ovat tosin osoittaneet, että myös solukalvon kuljettajaproteiineilla ja muilla metaboliareiteillä on osuutta lääkkeiden yhteisvaikutusten ilmenemisessä (3,4).

Buprenorfiinia käytetään yleisimmin opioidiriippuvaisten potilaiden ylläpito- ja korvaushoidossa. Kivun hoidossa käytetyt annokset ovat huomattavasti korvaushoitonnoksia pienempiä. Buprenorfiinin käyttö kroonisen kivun hoidossa on lisääntynyt transdermaalisen annostelun mahdollistuttua buprenor-

Väitöskirja

Effect of antimycotics and rifampicin on the pharmacokinetics of buprenorphine and the feasibility of sublingual fentanyl for procedural sedation

Osatyöt:

- | | |
|--|--|
| <p>I Fihlman M, Hemmilä T, Hagelberg NM, Kuusniemi K, Backman JT, Laitila J, Laine K, Neuvonen PJ, Olkkola KT, Saari TI. Voriconazole more likely than posaconazole increases plasma exposure to sublingual buprenorphine causing a risk of a clinically important interaction. <i>Eur J Clin Pharmacol</i>. 2016 Nov; 72(11):1363-1371.</p> <p>II Fihlman M, Hemmilä T, Hagelberg NM, Backman JT, Laitila J, Laine K, Neuvonen PJ, Olkkola KT, Saari TI. Voriconazole greatly increases the exposure to oral buprenorphine. <i>Eur J Clin Pharmacol</i>. 2018 Aug 30.</p> | <p>III Hagelberg NM, Fihlman M, Hemmilä T, Backman JT, Laitila J, Neuvonen PJ, Laine K, Olkkola KT, Saari TI. Rifampicin decreases exposure to sublingual buprenorphine in healthy subjects. <i>Pharmacol Res Perspect</i>. 2016 Nov 3; 4(6).</p> <p>IV Fihlman M, Karru E, Varpe P, Huhtinen H, Hagelberg N, Saari TI, Olkkola KT. Feasibility of transmucosal sublingual fentanyl tablet in procedural pain treatment in colonoscopy patients. <i>Käsikirjoitus</i>.</p> |
|--|--|

fini-laastarin tultua markkinoille (5,6). Buprenorfiinin interaktioita on aiemmin tutkittu korkealla korvaushoitoannoksella HI-virusinfektion hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden kanssa (7, 8), mutta kirjallisuus ei tunne interaktiotutkimuksia, joissa buprenorfiinin annokset olisivat vastanneet kivun hoidossa käytettyjä.

Lääketieteen kehitys mahdollistaa yhä useampien sairauksien toteamisen aikaisessa vaiheessa. Diagnostiset tutkimukset ja kuvantamiset tehdään yleensä ilman sedaatiota tai kivunlievitystä, mutta potilaat ovat yhä tietoisempia mahdollisuudesta saada rauhoittavia tai kipua lievittäviä lääkkeitä tutkimusten aikana. Potilaan tehokas lääkitseminen vaatii yleensä myös mahdollisuutta monitoroida potilasta toimenpiteen aikana sekä sen jälkeen, ja tämä luonnollisesti lisää tutkimusten kustannuksia ja niiden vaatimaa aikaa. Kolonoskopia mielletään yleensä kivuliaaksi toimenpiteeksi ja tutkimusten mukaan potilaat arvostavatkin eniten tehokasta kivunlievitystä toimenpiteen aikana (9). Siitä huolimatta sedaatiovia lääkkeitä käytetään yleisimmin lievittämään potilaan kokemaa kipua ja ahdistusta kolonoskopian aikana (10, 11).

Fentanyylin sublingvaalinen annostelumuoto on kehitetty syövän läpilyöntikivun hoitoon, ja se on todettu tähän käyttötarkoitukseen varsin tehokkaaksi ja turvalliseksi. Kielen alle annosteltua fentanyyliä ei ole aiemmin tutkittu kolonoskopian esilääkityksenä, mutta hyvin pieni annos suonensisäisesti annosteltua fentanyyliä on todettu tehokkaaksi kolonoskopian aikaisen kivun lievityksessä (12). Sublingvaalinen annostelu voisi tarjota helpon ja kustannustehokkaan tavan hoitaa potilaan kokemaa kipua kolonoskopian aikana.

Väitöskirjatutkimuksen tavoitteet

Tutkia posakonatsolin ja vorikonatsolin mahdollisia yhteisvaikutuksia kielen alle annostellun buprenorfiinin kanssa.

Tutkia vorikonatsolin mahdollisia vaikutuksia niellyn buprenorfiinin farmakokinetiikkaan ja farmakodynaamiikkaan.

Arvioida rifampisiinin vaikutuksia kielen alle ja suoneen annostellun buprenorfiinin farmakokinetiikkaan.

Tutkia, vaikuttaako buprenorfiinin annostelureitti sen farmakokineetisiin yhteisvaikutuksiin muiden lääkkeiden kanssa.

Arvioida kielen alle annostellun fentanyylin tehoa ja turvallisuutta kolonoskopian esilääkkeenä.

Aineisto ja menetelmät

Kolmeen buprenorfiinin interaktiota tutkivaan työhön rekrytoitiin 12 vapaaehtoista tervettä koehenkilöä kuhunkin. Vapaaehtoiset koehenkilöt saivat esilääkkeenä posakonatsolia, vorikonatsolia, rifampisiinia tai plaseboa 5-7 päivän ajan, jonka jälkeen heille annosteltiin kerta-annos buprenorfiinia kielen alle, nieltynä tai

Vorikonatsolin tai rifampisiinin yhtäaikainen käyttö kielen alle annostellun buprenorfiinin kanssa voi johtaa kliinisesti merkittäviin yhteisvaikutuksiin.

suonen sisäisesti. Koehenkilöiltä kerättiin verinäytteitä ennen buprenorfiinin annostelua ja sen jälkeen tunnin välein. Viimeinen näyte otettiin 18 tunnin kuluttua buprenorfiinin annostelusta, ja koko tämän ajan koehenkilöt viettivät valvotuissa olosuhteissa. Saman ajanjakson aikana koehenkilöiltä kerättiin talteen virtsa ja tehtiin erilaisia lääkkeen vaikutusta mittaavia farmakodynaamisia testejä. Koehenkilöt toimivat tutkimuksissa omana kontrollinaan plasebovaiheen aikana. Verinäytteiden ja virtsan buprenorfiini- ja norbuprenorfiinipitoisuudet määritettiin, ja tuloksista laskettiin näiden farmakokineettiset

arvot sekä esilääkityksen vaikutukset buprenorfiinin farmakokinetiikkaan.

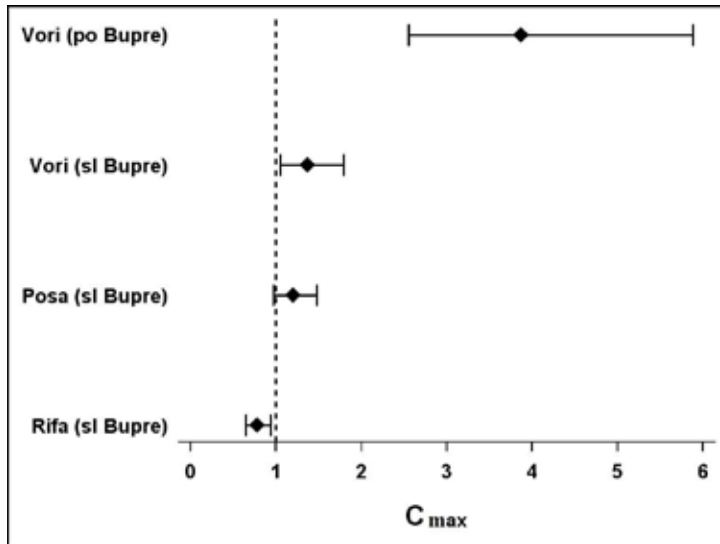
Kliinisessä työssä arvioitiin kielen alle annostellun fentanyylin tehoa kolonoskopian esilääkityksenä; potilaiksi rekrytoitiin Turun Yliopistollisen keskussairaalan täyhystyksikköön kolonoskopiaan tulevia potilaita. He saivat sokkoutetusti joko fentanyyliresoribletin annoksella 100 µg tai identtisen plasebo-tabletin kielen alle. Potilaiden kokonaismäärä oli 158, ja he jakaantuivat tasaisesti interventio- ja plaseboryhmiin. Potilaat arvioivat kokemaansa kipua tutkimuksen aikana asteikolla 0–10. Potilaita pyydettiin myös arvioimaan samalla asteikolla heidän kokemaansa pahoinvointia, epämiellyttävyyden tuntemusta, tyytyväisyyttä toimenpiteen kulkuun ja uneliaisuutta. Toimenpiteen suorittanut lääkäri ja avustava hoitaja arvioivat samoja asioita omilla kysymyskaavakeillaan. Potilailta mitattiin happisaturaatioarvoja toimenpiteen aikana; toimenpiteen kesto sekä potilaiden kotiumisaika toimenpiteen loputtua kirjattiin myös ylös.

Tulokset

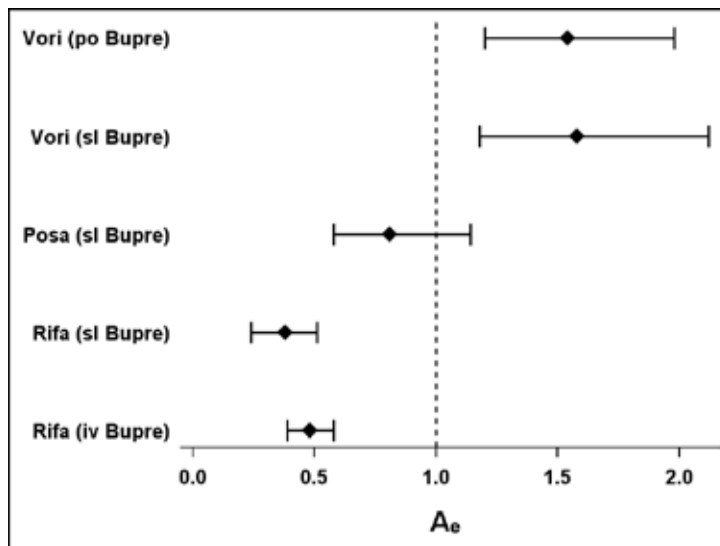
Vorikonatsoli nosti kielen alle annostellun buprenorfiinin plasmapitoisuuksia huomattavasti. Posakonatsoli nosti kielen alle annostellun buprenorfiinin plasmapitoisuuksia vähemmän kuin vorikonatsoli. Vorikonatsoli nosti myös niellyn buprenorfiinin pitoisuuksia veressä merkittävästi. Rifampisiini puolestaan pienensi kielen alle annostellun buprenorfiinin plasmapitoisuuksia, mutta sillä ei ollut vaikutusta buprenorfiinin pitoisuuksiin veressä, kun buprenorfiini annosteltiin suonensisäisesti. Interaktiotöiden tulokset on esitetty yhteenvetona kuvissa 1 ja 2.

Neljännessä osatyössä potilaiden arvioimassa kivussa ei ollut eroa interventio- ja plaseboryhmien välillä. Potilaiden kokeman kivun mediaani oli 4,5 interventoryhmässä ja 5 plaseboryhmässä. Kummankaan ryhmän potilaat eivät kokeneet oloaan sedatoituneeksi eikä myöskään pahoinvointia esiintynyt. Muitakaan haittavaikutuksia, kuten saturaation laskuja, ei todettu kummassakaan

>>



Kuva 1. Buprenorfiinin huippupitoisuus (C_{max}) vorikonatsoli- (vori), posakonatsoli- (posa) tai rifampisiini- (rifa) esilääkityksen jälkeen. Tulokset on esitetty geometrisena keskiarvona 90%:n luottamusväillä.



Kuva 2. Virtsaan erittyneen norbuprenorfiinin (A_e) määrä 18 tunnin aikana vorikonatsoli (vori), posakonatsoli (posa) tai rifampisiini (rifa) esilääkityksen jälkeen. Tulokset on esitetty geometrisena keskiarvona 90%:n luottamusväillä.

Kielen alle esilääkkeenä annosteltuna 100 µg fentanyyliä ei aiheuttanut merkittäviä haittavaikutuksia, mutta ei myöskään merkittävästi lievittänyt kolonoskopiapotilaiden kokemaa kipua.

ryhmässä. Toimenpiteiden kesto oli keskimäärin 15 minuuttia plasebo- ja 20 minuuttia interventioryhmässä. Potilaat kotiutuivat keskimäärin 25 minuutin kuluttua toimenpiteen lopusta molemmissa ryhmissä.

Johtopäätökset

Samanaikainen vorikonatsolin tai rifampisiinin käyttö sublingvaalisesti annostellun buprenorfiinin kanssa voi johtaa kliinisesti merkittäviin yhteisvaikutuksiin. Posakonatsolin vaikutukset buprenorfiinin plasmapitoisuuksiin eivät todennäköisesti ole kliinisesti merkittäviä. Jos vorikonatsolin tai rifampisiinin samanaikainen käyttö kielen alle annostellun buprenorfiinin kanssa on välttämätöntä, tulee buprenorfiinin annosta muuttaa. Transdermaalisesti, ihon alle tai suoneen annosteltu buprenorfiini ei ole yhtä altis yhteis-



Kuvassa vastaväittäjä: professori Miia Turpeinen, kustos: apulaisprofessori Teijo Saari ja väittelijä. Kuva Robert Fihlman 2020.

vaikutuksille, koska se ohittaa täysin ensikierron metabolian.

Kolonoskopiaan tulevat potilaat eivät hyödy kielen alle annostellusta fentanyylistä annoksella 100 µg. Potilaiden kokemana kipua oli voimakkuudeltaan asteikon keskiosaan sijoitettavaa, ja suurin osa kolonoskopiaista voitiin viedä loppuun, vaikka potilaat eivät saaneet kivunlievitystä tutkitusta lääkkeestä. Kielen alle annosteltu fentanyyli annoksella 100 µg ei aiheuttanut pahoinvointia, hengityslamaa tai potilaiden sedatoitumista. ■

Viitteet

1. Emelie Åstrand, Bengt Åstrand, Karolina Antonov, and Göran Petersson. 2007. 'Potential Drug Interactions during a Three-Decade Study Period: A Cross-Sectional Study of a Prescription Register'. *European Journal of Clinical Pharmacology* 63 (9): 851–59.
2. Olavi Pelkonen, Miia Turpeinen, Jukka Hakola, Paavo Honkakoski, Janne Hukkanen, and Hannu Raunio. 2008. 'Inhibition and Induction of Human Cytochrome P450 Enzymes: Current Status'. *Archives of Toxicology* 82 (10): 667–715.
3. Chang, Yan, David E. Moody, and Elinore F. McCance-Katz. 2006. 'Novel Metabolites of Buprenorphine Detected in Human Liver Microsomes and Human Urine'. *Drug Metabolism and Disposition* 34 (3): 440–48.
4. Hassan, Hazem E., Alan L. Myers, Andrew Coop, and Natalie D. Eddington. 2009. 'Differential Involvement of P-Glycoprotein (ABCB1) in Permeability, Tissue Distribution, and Antinociceptive Activity of Methadone, Buprenorphine, and Diprenorphine: In Vitro and in Vivo Evaluation'. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 98 (12): 4928–40.
5. Fredheim, Olav Magnus S, Svetlana Skurtveit, Harald Breivik, and Petter C. Borchgrevink. 2010. 'Increasing Use of Opioids from 2004 to 2007 - Pharmacoepidemiological Data from a Complete National Prescription Database in Norway'. *European Journal of Pain* 14 (3): 289–94.
6. Zin, C. S., L. C. Chen, and R. D. Knaggs. 2014. 'Changes in Trends and Pattern of Strong Opioid Prescribing in Primary Care'. *European Journal of Pain (United Kingdom)* 18 (9): 1343–51.
7. McCance-Katz, Elinore F., David E. Moody, Gene D. Morse, Gerald Friedland, Patricia Pade, Jennifer Baker, Anika Alvanzo, et al. 2006. 'Interactions between Buprenorphine and Antiretrovirals. I. The Nonnucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitors Efavirenz and Delavirdine'. *Clinical Infectious Diseases* 43 (Supplement_4): S224–34.
8. McCance-Katz, Elinore F., David E. Moody, Gene D. Morse, Qing Ma, Robin DiFrancesco, Gerald Friedland, Patricia Pade, and Petrie M. Rainey. 2007. 'Interaction between Buprenorphine and Atazanavir or Atazanavir/Ritonavir'. *Drug and Alcohol Dependence* 91 (2–3): 269–78.
9. Subramanian, Sukanya, Suthat Liangpunsakul, and Douglas K. Rex. 2005. 'Preprocedure Patient Values Regarding Sedation for Colonoscopy'. *Journal of Clinical Gastroenterology* 39 (6): 516–19.
10. Porostocky, Peter, Naoki Chiba, Palma Colacino, Dan Sadowski, Harminder Singh, and M D Mph Frpcp. 2011. 'A Survey of Sedation Practices for Colonoscopy in Canada'. *Can J Gastroenterol* 25 (5): 255–60.
11. Froehlich, F, J K Harris, V Wietlisbach, B Burnand, P Vader, J Gonvers, and Corresponding F Author Froehlich. 2006. 'Current Sedation and Monitoring Practice for Colonoscopy: An International Observational Study (EPAGE)'. *Endoscopy*. 38 (5): 461–69.
12. Lazaraki, G., J. Kountouras, S. Metallidis, S. Dokas, T. Bakaloudis, D. Chatzopoulos, E. Gavalas, and C. Zavos. 2007. 'Single Use of Fentanyl in Colonoscopy Is Safe and Effective and Significantly Shortens Recovery Time'. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques* 21 (9): 1631–36.