

DIE VERABREICHUNG LIPOSOMALEN BUPIVACAINS WIRD DURCH DIE KLINISCHE EVIDENZ NICHT GESTÜTZT, WAS FÜR PATIENTEN EINE WEITERHIN INADÄQUATE POSTOPERATIVE SCHMERZKONTROLLE BEDEUTET

Eine Reaktion auf drei Veröffentlichungen im Fachjournal *Anesthesiology* Nr. 134, Ausgabe 2, Februar 2021
David Schaffner, PhD

Das 72-Stunden-Fenster postoperativer Schmerzen

Die Behandlung postoperativer Schmerzen ist weiterhin bei einem erstaunlichen Anteil an Patienten unzureichend und geht mit zahlreichen negativen klinischen, patientenbeurteilten und gesundheitsökonomischen Ergebnissen einher.^{1,2} Darüber hinaus hat sich mangelhaftes Management akuter Schmerzen durchgängig als ein Vorhersagefaktor für die Entwicklung chronischer Schmerzen erwiesen. Eine wirksamere Analgesie/Anästhesie kann dazu beitragen, den unerwünschten Folgeerscheinungen eines mangelhaften Schmerzmanagements vorzubeugen, einschließlich der Entwicklung von Dauerschmerzen und der damit verbundenen Abhängigkeit von Opioiden.

Die postoperative Schmerzkontrolle hat für Patienten und Ärzte gleichermaßen Priorität. Sie trägt zur beschleunigten Genesung bei und verringert die Wahrscheinlichkeit von Komplikationen wie Pneumonie, Thrombose und Opioidabhängigkeit. Schmerzen müssen mit Sorgfalt behandelt werden. Die Erstellung des richtigen Konzepts erfordert die Kooperation von Arzt und Patient. Postoperative Schmerzen halten häufig über die Wirkdauer des verabreichten Lokalanästhetikums (z. B. Bupivacainhydrochlorid) hinaus an. Dies gilt sowohl für die periartikuläre Infiltration als auch für die singuläre Nervenblockade. Die derzeitigen multimodalen Techniken bewirken in der Regel eine adäquate Schmerzkontrolle für etwa 24 Stunden. Bei nachlassender Wirkung kann es jedoch

zu einem erheblichen Rebound-Effekt kommen (häufig dann, wenn Patienten schnell aus einer ambulanten Versorgung entlassen werden).

Ein lange herbeigesehntes Ziel ist die Verlängerung der Dauer der Analgesie auf 72 Stunden und länger, um diesen Rebound-Effekt zu verhindern. Zahlreiche Adjuvantien wurden bereits empfohlen, bislang hat sich jedoch bei keinem eine Wirksamkeit von mehr als 24 Stunden bestätigt.³⁻⁶

Liposomales Bupivacain wurde speziell mit dem Ziel entwickelt, diese gewünschte 72-stündige postoperative Wirkdauer zu erreichen.^{7,8} Die Hersteller hofften, durch liposomale Verkapselung des Standard-Bupivacains eine anhaltende Freisetzung des Wirkstoffs zu erzielen. Theoretisch sollte dies eine solche anhaltende Freisetzung auch bewirken. Die pharmakokinetischen Daten demonstrieren eine langsame Freisetzung des Bupivacains aus den liposomalen Trägern über einen Zeitraum von 48 Stunden und länger. Jedoch lässt sich die Dauer der analgetischen Wirkung nicht von der Nachweisbarkeit im Blut ableiten. Die Literatur über die vermeintlichen Vorteile der liposomalen Verkapselung stützt die Hypothese der längeren Dauer der Analgesie nicht.

In mehreren Berichten in der Fachliteratur ist zu lesen, dass kein klinischer Unterschied in der Dauer der Analgesie zwischen liposomalem Bupivacain und Standard-Bupivacain festgestellt wurde - die Dauer der postoperativen Analgesie beträgt bei beiden nur etwa 24 Stunden.⁹⁻¹¹

Jüngste Veröffentlichungen zu liposomalem Bupivacain

Im Februar 2021 veröffentlichte das US-Fachjournal *Anesthesiology* drei Manuskripte über die Verwendung von liposomalem Bupivacain. Dazu gehörten auch zwei Übersichtsbeiträge der führenden Autoren Nasir Hussain, M.D., und Brian M. Ilfeld, M.D., sowie ein Leitartikel von Mary Ellen McCann, M.D. Diese Veröffentlichungen bestätigen meine Beobachtungen im realen Einsatz von liposomalem Bupivacain, nämlich dass die Verwendung von liposomalem Bupivacain keinen klinischen Vorteil gegenüber Standard-Bupivacain bietet.

'Perineural appliziertes liposomales Bupivacain ist nicht besser als nicht liposomales Bupivacain für die Analgesie durch periphere Nervenblockade' ist der Titel einer Meta-Analyse von neun Studien (mit insgesamt 619 Patienten). In der Studie wurde festgestellt, dass obwohl der mittlere Unterschied in der AUC (Fläche unter der Kurve) beim Ruheschmerz statistisch zugunsten des liposomalen Bupivacains ausfiel, dieser Unterschied nicht die Schwelle zu klinischer Signifikanz erreichte. Eine wichtige Feststellung ist, dass sobald die rein von der Industrie finanzierte Studie aus der Berechnung herausgenommen wurde, kein signifikanter Unterschied mehr zwischen den Gruppen bestand.

Diese Feststellung beunruhigt mich insbesondere deshalb, weil ich selbst an zahlreichen industriefinanzierten Studien mitgewirkt habe, bei welchen die erforderlichen Kontrollen stattfanden, um Fehlerquellen zu vermeiden. Anzumerken ist, dass günstige Ergebnisse für liposomales Bupivacain in - von der Industrie finanzierten - Studien auch von anderen Prüfern festgestellt wurden.¹²⁻¹³

Die Autoren kamen zu folgendem Schluss:

"Perineural appliziertes liposomales Bupivacain wies verglichen mit reinen Lokalanästhetika in der AUC der postoperativen Schmerzscores eine statistisch signifikante Verbesserung auf, die jedoch klinisch nicht bedeutsam war."

Klinische Wirksamkeit von liposomalem Bupivacain, welches zur Behandlung postoperativer Schmerzen infiltriert oder als periphere Nervenblockade appliziert wurde ist eine systematische Analyse aller randomisierten, kontrollierten Studien (76 Studien) über die klinische Verabreichung von liposomalem Bupivacain zur postoperativen Schmerzkontrolle. Die Autoren geben an, dass bei 35-40% der analysierten randomisierten, kontrollierten Studien ein nachweislich hohes Verzerrungsrisiko oder Bedenken hinsichtlich einer möglichen Verzerrung bestanden.

Zu den Quellen für eine solche Verzerrung gehörte auch der Vergleich einer maximalen Dosis liposomalen Bupivacains mit einer submaximalen Dosis Bupivacains.

Eine weitere Fehlerquelle stellte die Verwendung der AUC als statistisches Instrument dar. Die AUC zeigt bekanntermaßen einen signifikanten Unterschied mit größerer Wahrscheinlichkeit auf als individuelle Zeitwerte, wodurch der Eindruck einer längeren Dauer entsteht, obwohl diese nicht gegeben ist. Ferner wurden die AUCs nicht ausschließlich anhand tatsächlicher Schmerzwerte bestimmt, sondern vielmehr mithilfe der "Windowed Worst-Observation-Carried-Forward + Last-Observation-Carried-Forward ('wWOOF+LOCF') Anrechnungsmethode", zu welcher die FDA anmerkt, dass sie zu einem "übersteigert positivem Effekt mit verzerrten Ergebnissen zugunsten der Behandlung" führen kann.¹⁴ Auch wurde berichtet, dass von den 76 randomisierten, kontrollierten Studien 30 nicht oder erst nach Aufnahme der Patienten registriert wurden. Dies stellt ein wesentliches Risiko für Fehler 1. Art dar - d.h. einen Unterschied festzustellen, wenn es tatsächlich keinen gibt.

Auch das Thema der Verzerrung in von der Industrie finanzierten Studien wurde in dieser Veröffentlichung aufgegriffen. Die Autoren stellten fest, dass liposomales Bupivacain den Vergleichspräparaten in 46% der Studien überlegen war, die angaben, aus industriellen Quellen finanziert worden zu sein,¹²⁻¹⁵ und kommen zu folgendem Schluss:

"Der routinemäßige Gebrauch von liposomalem Bupivacain anstelle von Standard-Anästhetika wird von der überwiegenden Mehrheit der Evidenz nicht unterstützt."

Schließlich fasste Dr. McCann in ihrem Leitartikel *Liposomales Bupivacain - wirksam, kostenwirksam oder (einfach nur) teuer?* die beiden vorangegangenen Veröffentlichungen zusammen und fügte ihre Sicht der Dinge hinzu. Dr. McCann war Vorsitzende des Beratungsausschusses der FDA für Anästhetika und Analgetika vom 14. und 15. Februar 2018, welcher über den Antrag der Firma Pacira auf Indikationserweiterung von Exparel für Nervenblockaden beriet. Sie gab an, dass sie von den Ergebnissen der anderen beiden Autoren nicht überrascht war, angesichts der frühen Studien für die behördliche Zulassung des liposomalen Bupivacains im Jahre 2006.¹⁶⁻¹⁷ Zu diesem Zeitpunkt legte der Hersteller fünf Studien der Phase 2 und drei Studien der Phase 3 mit nicht liposomalem Bupivacain als wirksamem Vergleichspräparat vor. Keine dieser acht Studien zeigte einen klinischen oder statistischen Unterschied zwischen den beiden Rezepturen.

Nachdem kein Vorteil gegenüber nicht liposomalem Bupivacain demonstriert wurde, legte der Sponsor 2009 zwei placebokontrollierte klinische Studien der Phase 3 vor, welche die Wirksamkeit liposomalen Bupivacains gegenüber der Placebobehandlung demonstrierten. Obwohl das liposomale Bupivacain keine größere Wirksamkeit aufwies als das nicht liposomale Bupivacain, ließ die FDA 2011 liposomales Bupivacain für die Infiltration an der Eingriffsstelle zur Linderung postoperativer Schmerzen nach Hämorrhoidektomie und Bunionektomie zu.¹⁷ Dabei ist anzumerken, dass ein Sponsor für die FDA-Zulassung die grundlegende Sicherheit und Wirksamkeit nachweisen muss, jedoch nicht die Überlegenheit gegenüber bestehenden Behandlungen. Deshalb ist eine FDA-Zulassung nicht zwangsläufig ein Indikator für bessere klinische Ergebnisse im Vergleich zu bestehenden Behandlungsformen.

Dr. McCann weist auf die signifikante und aggressive Marketingkampagne des Herstellers des liposomalen Bupivacains kurz nach der FDA-Zulassung hin. Es wurde postuliert, dass wohl eher Marketinganstrengungen als klinische Daten die Grundlage für die weitverbreitete Anwendung des liposomalen Bupivacains gewesen sein mögen. Ferner weist Dr. McCann darauf hin, dass eine Dosis des liposomalen Bupivacains 334 USD kostet, verglichen mit 3 USD für nicht liposomales Bupivacain.¹⁸⁻²⁰

Fazit der Autorin:

“In diesem Zeitalter medizinischer Sparmaßnahmen, in welchem Kosten und Nutzen teurer Medikamente abzuwägen sind, wäre zu hoffen, dass neu zugelassene, teure Medikamente zumindest eine Verbesserung gegenüber bereits verwendeten, kostengünstigen Medikamenten darstellten.”

Ausblick

Langwirksame, injizierbare Lokalanästhetika sind für die medizinische und wissenschaftliche Gemeinschaft von erheblichem Interesse. Forscher gehen davon aus, dass die postoperative Entzündungsreaktion für die Abschwächung der Wirksamkeit von Lokalanästhetika mit verlängerter Freisetzung verantwortlich sein könnte. Es ist umfassend dokumentiert, dass der pH-Wert an der Eingriffsstelle nach der Entzündungsreaktion des Körpers erheblich abfällt. Es wird angenommen, dass ein erniedrigter pH-Wert dazu führt, dass das liposomale Bupivacain extrazellulär stagniert und dort nicht die gewünschte analgetische Wirkung entfalten kann.²¹ Mehrere Unternehmen investieren in Technologien, die den pH-Wert an der Eingriffsstelle modulieren, damit Lokalanästhetika ihre höchste Wirksamkeit entfalten

können.²² Ich warte sehnlichst auf solide klinische Studien, welche die Sicherheit und Wirksamkeit dieser Produkte demonstrieren, da jedes Produkt, das zur Verbesserung des postoperativen Schmerzmanagements beiträgt, einen medizinischen Fortschritt darstellt.

Besonders gespannt bin ich auf neue Technologien, die jenseits pharmakologischer Ansätze durch energetische Therapien noch längere Analgesien ermöglichen.

Klinisch bewährte Methoden des postoperativen Schmerzmanagements

Die Defizite liposomalen Bupivacains haben tatsächliche Auswirkungen auf Menschen, die unter postoperativen Schmerzen leiden. Eine verlängerte Analgesie, die 72 Stunden oder länger wirkt, ist entscheidend für positive Ergebnisse und die Verringerung des Risikos einer Opioidabhängigkeit.

Katheterbasierte, kontinuierliche Blockaden verlängern die Analgesie erwiesenermaßen auf bis zu fünf Tage und länger und bieten die nötige Titrierbarkeit, um für ein sicheres und wirksames postoperatives Schmerzmanagement zu sorgen. Dr. Hussain schrieb in seinem Manuskript:

“Ärzte, die eine verlängerte Analgesie anstreben, sollten andere bewährte Behandlungsmodalitäten in Betracht ziehen, wie katheterbasierte, kontinuierliche Nervenblockaden und lokalanästhetische Zusätze”^{20,23}

Da die medizinische Wissenschaft stetig neue, innovative Lösungen entdeckt und weiterentwickelt, werde ich weiterhin zu klinisch bewährten Lösungen raten, die Patienten mit postoperativen Schmerzen helfen.

Autor

David Schaffner, PhD, ist Clinical Affairs Manager bei Avanos Medical, dem Hersteller der ON-Q[®] Schmerzpumpe. Er ist seit über 40 Jahren in den Bereichen Akutschmerzmanagement, klinische Diagnostik und Medizinprodukte tätig.

QUELLENVERZEICHNIS: 1. Rawal, Narinder, Current issues in postoperative pain management. *European Journal of Anaesthesiology*; March 2016 - Volume 33 - Issue 3 - p 160-171 2. Nalini Vadivelu, MD Sukanya Mitra, MD, and Deepak Narayan, MD: Recent Advances in Postoperative Pain Management. *Yale J Biol Med* ;2010 Mar; 83(1): 11-25. 3. Hussain N, Grzywacz VP, Ferreri CA, Atrey A, Banfield L, Shaparin N, Vidyathanan A: Investigating the efficacy of dexmedetomidine as an adjuvant to local anesthesia in brachial plexus block: A systematic review and meta-analysis of 18 randomized controlled trials. *Reg Anesth Pain Med* 2017; 42:184-96 4. Abdallah FW, Brull R: Facilitatory effects of perineural dexmedetomidine on neuraxial and peripheral nerve block: A systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2013; 110:915-25 5. Albrecht E, Vorobeichik L, Jacot-Guillarmod A, Fournier N, Abdallah FW: Dexamethasone is superior to dexmedetomidine as a perineural adjunct for supraclavicular brachial plexus block: Systematic review and indirect meta-analysis. *Anesth Analg* 2019; 128:543-54 84. 6. Hussain N, Van den Langenbergh T, Sermer C, Fontes ML, Atrey A, Shaparin N, Sawyer TR, Vidyathanan A: Equivalent analgesic effectiveness between perineural and intravenous dexamethasone as adjuvants for peripheral nerve blockade: A systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth* 2018; 65:194-206 7. Bramlett K, Onel E, Viscusi ER, Jones K: A randomized, double-blind, dose-ranging study comparing double infiltration of DepoFoam bupivacaine, an extended-release liposomal bupivacaine, to bupivacaine HCl for postsurgical analgesia in total knee arthroplasty. *Knee* 2012; 19:530-6 27. 8. Abildgaard JT, Chung AS, Tokish JM, Hattrup SJ: Clinical efficacy of liposomal bupivacaine: A systematic review of prospective, randomized controlled trials in orthopaedic surgery. *JBJS Rev* 2019; 7:e8 9. Ilfeld BM, Gabriel RA, Eisenach JC: Liposomal bupivacaine infiltration for knee arthroplasty: Significant analgesic benefits or just a bunch of fat? *Anesthesiology* 2018; 129:623-6 10. Hamilton TW, Athanassoglou V, Mellon S, Strickland LH, Trivella M, Murray D, Pandit HG: Liposomal bupivacaine infiltration at the surgical site for the management of postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2:CD011419 11. Abildgaard JT, Chung AS, Tokish JM, Hattrup SJ: Clinical efficacy of liposomal bupivacaine: A systematic review of prospective, randomized controlled trials in orthopaedic surgery. *JBJS Rev* 2019; 7:e8 12. Hadley, AP Dine Where is the evidence? A critical review of bias in the reporting of clinical data for Exparel: a liposomal bupivacaine formulation RM - *Journal of Clinical Research & ...*, 2014 - OMICS Publishing Group 13. Hussain, N: The mornings after—periarticular liposomal bupivacaine infiltration does not improve analgesic outcomes beyond 24 hours following total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Region Anesthesia and Pain Medicine* 2020, Vol 46, Issue 1. 14. O'Neill RT, Temple R: The prevention and treatment of missing data in clinical trials: An FDA perspective on the importance of dealing with it. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91:550-4. 15. Viscusi ER, Candiotti KA, Onel E, Morren M, Ludbrook GL: The pharmacokinetics and pharmacodynamics of liposome bupivacaine administered via a single epidural injection to healthy volunteers. *Reg Anesth Pain Med* 2012; 37:616-22 16. Food and Drug Administration: NDA 022496, S009, EXPAREL assessment of efficacy data of studies submitted in support of sNDA. February 15, 2017. Available at: <https://www.fda.gov/media/111376/download>. Accessed November 20, 2020. 17. Food and Drug Administration: In brief: FDA approves new use of Exparel for nerve block pain relief following shoulder surgeries. April 16, 2018. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/fda-brief/fda-brief-fdaapproves-new-use-exparel-nerve-block-pain-relief-following-shoulder-surgeries>. Accessed November 5, 2020. 18. OpenPaymentsData.CMS.gov: Pacira Pharmaceuticals Incorporated. 2020. Available at: <https://openpaymentsdata.cms.gov/company/100000000135>. Accessed November 5, 2020. 19. Exparel: EXPAREL is a cost-effective option for postsurgical pain Management in the hospital and ambulatory (outpatient) settings. 2020. Available at: <https://www.exparel.com/hcp/value/total-hip-arthroplasty> 20. Pacira Biosciences, Inc.: News release Pacira reports record fourth quarter and news-release-details/pacira-reports-record-fourth-quarter-and-full-year-revenues. 2020. Available at: <https://investor.pacira.com/news-releases/revenues-0>. Accessed November 5, 2020. 21. Sun C, Zhang X, Song F, Zhao Z, Du R, Wu S, Ma Q, Cai X: Is continuous catheter adductor canal block better than single-shot canal adductor canal block in primary total knee arthroplasty?: A GRADE analysis of the evidence through a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99:e20320 22. Tetzlaff, MD: The Pharmacology of Local Anesthetics. *Anesthesiology Clinics of North America*; Volume 18, Issue 2, June 2000, Pages 217 -233. 23. Daniel E Becker, Kenneth L Reed: Essentials of local anesthetic pharmacology. *Anesth Progress*. Fall 2006;53(3): 98-108 24. Hussain N, Van den Langenbergh T, Sermer C, Fontes, Atrey A, Shaparin N, Sawyer TR, Vidyathanan A: Equivalent analgesic effectiveness between perineural and intravenous dexamethasone as adjuvants for peripheral nerve blockade: A systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth* 2018; 65:194-206.