

OPIOIDE

Univ. Prof. Dr. Rudolf Likar, MSc

**Vorstand der Abteilung für Anästhesiologie,
allgemeine Intensivmedizin, Notfallmedizin,
interdisziplinäre Schmerztherapie und Palliativmedizin
Klinikum Klagenfurt am Wörthersee
LKH Wolfsberg**

**Lehrabteilung der Medizinischen Universität
Graz, Innsbruck, Wien**

Lehrstuhl für Palliativmedizin SFU

SFU Fakultät für
Medizin

KABEG

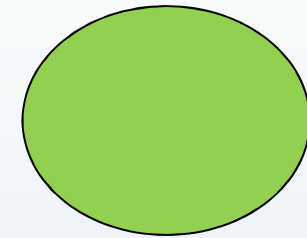
KLINIKUM KLAGENFURT
AM WÖRTHERSEE

Opioide

- **Pharmakodynamik und Hauptwirkung**
- **Pharmakokinetik**
- **Akutschmerztherapie**
- **Chronische Schmerztherapie**
- **Analgosedierung**
- **Opioidantagonisten**

Wann erfolgte der (Autoradiographische) Lokalisationsnachweis von Opioidrezeptoren-

- 1) 1904
- 2) 1973
- 3) 1976
- 4) 1992



Wann erfolgte der (Autoradiographische) Lokalisations-nachweis von Opioidrezeptoren?

1) 1904		0%
2) 1973		0%
3) 1976		0%
4) 1992		0%



Opioidrezeptoren

Historischer Überblick

- | | |
|----------------|---|
| 1973 | beschrieben von Pert, Terenius, Simon |
| 1973 | Autoradiographischer Lokalisationsnachweis (Kutzar) |
| 1976 | Differenzierung von Opioidrezeptoren (μ, kappa, delta) |
| 1980-81 | Bestimmung der endogenen Liganden
(Endorphin, Enkephalin, Dynorphin) |
| 1992-94 | Klonierung der Opioidrezeptoren |
| 1996 | Beschreibung des „(Orphan-) Opioidrezeptors“ |
| 1998 | Analyse der Struktur des Opioidrezeptorproteins (Schulz) |

Terminologie

OPIUM : **Milchsaft der unreifen Fruchtkapsel des
Schlafmohns (Papaver somniferum)**

OPIATE : **alle Substanzen, aus Opium gewonnen**
Hauptalkaloid: Morphin
Nebenalkaloide: Codein, Thebain

OPIOIDE : **Substanzen mit morphinartiger Wirkung,
von halbsynthetischer oder synthetischer
Herkunft**

Opioidanalgetika

Pharmakodynamik

Affinität

(Bindungsbereitschaft am Rezeptor)

+

Intrinsische Aktivität

(Konformationsänderung)

partialagonistisch

=

agonistisch

Wirkungsstärke (Potenz)

antagonistisch

Agonisten und Antagonisten

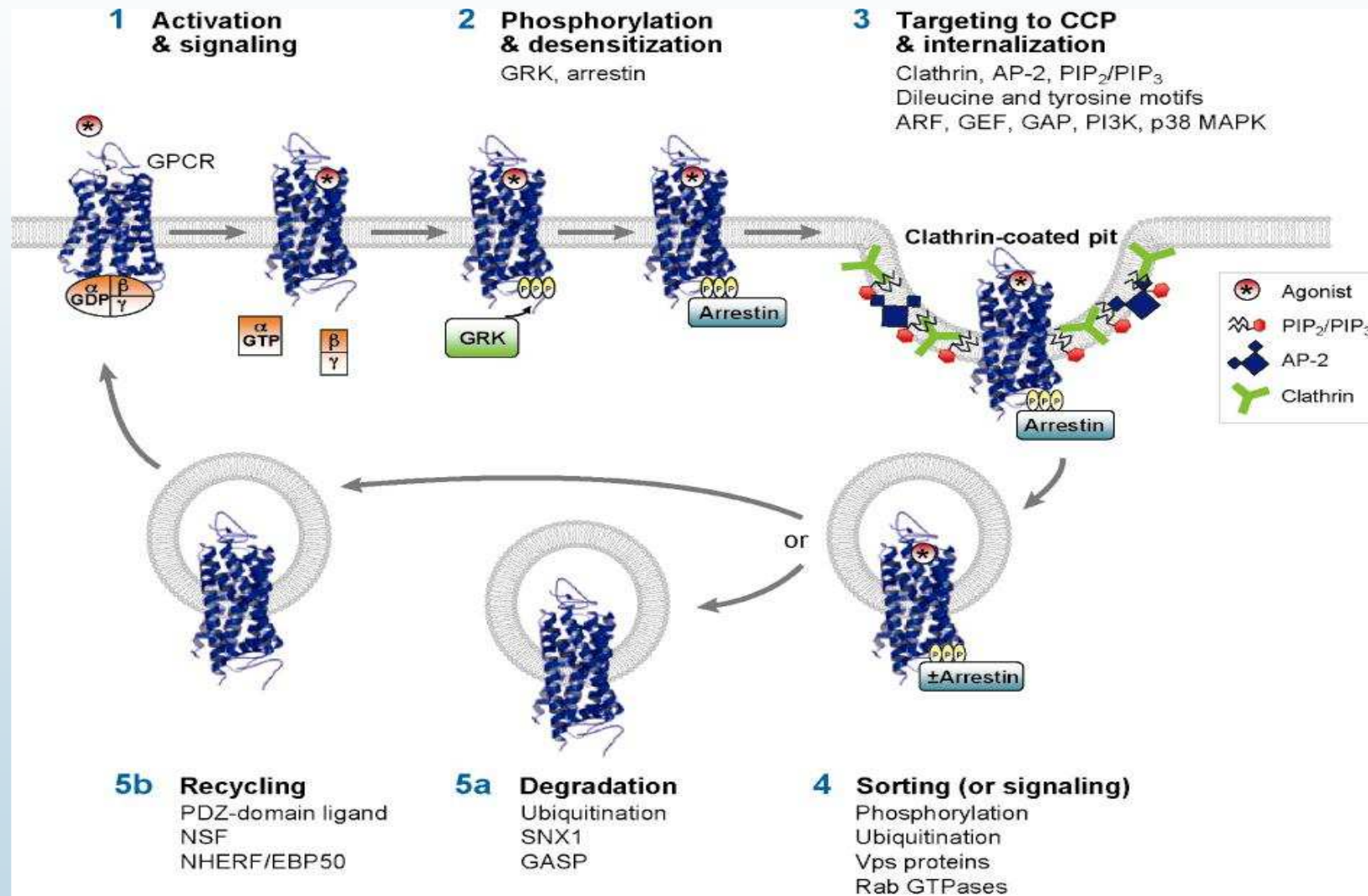
Agonist: besitzt sowohl Affinität als auch "intrinsic activity"

Antagonist: besitzt Affinität, keine "intrinsic activity"

Partial- "intrinsic activity" (und Affinität) vermindert gegenüber agonist: einem Agonisten mit Maximaleffekt am Rezeptor

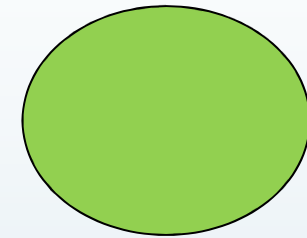
Agon – Antag je nach Rezeptorbesetzung agonistisch bzw. Antagonist antagonistische Wirkungen

Ceiling-Effekt Eigenschaft einer Substanz, bei Dosissteigerung ein Plateau zu erreichen, bei dem es, trotz weiterer Dosiszunahme, zu keiner Zunahme der Effekte kommt



Welcher Rezeptoren sind **keine** Opioidrezeptoren

- Mü
- Kappa
- Alpha
- Beta
- Delta



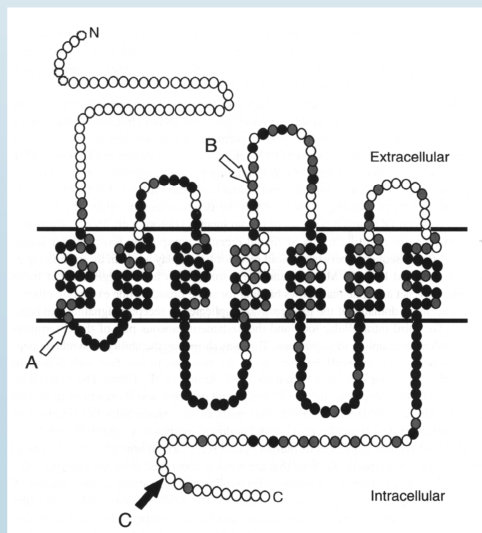
Welche Rezeptoren sind keine Opioidrezeptoren?



Opioidrezeptoren

Neue Nomenklatur

μ	κ	δ
MOR1	KOR1	DOR1
(Chr.: 6q24-25)	(Chr.: 8q11-12)	(Chr.: 1p34.3-36.1)



Aufbau:
400 Aminosäuren;
7 transmembrane Domänen;
bis zu 90% der Aminosäuren
identisch

Opioiddrezeptoren

Orphan-Opioiddrezeptor

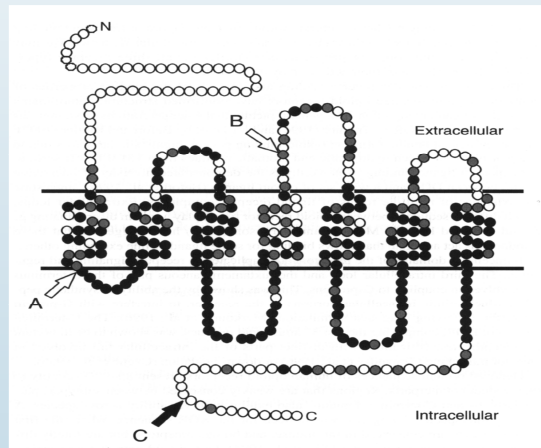
„ORL - 1“

Ligand: Nociceptin

hohe Homologie in der Aminosäure-Sequenz

keine Aktivierung durch Opioide

Wirkung: zentral Hyperalgesie und spinal
Analgesie

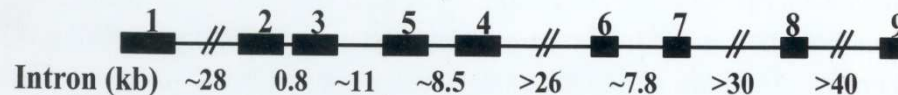


Opioide

Beispiel MOR 1 - Rezeptor

Rezeptorpolymorphismus

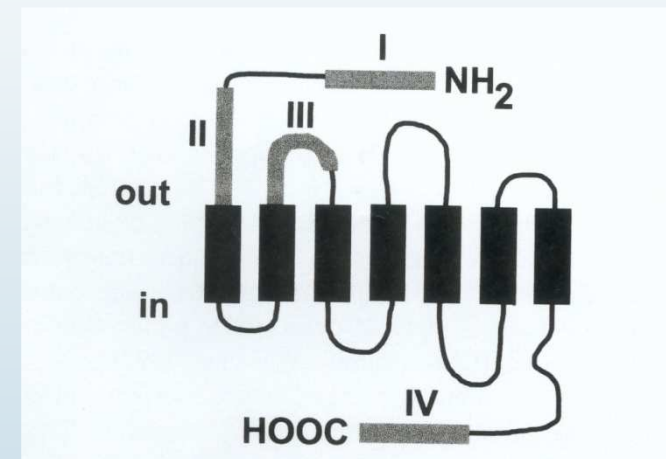
MOR 1 Gene Structure



Alternatively spliced variants

	Exon composition						
MOR 1	1	2	3	4			
MOR 1A	1	2	3				
MOR 1B	1	2	3	5			
MOR 1C	1	2	3	7	8	9	
MOR 1D	1	2	3	8	9		
MOR 1E	1	2	3	6	7	8	9

Fig. 2. Schematic of the MOR1 gene and splice variants.



Neben den Splice-Varianten sind noch unterschiedliche Wirkungen durch Single Nucleotid (SNPs) Variationen beschrieben



IASP®

PAIN® 146 (2009) 270–275

PAIN®

www.elsevier.com/locate/pain

Meta-analysis of the relevance of the *OPRM1* 118A>G genetic variant for pain treatment

Carmen Walter, Jörn Lötsch *

pharmazentrum frankfurt/ZAFES, Institute for Clinical Pharmacology, Goethe University, Theodor Stern Kai 7, D-60590 Frankfurt am Main, Germany

Article history:

Received 25 April 2009

Received in revised form 29 June 2009

Accepted 13 July 2009

Keywords:

Pharmacogenetics

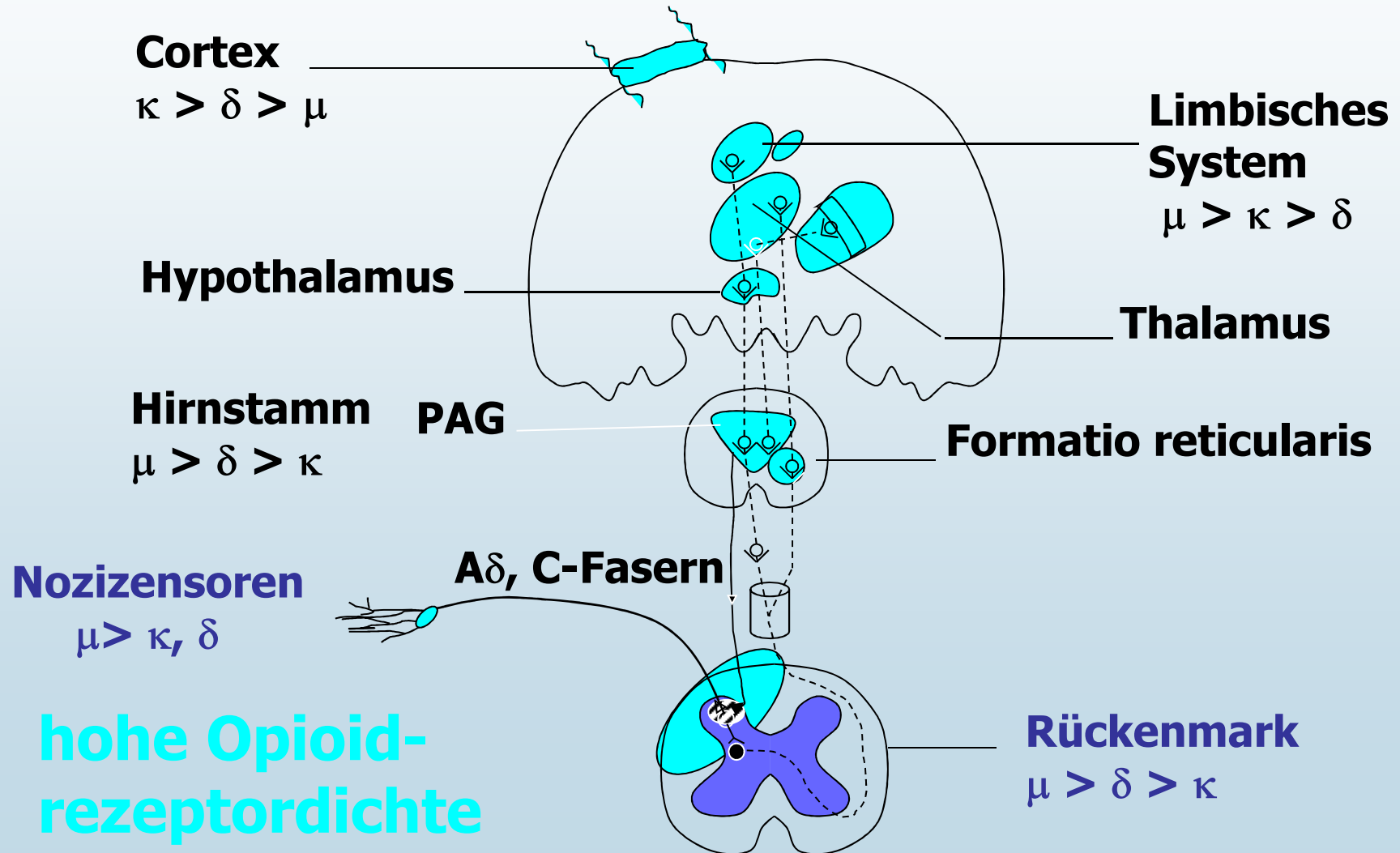
Opioid receptors

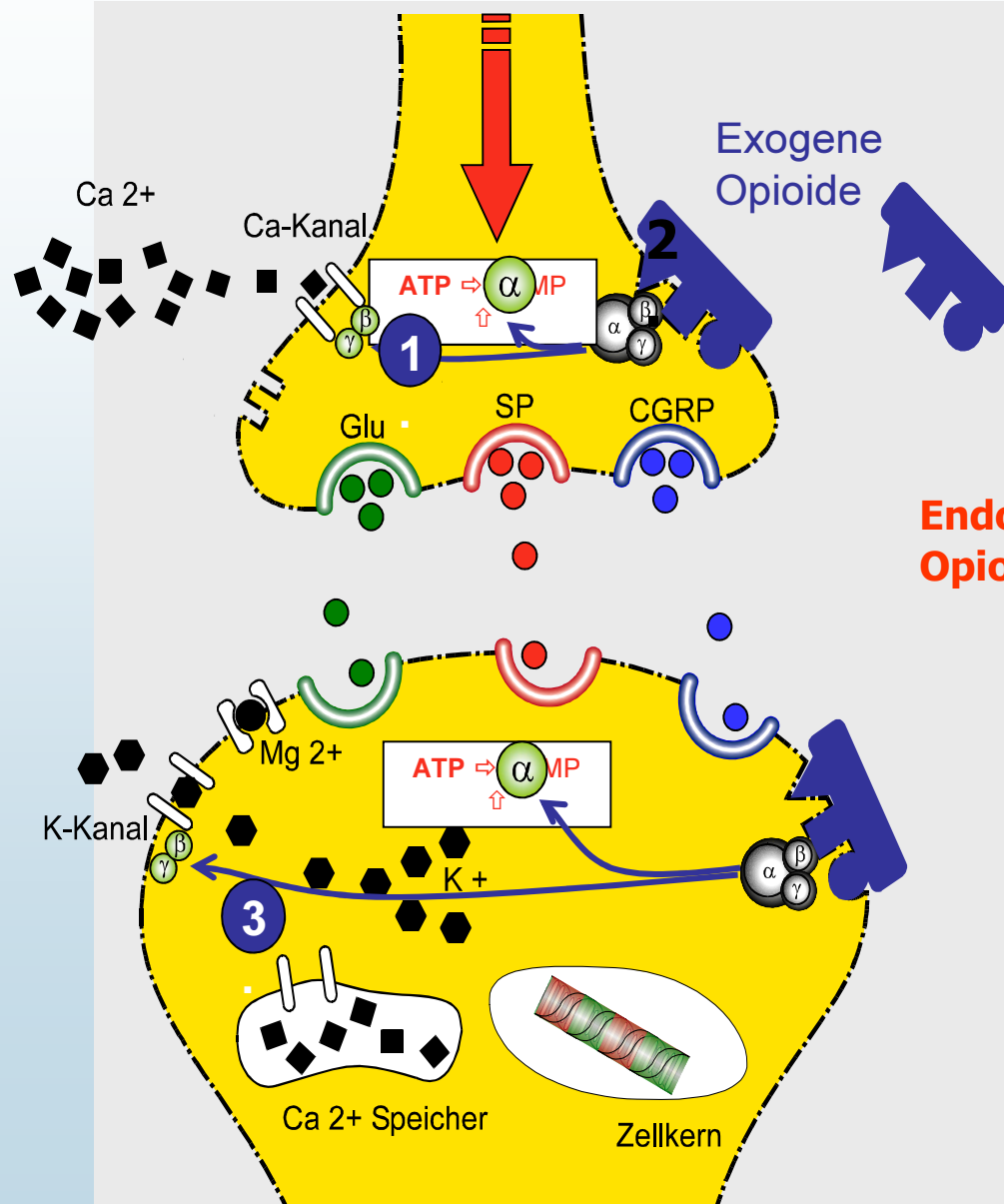
Meta-analysis

Regard of functional pharmacogenetic polymorphisms may further the success of pain therapy by adopting individualized approaches. The μ -opioid receptor gene (*OPRM1*) 118A>G polymorphism is a promising candidate for both opioid effects and pain because of both biological reasonability and apparent experimental and clinical evidence. We analyzed its importance for pain therapy using a meta-analytic approach to studies relating it to opioid pain therapy. Data from suitable studies selected from hits of a PubMed search for "OPRM1" were independently extracted by two authors. The meta-analysis included phenotypes by *OPRM1* genotype (opioid dosing, pain, and side effects), publication year, diagnostic status, proportion of male study participants, and whether genotype frequencies agreed with Hardy–Weinberg equilibrium. We found no consistent association between *OPRM1* 118A>G genotypes and most of the phenotypes in a heterogeneous set of eight clinical studies. Only weak evidence of an association with less nausea (effect size, Cohen's $d = -0.21$, $p = 0.037$) and of increased opioid dosage requirements ($d = 0.56$, $p = 0.018$) in homozygous carriers of the G allele was obtained. This indicates that despite initially promising results, available evidence of the clinical relevance of the *OPRM1* 118A>G polymorphism does not withhold a meta-analysis. This discourages basing personalized therapeutic concepts of pain therapy on *OPRM1* 118A>G genotyping at the present state of evidence.

© 2009 International Association for the Study of Pain. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

Opioidrezeptoren Lokalisation





Wirkung von Opioiden spinal

1) Hemmung des Ca-Einstroms

2) Hemmung der Adenylat-cyclase (cAMP↓)

3) Aktivierung des K-Ausstroms (Hyperpolarisation)

4) Enthemmung hemmender enkephalinerger Interneurone

Endogene Opioidpeptide

Opioidrezeptoren

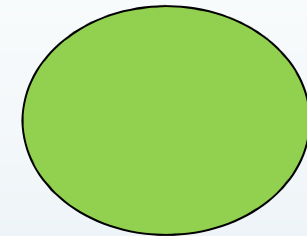
		μ (μ_1, μ_2)	Kappa (K_1, K_2, K_3)	Delta (δ_1, δ_2)
Liganden	agonistisch antagonistisch	Morphin, DAMGO Naloxon	Dynorphin, U69 593 Naloxon	Enkephalin, DPDPE Naloxon
Wirkung		μ_1 Analgesie supraspinal Euphorie	Analgesie spinal Sedierung	δ_1 Analgesie spinal Hormonsekretion
		μ_2 Bradykardie Spasmus Glatte Musk. Toleranz psychische Abhängigkeit Miosis Atemdepression Obstipation Hypothermie	Diurese	δ_2 Analgesie supraspinal Atemdepression

Opioidrezeptoren

		(σ)	ϵ	ORL-1
Liganden	agonistisch	SKF 10047	Endorphin	Nociceptin/ Orphanin FQ
Wirkung			Analgesie supraspinal	Analgesie spinal
		Dysphorie Tachykardie Halluzinationen Mydriasis Atemstimulation Exzitation Hyperthermie	Schmerzverarbeitung	Hyperalgesie supraspinal Allodynie

Was sind keine zentralen Opioidwirkungen

- 1) Analgesie
- 2) Sedierung
- 3) Bronchokonstriktion
- 4) Atemdepressive und antitussive Wirkung
- 5) Obstipation
- 6) Pyloruskonstriktion



Welche sind keine zentralen Opioidwirkungen?

1) Analgesie		16%
2) Sedierung		16%
3) Bronchokonstriktion		16%
4) Atemdepressive und antitussive Wirkung		16%
5) Obstipation		16%
6) Pyloruskonstriktion		16%



Zentrale Wirkungen

- **Analgesie**
- **Sedierung**
- **Atemdepressive und antitussive Wirkung**
- **Nausea und Emesis**
- **Euphorie (μ) / Dysphorie (κ)**
- **Blutdrucksenkung und Bradykardie**
- **Antidiuretischer Effekt**
- **Miosis**
- **Toleranz / Abhängigkeit**
- **Senkt LH (luteinisiertes Hormon)**

Periphere Wirkungen

- **Hemmung entzündungsbedingter Schmerzen**
- **Pyloruskonstriktion**
- **Verminderung der Magen/Darmmotilität**
- **Spasmus des Sphinkter Oddi**
- **Spastische Obstipation**
- **Spasmus der Ureteren und des Harnblasensphinkters**
- **Bronchokonstriktion**
- **Histaminfreisetzung – Juckreiz, Urtikaria, Hautrötung**
- **Muskelrigidität**

Endokrinologie und Opioide

- **LH: erniedrigt** → **Libidoverlust, Potenzstörungen, Menstrualbeschwerden (in bis zu 80% der Fälle)**
- **Cortisol/ACTH: erniedrigt, v.a. bei Morphin**
→ **intrathekal-zirkadiane Rhythmik nimmt ab**
- **Prolaktin: steigt nach ca 10 Tagen**
- **Vasopressin/ADH: steigt** → **Ödembildung nimmt zu**
renale prox. Tubuläre Wirkung Na Rückresorption, K Verlust
- **Insulin/Glucagon: verzögerte Antwort**
→ **Hyperglykämie möglich**
- **NA/Adrenalin: Nalbuphin steigert stark, Morphin etwas weniger**

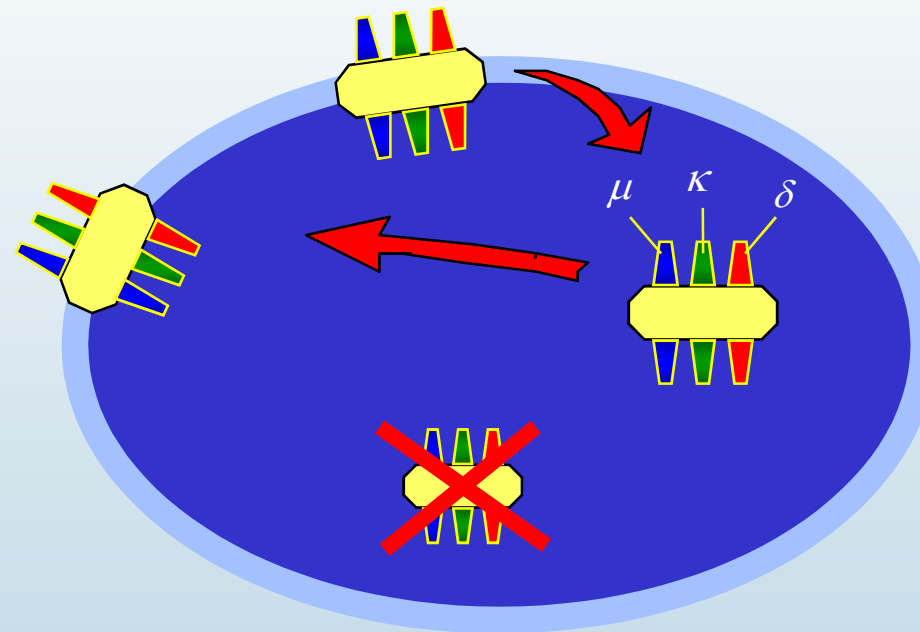
Die traditionellen starken Opioide haben häufige und teilweise schwerwiegende Nebenwirkungen

Risiko	Häufigkeit	Beschreibung / Information
Atemdepression/Überdosierung	< 1%/Jahr	Wird vom Patienten nicht bemerkt, potenziell letal
Atemstörung während Schlaf	25%	Verstärkung einer Schlaf-Apnoe
Becken-/Hüftfraktur durch Sturz	1-2%/Jahr	
Obstipation	30-40%	
Ileus	< 1%/Jahr	Durch starke Obstipation
Hypogonadismus, Impotenz, Infertilität, Osteoporose	25-75%	Opioide hemmen die Hypophyse, Osteoporose erhöht Frakturrisiko
Sedierung	15%	Schwierigkeiten beim Denken und Fahren
Schlafstörungen	25%	
Hyperalgesie	?	Verstärkung der Schmerzen
Depression, Angst, Apathie	30-40%	Interesse- und Aktivitätsverlust
Mundtrockenheit	25%	Kann zu Zahnerkrankungen führen
Abhängigkeit, Missbrauch	5-30%	

Baldini, Angee; Korff, Michael von; Lin, Elizabeth H. B. (2012): A Review of Potential Adverse Effects of Long-Term Opioid Therapy: A Practitioner's Guide. In: Prim Care Companion CNS Disord 14 (3).

Rezeptorinternalisation

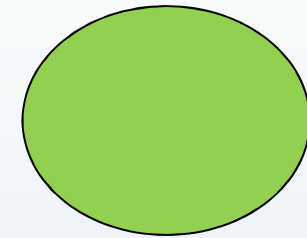
Abbau oder „Erneuerung“



Naloxone and und unexpectedly buprenorphine were found to cause an increase of surface μ -opioid receptors

Welche Opioide zählen zu den starken Opioiden

- 1) Morphin
- 2) Codein
- 3) Oxycodon
- 4) Buprenorphin
- 5) Tramadol
- 6) Hydromorphon



Welche Opioide zählen zu den starken Opioiden?

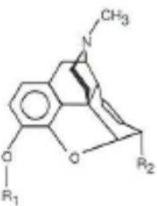
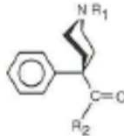

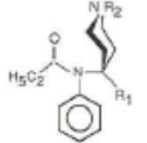


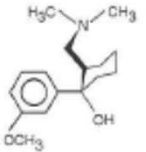
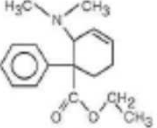
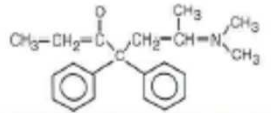
1) Morphin		16%
2) Codein		16%
3) Oxycodon		16%
4) Buprenorphin		16%
5) Tramadol		16%
6) Hydromorphon		16%



Opioide

Klassifikation

	Agonist	Agonist / Antagonist
schwach	<p>Tramadol</p> <p>Dextropropoxyphen</p> <p>Dihydrocodein</p>	<p>Pentazocin</p> <p>Nalbuphin</p> <p>Tilidin - Naloxon</p>
stark	<p>Morphin</p> <p>Fentanyl</p> <p>Hydromorphon</p> <p>Oxycodon</p> <p>Methadon</p>	<p>Buprenorphin</p>

Freiname	Strukturformel	R ₁	R ₂
Morphin		R ₁	R ₂
Hydromorphan		- H	- OH
Codein		- H	= O
Dihydrocodein		Doppelbindung an C ₇ -C ₈ hydriert	
Diamorphan		- CH ₃	- OH
		Doppelbindung an C ₇ -C ₈ hydriert	
		$\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
Pethidin		R ₁	R ₂
		- CH ₃	
Fentanyl		R ₁	R ₂
Sufentanil		- H	- CH ₂ - CH ₂ - 
		- CH ₂ - O - CH ₃	- CH ₂ - CH ₂ - 
Tramal			
Tilidin → Nortilidin (aktiver Metabolit)			
Levomethadon			

Opioide

Allgemeine Anwendungsregeln

Keine Kombination verschiedener Opioide

- **kein schwacher Agonist + starker Agonist**
z.B. Tramadol + Morphin
- **kein starker Agonist + starker Agonist**
z.B. Piritramd + Morphin
- **kein Agonist/Antagonist + Agonist**
z.B. Pentazocin + Morphin
z.B. Buprenorphin + Morphin (**falsch**)

Schwach wirksame Opioide

Tramadol

- **Wirkmechanismus:**
 - Opioidrezeptor - Agonist
Beeinflussung von Schmerzhemmsystemen (NA, 5-HT)
- **Kinetik:**
 - Bioverfügbarkeit 70%
WD: 4 - 6 Std., 8 Std. (retard)
- **max. Tagesdosis:**
 - 600 mg
- **Nebenwirkungen:**
 - Übelkeit, Schwindel, Schwitzen
Obstipation ↓, Atemdepression ↓
- **Kommentar:**
 - intravenöse Bolusgaben vermeiden
(als KI oder kontinuierlich geben!)

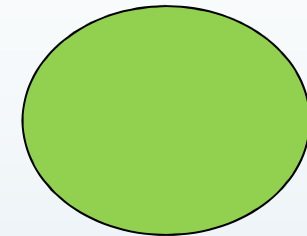
Tramadol

Opioidrezeptoraffinität und Monoaminwiederaufnahmehemmung (KI pM/I)

Substanz	μ	NE	5-HT
[±] – Tramadol	2.1	0.78	0.99
[+] – Tramadol	24.8	2.51	0.53
[-] – Tramadol	1.3	0.43	2.35
[+] – M1	0.01	1.52	5.18
Morphin	0.00034	-	-
Imipramin	3.7	0.0066	0.0021

Welche Wirkung trifft nicht auf das Tramadol zu?

- **hohe respiratorische Sicherheit**
- **starke Obstipation**
- **dualer Wirkmechanismus**
- **kann Krampfschwelle bei Kindern senken**



Welche Wirkung trifft nicht auf Tramadol zu?

- | | | |
|---|--------------------------|-----|
| 1) hohe respiratorische Sicherheit | <input type="checkbox"/> | 25% |
| 2) starke Obstipation | <input type="checkbox"/> | 25% |
| 3) dualer Wirkmechanismus | <input type="checkbox"/> | 25% |
| 4) kann Krampfschwelle bei Kindern senken | <input type="checkbox"/> | 25% |



Schmerztherapie

Opioide - Tramadol

- **hohe respiratorische Sicherheit**
- **geringe Obstipation**
- **verschiedene Applikationsformen**
- **gute Studienlage**
- **dualer Wirkmechanismus**
- **positiver „immune response“**

Schwach wirksame Opioide

Dihydrocodein (Codidol®)

- **Wirkmechanismus:** - Opioidrezeptor - Agonist
- **Kinetik:** - Bioverfügbarkeit 20%
WD 8- 12 Std. (Retardpräparat)
- **max. Tagesdosis:** 240 mg
- **rel. MÄ:** 1 : 8
- **Dosis:** 2 x täglich 1 Retardtablette
(60 / 90 / 120 mg)
- **NW:** v.a Obstipation, Übelkeit
- **Kommentar:** - 10% wird zu Morphin metabolisiert
- antitussiv
in der Mitte brechbar

Grundlagen der Schmerztherapie

Umstellung von WHO-Stufe II auf III

- **Ermittlung der Äquipotenzdosierung**
 - 600 mg Tramadol oral \cong 400 mg Tramadol i.v.**
 - 400 mg Tramadol i.v. \cong 40 mg Morphin i.v.**
 - 40 mg Morphin i.v. \cong 120 mg Morphin oral**
- **Reduktion der errechneten Dosis um 30 - 50 %**
- **Bereitstellung eines schnell wirksamen Opioids zur Bedarfsmedikation**

Stark wirksame Opioide

Morphin

- **Wirkmechanismus:** - Opioidrezeptor - Agonist
- **Kinetik:** - Bioverfügbarkeit nur ca. 30% bei oraler Einnahme
WD: 4 Std. Retardtablette: 8 - 12 Std.

Besonderheiten: Umwandlung in
M-6-Glucuronid (analg. wirksam)
M-3-Glucuronid
- **max. Tagesdosis:** keine
- **Nebenwirkungen:** Obstipation, Sedierung, Übelkeit, Erbrechen, Atemdepression, Schwindel, Pruritus, Harnverhalt
- **Kommentar:** - für PEG-Patienten: Morphin "Granulat" oder Suspension
bei Dauertherapie: Obstipationsprophylaxe
bei Niereninsuffizienz: Gefahr der M-6- Glucuronidkumulation!

Stark wirksame Opioide

Piritramid (Dipidolor®)

- **Wirkmechanismus:** - Opioidrezeptor - Agonist
- **Kinetik:** - WD 4 - 6 Std.
- **Galenik** - nur in Ausnahmefällen erhältlich
(1 Amp.= 15 mg)
- **max. Tagesdosis:** keine
- **Nebenwirkungen:** Sedation, Schwindel. Übelkeit,
Erbrechen, Obstipation, Atem-
depression, Pruritus, Harnverhalt
- **Kommentar:** im Vergleich zu Morphin:
 - Histaminausschüttung ↓
 - Sedation ↑fehlender "Morphinmythos"

Stark wirksame Opioide

Pethidin (Dolantin®)

- **Wirkmechanismus:** - Opioidrezeptor - Agonist
- **Kinetik:** - orale Bioverfügbarkeit 40 - 50%
WD: 3-4 Std. rascher Wirkungseintritt
- **max. Tagesdosis:** keine
- **Nebenwirkungen:** - wie Morphin
geringe Beeinflussung des Sphincter Oddi
weniger Miosis
- **Kommentar:** - tox. Metabolit Norpethidin (ZNS-Krämpfe)
Cave: Nierenfkt. ↓ (Leberfkt. ↓)
Kumulationsgefahr (HWZ 15 - 20 Std.)
atropinähnliche Molekularstruktur
lokanästh. Wirkkomponente bei rückenmarksnaher
Applikation
- **Dosierung:** 4 - 6 x 50 - 100 mg

Medikamentöse Schmerztherapie

Opioide – Oxycodon (Oxycontin/Oxynorm)

- **Mechanismus:** Opioidrezeptor – Agonist
- **Kinetik:**
 - Bioverfügbarkeit : 60-90%
 - WD: 8 - 12 Std.
 - duale Freisetzungskinetik
(initial: HWZ: 0.6 h, dann 6.9 h)
 - rascher Wirkeintritt
- **max. TD:** keine
- **UAW:**
 - wie Morphin
 - geringere Inzidenz von
zentralen NW ? (z.B. Halluzinationen)

Oxycodon Naloxon Kombination (Targin)

Oxycodon 5 / 10/20/40 mg
Naloxon 2,5/ 5/ 10/20 mg

Ziel: Geringere Obstipation durch Naloxonzusatz

Ungelöstes Problem: höhere Dosierungen-
Empfohlene Maximaldosis: 160/80mg
bei höheren Dosierungen: normales Oxycodon

Pat. mit Leberfunktionsstörungen: keine Ergebnisse

Pat. mit Nierenfunktionsstörungen: vorsichtig dosieren

Medikamentöse Schmerztherapie

Opioide – Hydromorphon (Hydal)

- **Mechanismus:** Opioidrezeptor - Agonist
- **Kinetik:** Bioverfügbarkeit 30% - 50%
WD: Retardtablette: 8 - 12 Std.
nicht ret. Kps. 1,3/ 2,6 mg
- **max. TD:** keine
- **UAW:** wie Morphin, geringere Inzidenz von gastrointestinalen NW
- **Kommentar:** keine klinisch relevanten Metabolite

- Tapentadol ist seit 2012 zugelassen
 - Zur Behandlung starker chronischer Schmerzen bei Erwachsenen, die nur mit Opioidanalgetika angemessen behandelt werden können
- Seit 01. Oktober 2010 in Deutschland verfügbar
- Tapentadol untersteht der BTM-VV
- Tapentadol-Formulierung:
 - Retardierte Filmtabletten
 - Einnahme: 2x täglich (bis 500mg/Tag)
 - Wirkstärken 50-100-150-200-250 mg

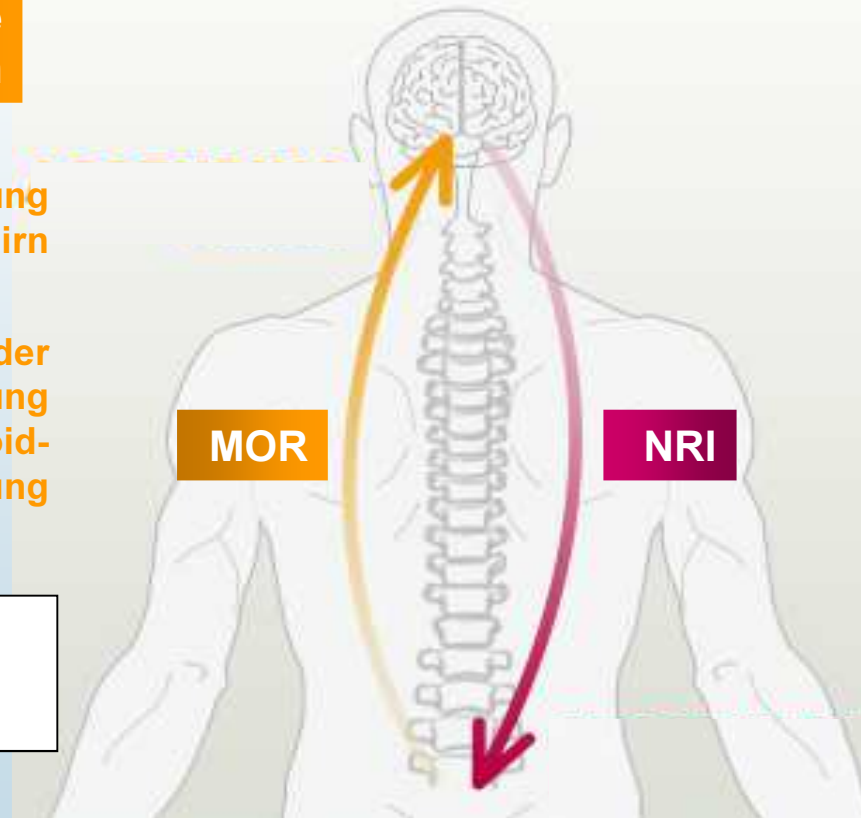
Tapentadol: MOR-NRI

Aszendierende Schmerzbahnen

Schmerzweiterleitung
zum Gehirn

→ Hemmung der
Schmerzweiterleitung
über μ -Opioid-
Rezeptoraktivierung

Tapentadol =
 μ -Opioid-Rezeptor-
Agonist



Deszendierende Schmerzbahnen

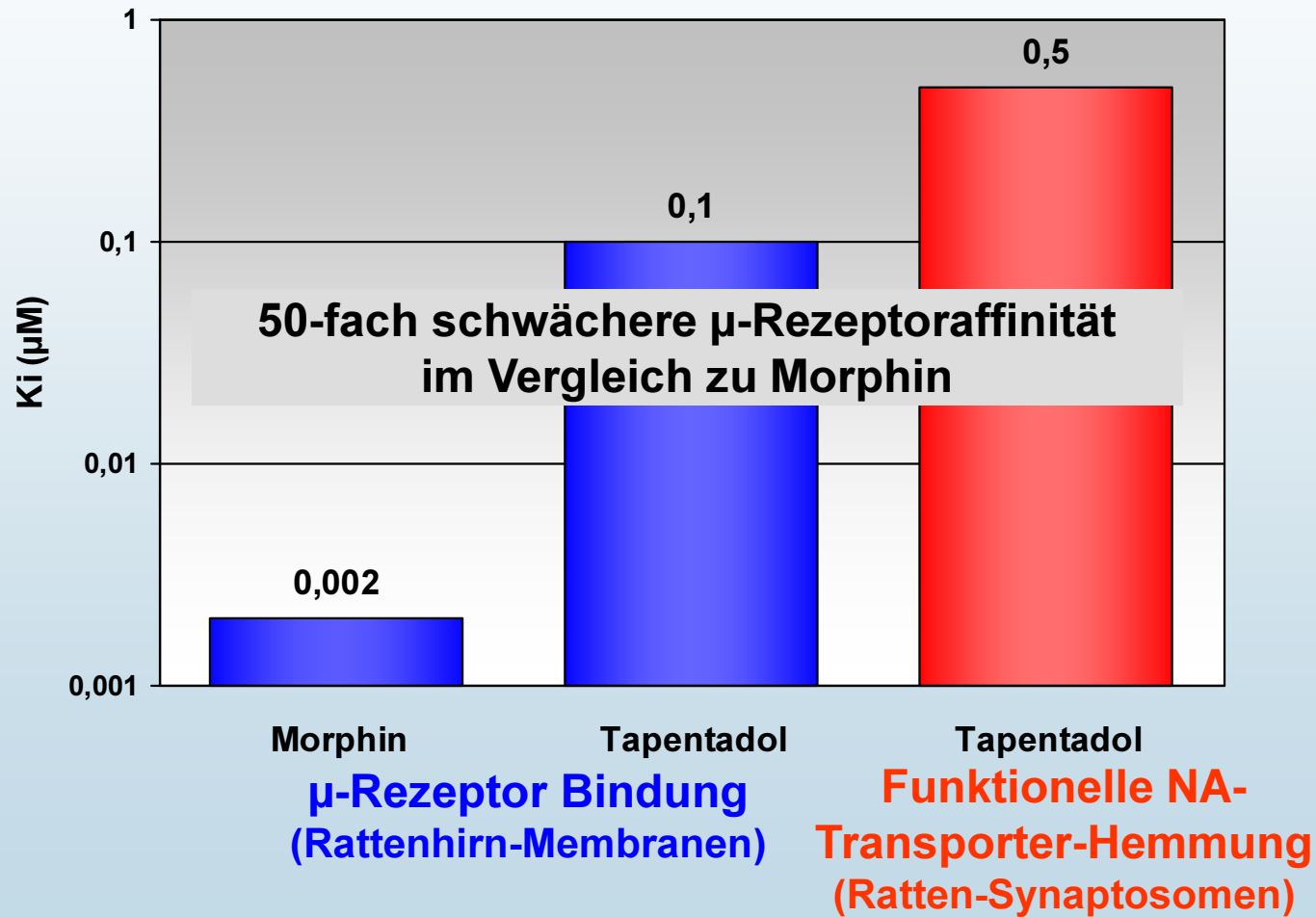
endogene Hemmung der
Schmerzweiterleitung
(deszendierende Regulation)

→ über Aktivierung des α 2-
Rezeptors durch
Noradrenalinfreisetzung

Tapentadol =
Noradrenalin-Wieder-
aufnahmehemmer

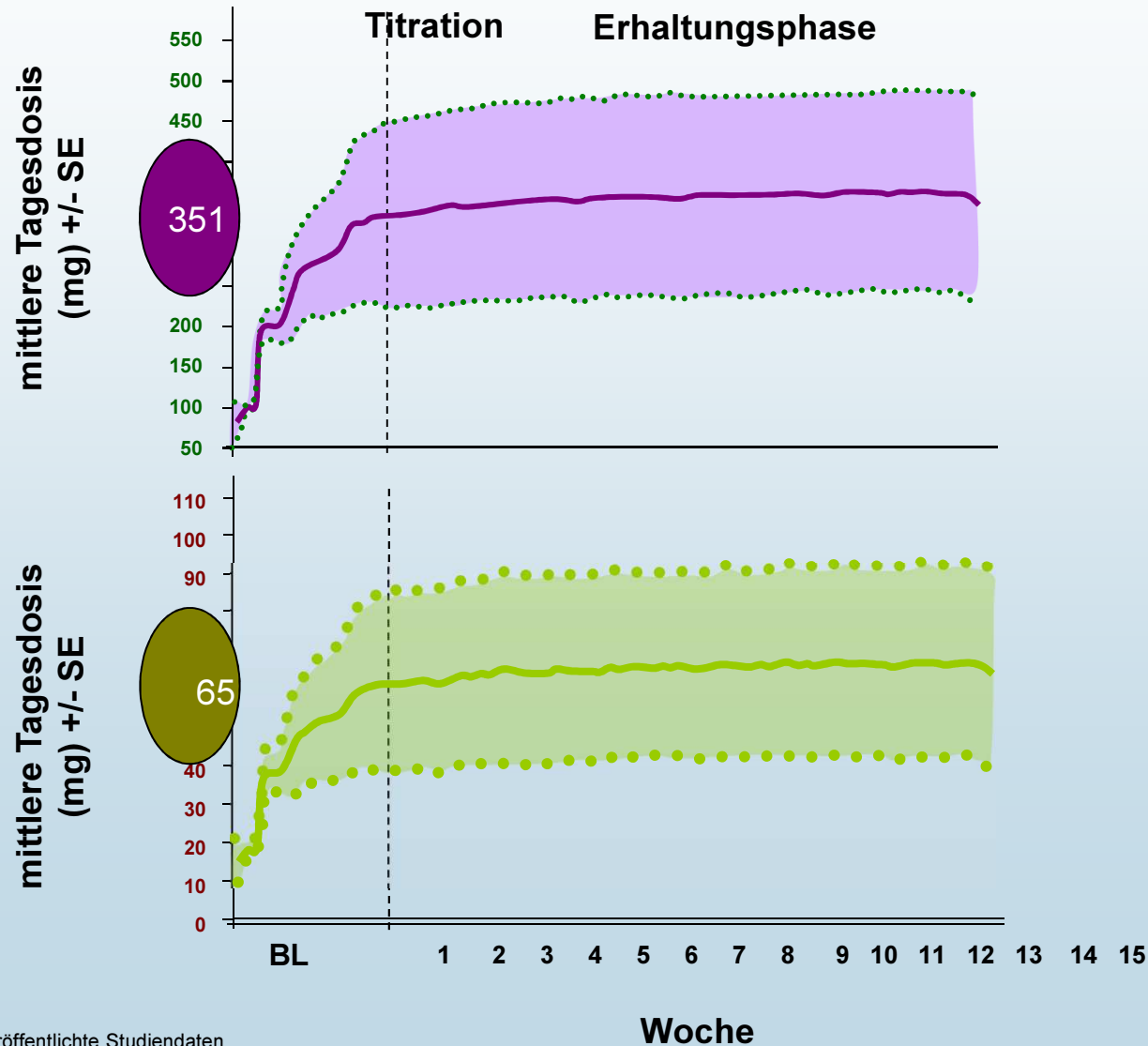
Wirkmechanismus (in vitro)

μ -Rezeptor-Agonismus und Noradrenalin Reuptake Hemmung



Metaanalyse

Mittlere Tagesdosen über 15 Wochen



Tapentadol

Dosisverhältnis

Tap : Oxy

~ 5 : 1

Oxycodone

Nalbuphin (Nubain)

Kappa-Agonist, μ -Antagonist

- **Dosis:** 0,15 - 0,30 mg / kg KG (10 - 20 mg)
- **Wirkbeginn:** 2 - 3 min (10)
- **Mittlere Wirkdauer :** 3 - 5 Std
- **Ceiling Effekt**
- **Inaktive Metaboliten**
- **Aquipotenz :** Mo/Nubain = 1 : 2
- **Indikation:** präklinische u. postop. Schmerztherapie (Kinder)

Transdermale therapeutische Systeme (TTS) im Vergleich



Buprenorphin (Transtec®)



Fentanyl (Durogesic®)

hautfarben, gut sichtbar

transparent

35, 52.5, 70 µg **W 96h**

Abgaberate

12, 25, 50, 75, 100 µg **W 72h**

Bupr.ratiopharm 5,10,20 **W 7 Tage**
0. Ordnung

Freisetzungskinetik

1. Ordnung

20, 30, 40 mg

Beladung

2.1, 4.2, 8.4, 12.6, 16.8 mg

Temgesic® s.l. 0,2 mg
Temgesic® forte 0.4 mg

Bedarfsmedikation

Actiq® 200-1600 µg

oder anderes schnellfreisetzendes Opioid

Relative Potenzen von OTFC, Startdosen verglichen mit anderen Opioiden

Opioid (Administrationsform)	Dosis	Dosis	Dosis
OTFC	200 µg	400 µg	
Morphin (IV)	2-4 mg	4-8 mg	10 – 20 : 1
Morphin (oral)	6-12 mg	12-24 mg	30 – 60 : 1
Oxycodon (oral)	4-8 mg	8-16 mg	20 – 40 : 1
Hydromorphon (oral)	1,5-3 mg	3-6 mg	

G.M. Aronoff, M.J. Brennan, D.D. Pritchard, B. Ginsberg;
Evidence-Based Oral Transmucosal Fentanyl Citrate (OTFC®) Dosing Guidelines

Pharmacokinetics Parameters* in Adult Subjects Receiving FBT or ACTIQ (OTFC)

Pharmacokinetic Parameter (mean)	<i>FBT</i> 400 mcg	ACTIQ (OTFC) 400 mg (adjusted dose) [‡]
Absolute bioavailability	65% ± 20%	47% ± 10.5%
Fraction absorbed transmucosally	48% ± 31.8%	22% ± 17.3%
T _{max} (min) [†]	46.8 (20–240)	90.8 (35–240)
C _{max} (ng/mL)	1.02 ± 0.42	0.63 ± 0.21
AUC _{0-tmax} (ng/mL)	0.40 ± 0.18	0.14 ± 0.05
AUC _{0-inf} (ng/mL)	6.48 ± 2.98	4.79 ± 1.96

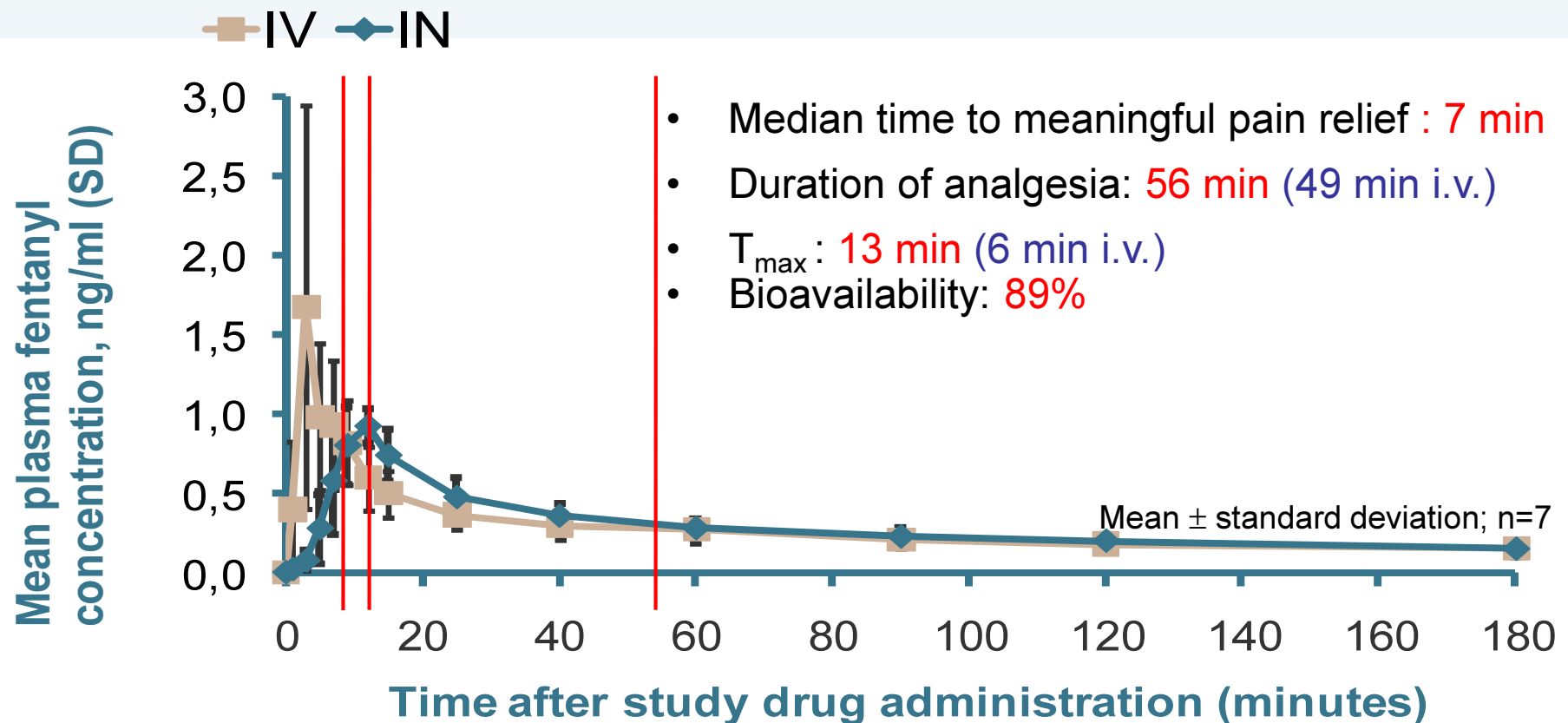
*Based on venous blood samples

†Data for T_{max} presented as median (range)

‡ACTIQ (OTFC) data were dose adjusted (800 mcg to 400 mcg)

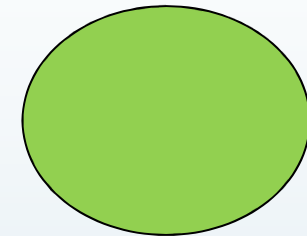
Intranasal and IV Fentanyl: Pharmacokinetics

Plasma concentration–time curve: 100 µg intranasal and intravenous fentanyl

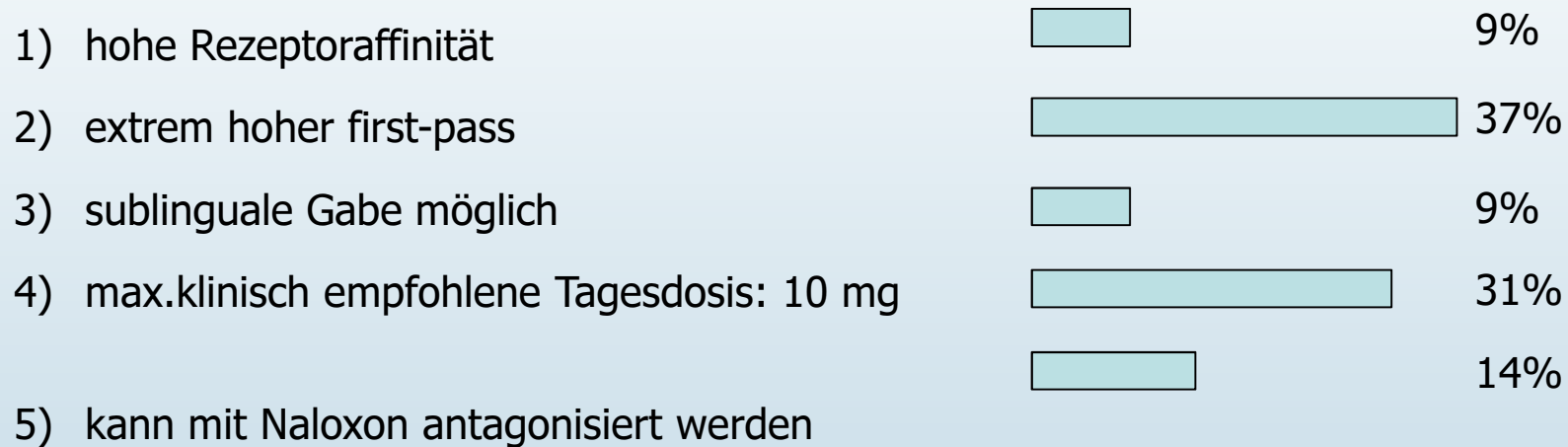


Welche Aussage trifft nicht auf das Buprenorphin zu?

- hohe Rezeptoraffinität
- extrem hoher first-pass
- sublinguale Gabe möglich
- max.Tagesdosis: 10 mg
- kann mit Naloxon antagonisiert werden



Welche Aussage trifft nicht auf das Buprenorphin zu?

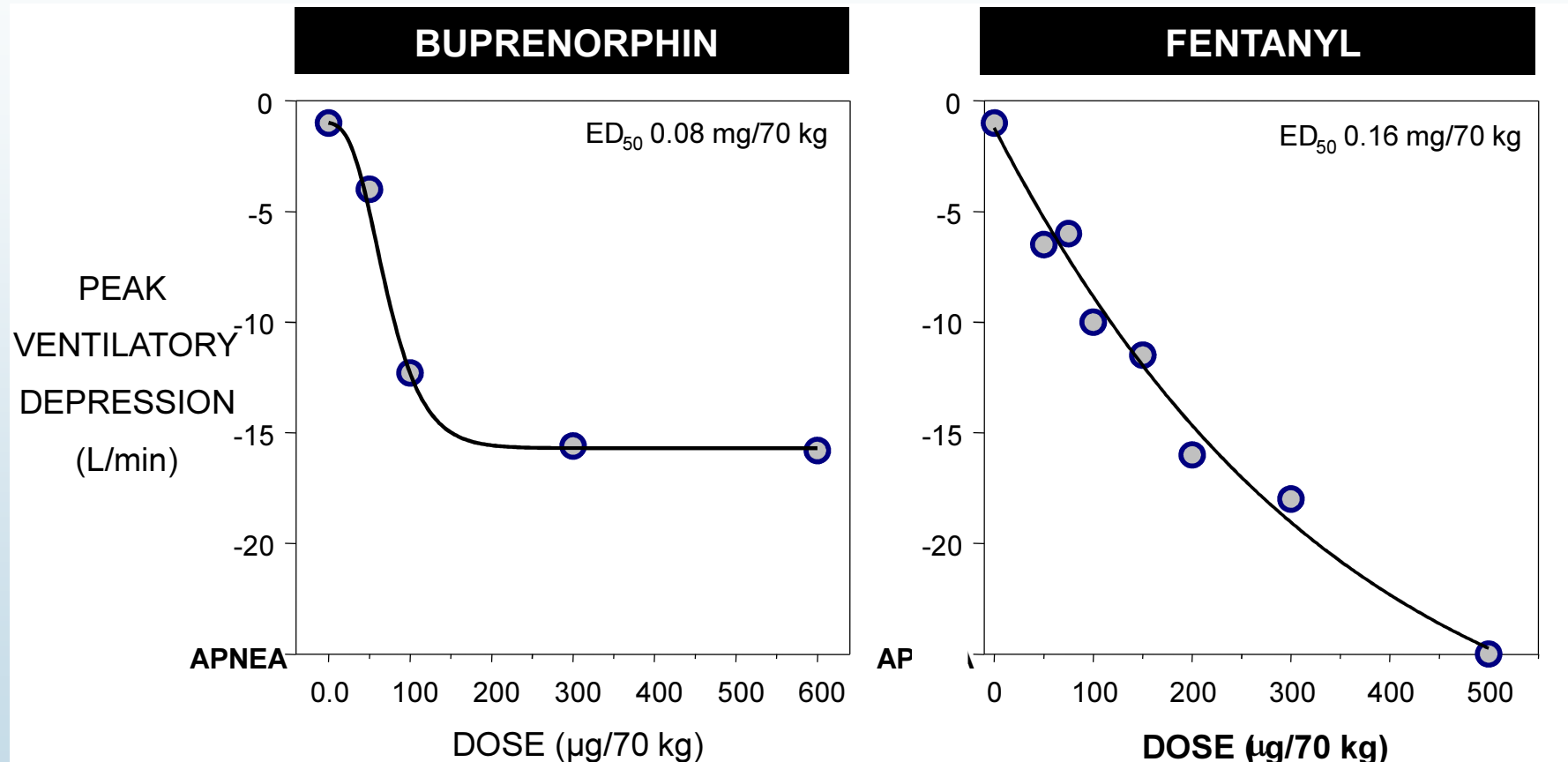


Medikamentöse Schmerztherapie

Buprenorphin

- Wirkung** Partialagonist μ Rezeptor Kappa Antagonist, hohe Rezeptoraffinität
- Kinetik** Extrem hoher first-pass
Bei sublingualer Gabe 50% bioverfügbar
WD: 6-8 Std.
- NW** Opioidtypisch
Obstipation, Tonisierung des Sphinkter Oddi
geringer ausgeprägt
- Kommentar** Ceilingeffekt ????
keine klinisch relevanten Metabolite
geringe Gefahr der Atemdepression

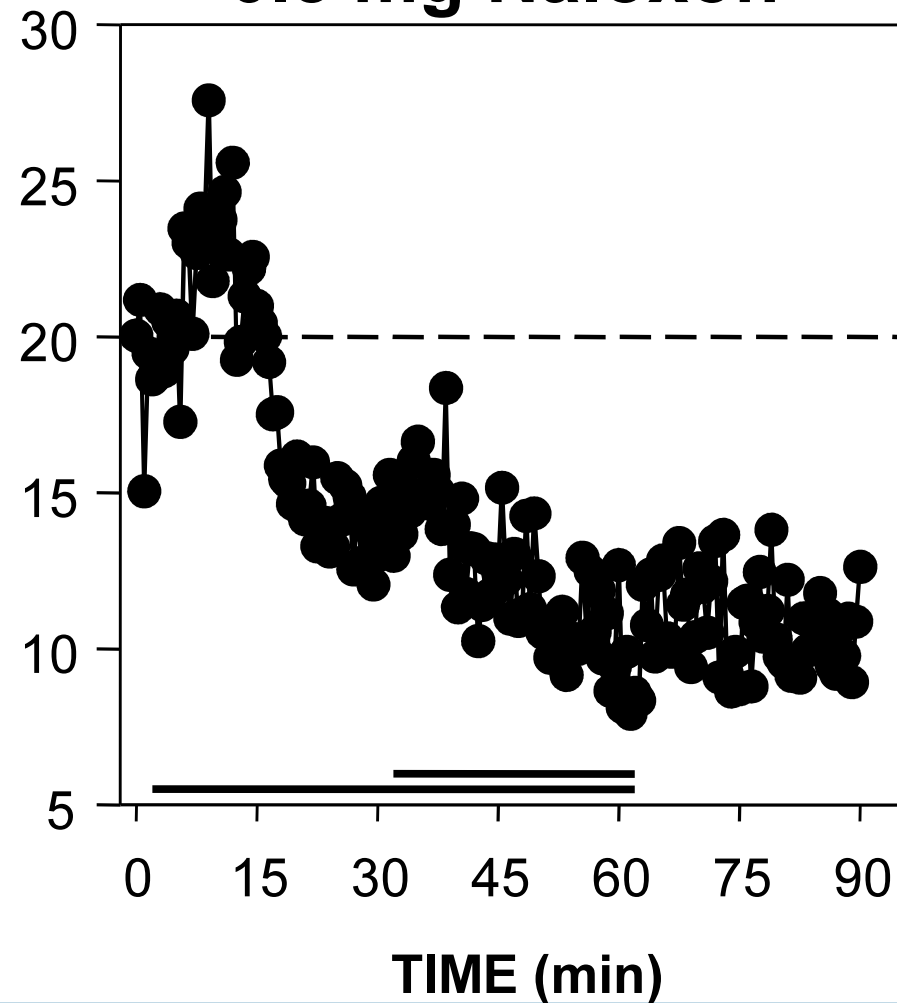
Sicherheitsaspekte: Respiratorische Funktion



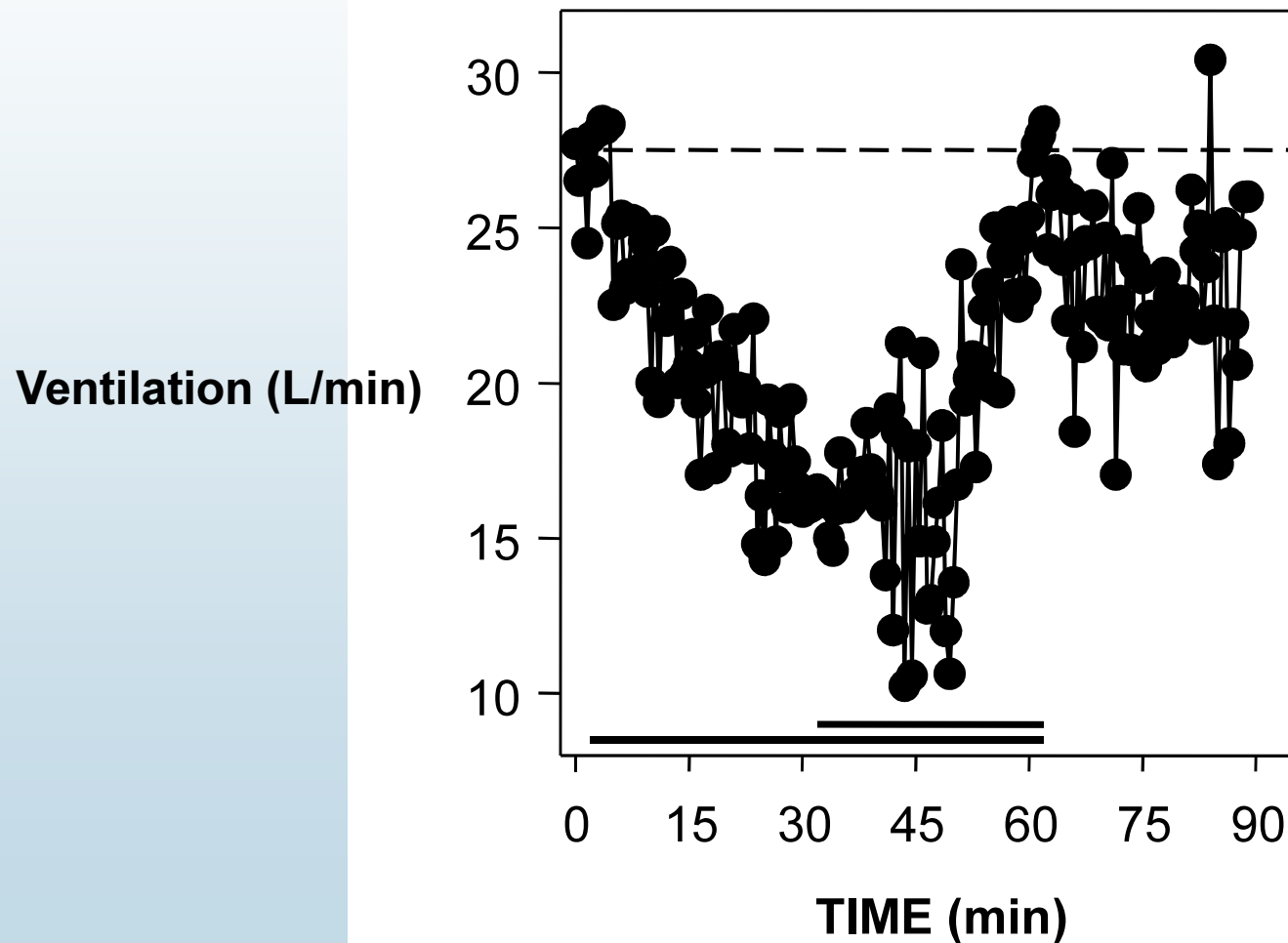
Buprenorphin besitzt eine vorteilhafte respiratorische Pharmakodynamik verglichen mit anderen wirkstarken Opioiden wie z.B. Fentanyl.

Ventilation (L/min)

0.5 mg Naloxon



2 mg Naloxon



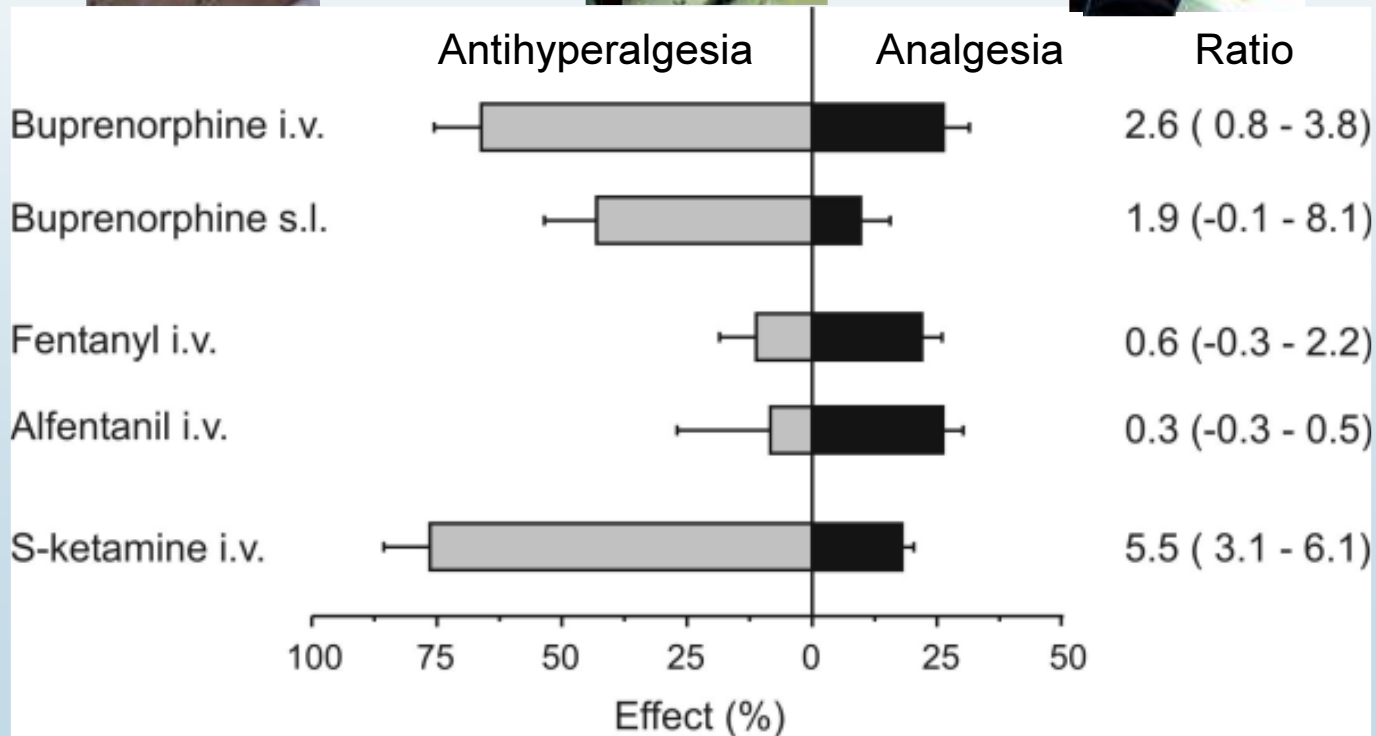
Atemdepression unter Bup durch Naloxon antagonisierbar

- **Untersucht wurde der Einfluß von Naloxon-
infusionen auf Buprenorphin-induzierte
Atemdepression**
- **Bei 4 Personen, denen 0.5 und 2.0 mg Naloxon
verabreicht wurde.**
- **Die unterbrochene Linie zeigt die Atmung vor Gabe
von Bup. Die durchgezogenen Linien geben die
Dauer der Infusion von Bup (2–62 min) und Naloxon
an (32–62 min).**

Analgetische und antihyperalgetische Effekte von Buprenorphin



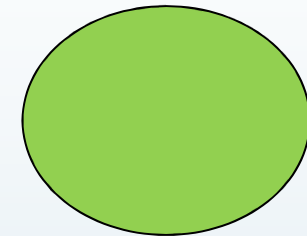
Electric Pain model



FAZIT





- Buprenorphin ist ein **potentes Analgetikum** mit einem **begrenzten atemdepressiven Effekt**.
- Im Vergleich zu anderen wirkstarken Opioiden wie z. B. Fentanyl weist Buprenorphin eine **vorteilhafte respiratorische Pharmakodynamik** auf (begrenzter Einfluss auf die Atmung).
- Die **Antagonisierung der Beeinflussung von Buprenorphin auf die Atmung ist relativ einfach**, wenn eine ausreichende Menge an Naloxon (evtl. kontinuierlich) verabreicht wird.

Wirkung (Äquipotenz von Opioiden) -welche Aussage ist richtig?



- 1) Verhältnis von Morphin zu Hydromorphon ist 2:1
- 2) Verhältnis von Morphin zu Oxycodon (oral) ist 2:1
- 3) Verhältnis von Fentanyl zu Buprenorphin(transdermal) ist 2:1
- 4) Verhältnis von Morphin zu Tramadol ist 2:1

Wirkung (Äquipotenz von Opioiden) -welche Aussage ist richtig??

1) Verhältnis von Morphin zu Hydromorphon i.v. ist 2:1		14%
2) Verhältnis von Morphin zu Oxycodon (oral) ist 2:1		54%
3) Verhältnis von Fentanyl(transdermal) zu Buprenorphin(transdermal) ist 2:1		21%
4) Verhältnis von Morphin zu Tramadol oral ist 2:1		11%





Aktuelles aus der Opioidforschung

REPORT

A nontoxic pain killer designed by modeling of pathological receptor conformations

V. Spahn^{1,†}, G. Del Vecchio^{1,†}, D. Labuz¹, A. Rodriguez-Gaztelumendi¹, N. Massaly^{1,*}, J. Temp¹, V. Durmaz², P. Sabri², M. Reidelbach², H. Machelska¹, M. Weber^{2,‡}, C. Stein^{1,‡,§}



C. Stein, Berlin

NFEPP-A pain killer without side effects

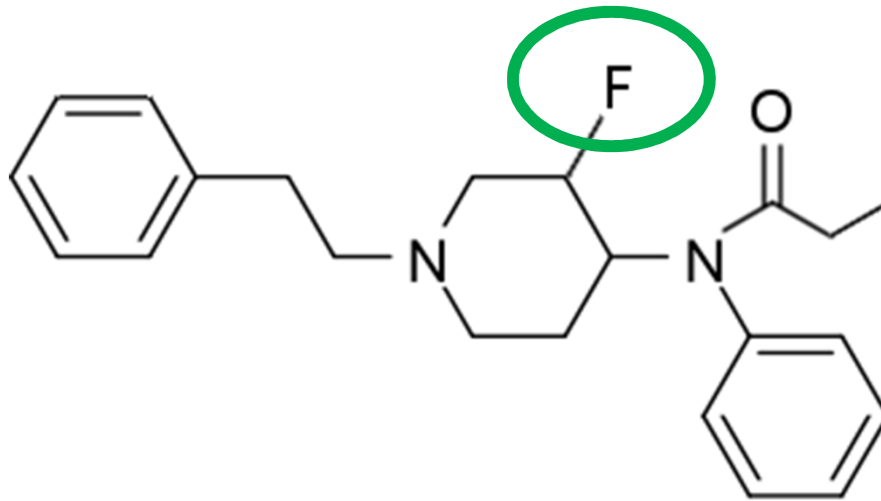
Spa... ist that,
unlik... ptors in
such... pain, the
new drug exerted strong pain relief essentially without the
side effects of standard opioids.

Ein starkes Opioid welches nur im entzündeten Gewebe wirkt

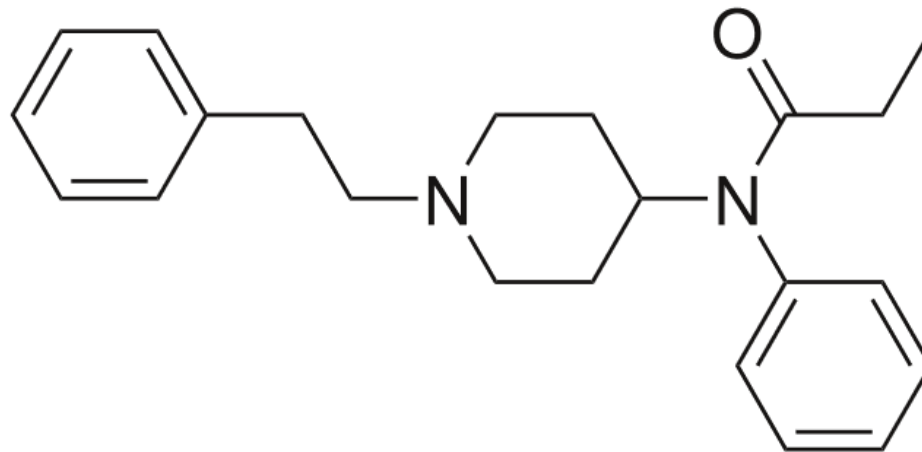
NFEPP: N-(3-fluoro-1-phenethylpiperidin-4-yl)-N-phenylpropionamide,

NFEPP mit einem Pk_a unter 6 liegt nur im sauren Gewebe in protonierter Form vor

Fentanyl und NFEPP



■ NFEPP PKA 5.4
N-(3-fluoro-1-phenethyl-
piperidin-4-yl)-
N-phenylpropionamide,

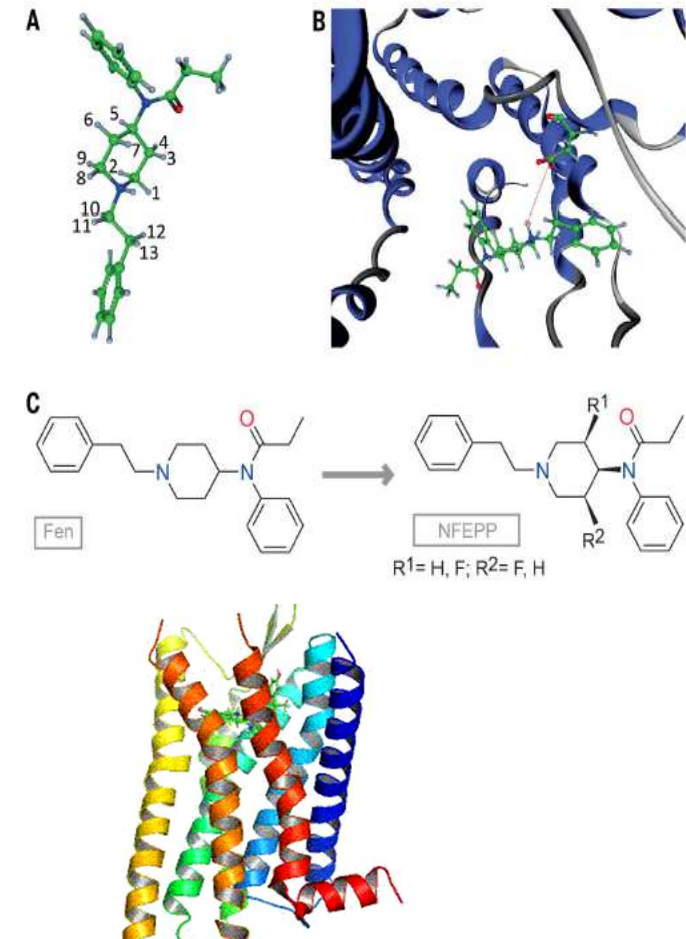


■ Fentanyl PKA > 8
N-(1-Phenethyl-4-
piperidyl)propionanilid

NFEPP ein neues fluoriniertes Fentanyl

Prinzip

- Im Entzündungsgebiet werden periphere Opioidrez. exprimiert
- **Fentanyl** liegt im normalen Gewebe und im entzündeten Gewebe in protonierter Form vor ($Pka > 8$) und bindet (wirkt) jeweils am Opioidrezeptor
- Bei NFEPP wurden die H Ionen durch Fluor Ionen ersetzt. Folge: Säure-Dissoziationskonstante PKa liegt nun unter 6, die Substanz liegt **nur noch im sauren Gewebe in protonierter Form** vor und **Interagiert nur im sauren Milieu mit dem OR**
- Schmerzreduktion damit nur bei Entzündungsschmerzen (Gewebe mit niedrigem PH)



Pregabalin: Berichte aus der Toxikologie - neue Trends

- Von 2008–2015 behandelten Ärzte 263 Patienten aufgrund eines Pregabalin-Missbrauchs.
- Die Anzahl der Fälle pro Jahr stieg von 0–5 in den Jahren 2008–2011 auf 105 Fälle im Jahr 2015.
- 2008 gingen drei Anrufe zu Pregabalin-Missbrauch im Giftnotruf ein, **2015 waren es 71.**
- Erhielten Patienten in den letzten 120 Tagen vor dem Tod ein Opioid und Pregabalin, war ihr Mortalitätsrisiko 1,68 Mal höher als das der Patienten, die nur ein Opioid bekamen.

FDA warns about serious breathing problems with seizure and nerve pain medicines gabapentin (Neurontin, Gralise, Horizant) and pregabalin (Lyrica, Lyrica CR) When used with CNS depressants or in patients with lung problems 12-19-2019



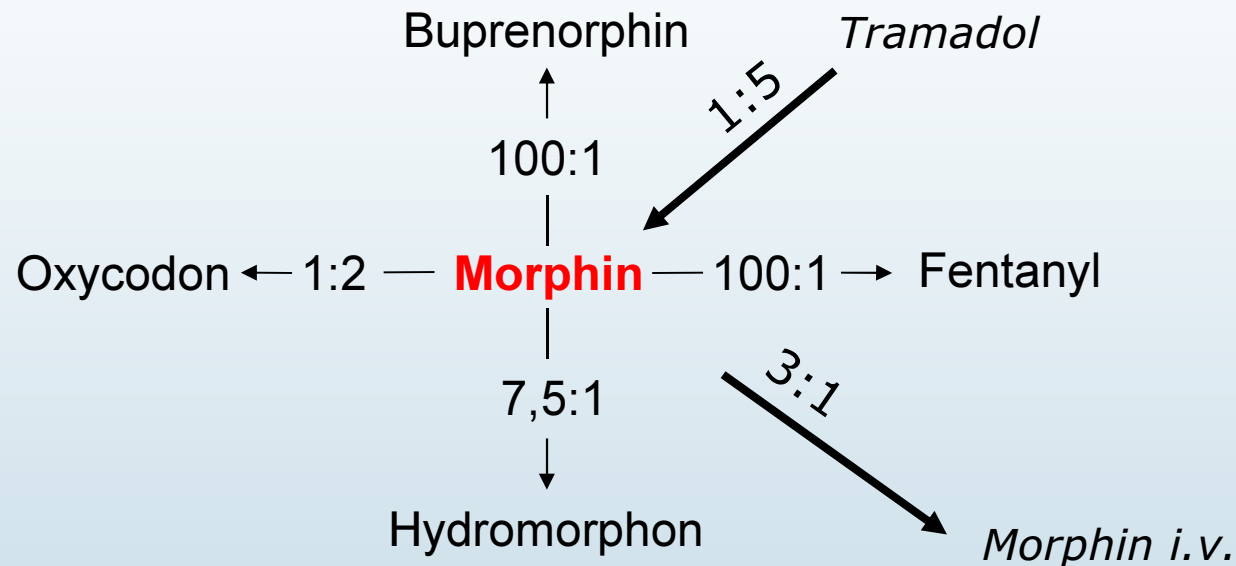
Nefopam – aus alt mach neu

- Es ist zentral wirksam aber kein Opioid
- Interagiert mit Neurotransmitter-Systemen (NA, 5HT, Dopamin)
- Kann Ca influx reduzieren – dadurch neuroprotektive Effekte
- Zeigt lokalanästhetische Effekte
- Plasmahalbwertszeit: 4 h -Elimination: > 90 % renal
- Einnahme dreimal täglich z.B. 30 mg
- **Nebenwirkungen**, u.a. Parästhesien, Mundtrockenheit, Schwindel, Herzklopfen, Harnretention,, zentrale Störungen.
- Kontraindikationen: Epilepsie

Synergism between oral paracetamol and nefopam in a murine model of postoperative pain. Cabañero D, Maldonado R. Eur J Pain. 2021 Sep;25(8):1770-1787.

.. **1980 Apr;19(4):249-67 Nefopam: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy-** R C Heel, R N Brogden, G E Pakes, T M Speight, G S Avery: **1980 Apr;19(4):249-67**

Opioidumrechnung oral/transdermal

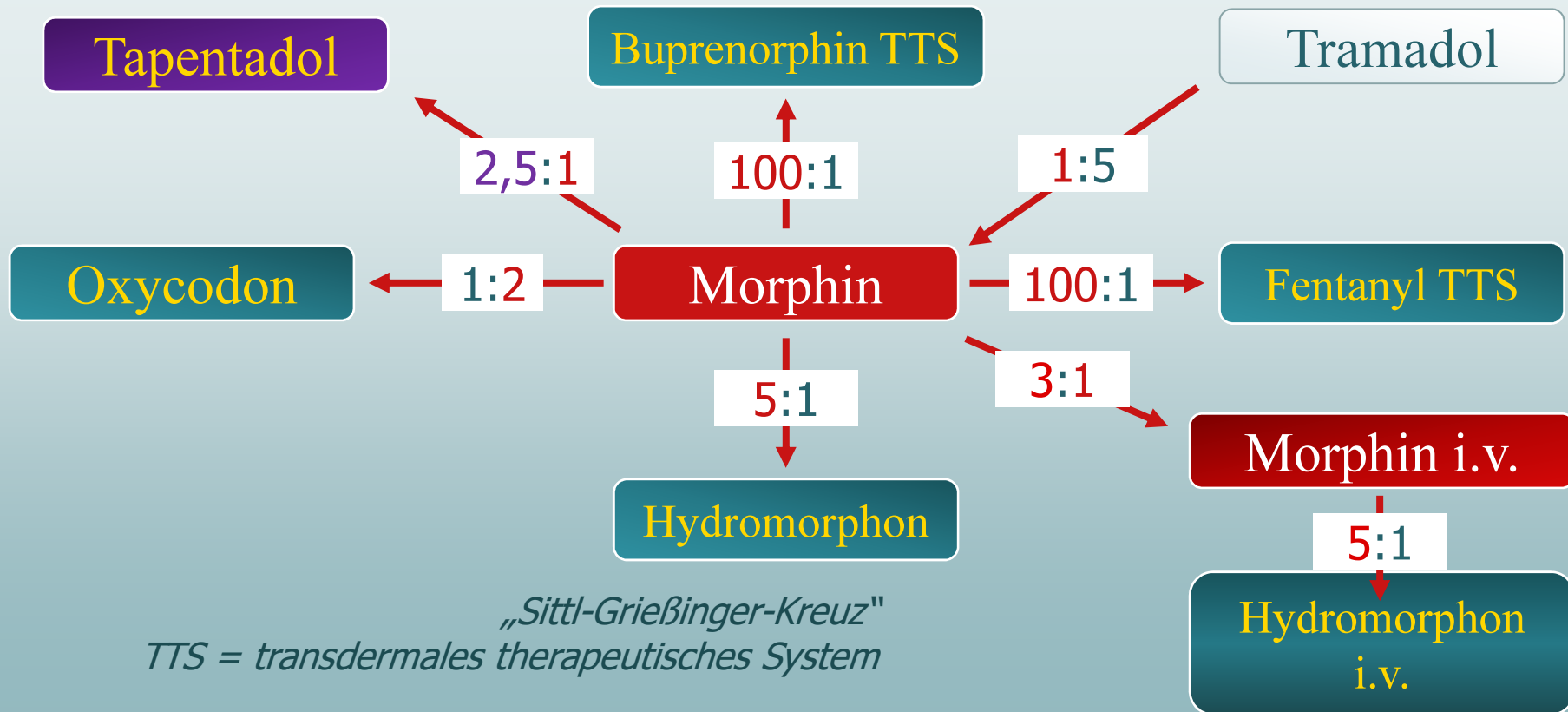


Besonderheiten

- ▶ Hohe Ausgangsdosierung erfordert individuelle Titration
- ▶ Dosisreduktion (30%) bei Umstellung wegen Nebenwirkungen

Sittl R, Likar R, Nautrup PB: Equipotent doses of transdermal fentanyl and transdermal buprenorphine in patients with cancer and noncancer pain: results of a retrospective cohort study. Clin Ther. 2005 Feb;27(2):225-37.

Umrechnung zentral wirksamer Substanzen (oral,transdermal)




- ▶ Dosisreduktion (30-50%) bei Umstellung wegen Nebenwirkungen
- ▶ Hohe Ausgangsdosierung erfordert individuelle Titration

Medikamentöse Schmerztherapie

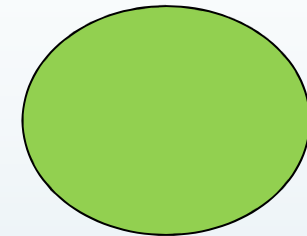
Opioide bei Leberinsuffizienz

- **orale Bioverfügbarkeit von Morphin erhöht**
- **HWZ von Tramadol verdoppelt**
- **Aktivierung von Prodrugs (Tilidin, Codein) vermindert**
- **Naloxonmetabolisierung erniedrigt**

Opioide bei Niereninsuffizienz

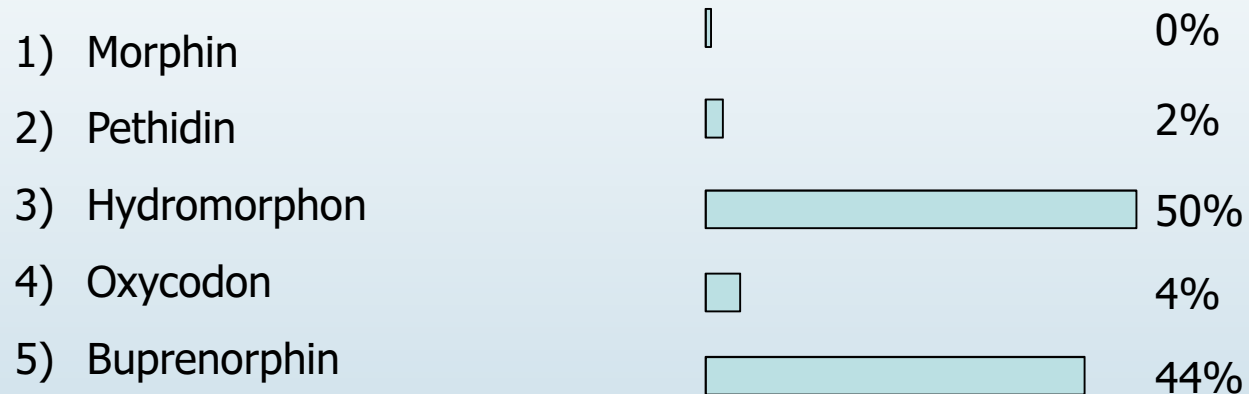
- **Kumulation aktiver Metabolite von Morphin (Morphin-6-Glucuronid) und Tramadol⁽¹⁾**
 - **Verlängerte HWZ von Oxycodon, Tramadol⁽¹⁾**
 - **Fentanyl-Akkumulation bei kontinuierlicher Gabe⁽²⁾**
 - **Halbwertszeit von Buprenorphin unverändert⁽¹⁾**
-  **Buprenorphin, Hydromorphon keine Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion!**

Welche Opiode können bei Niereninsuffizienz relativ unbedenklich gegeben werden



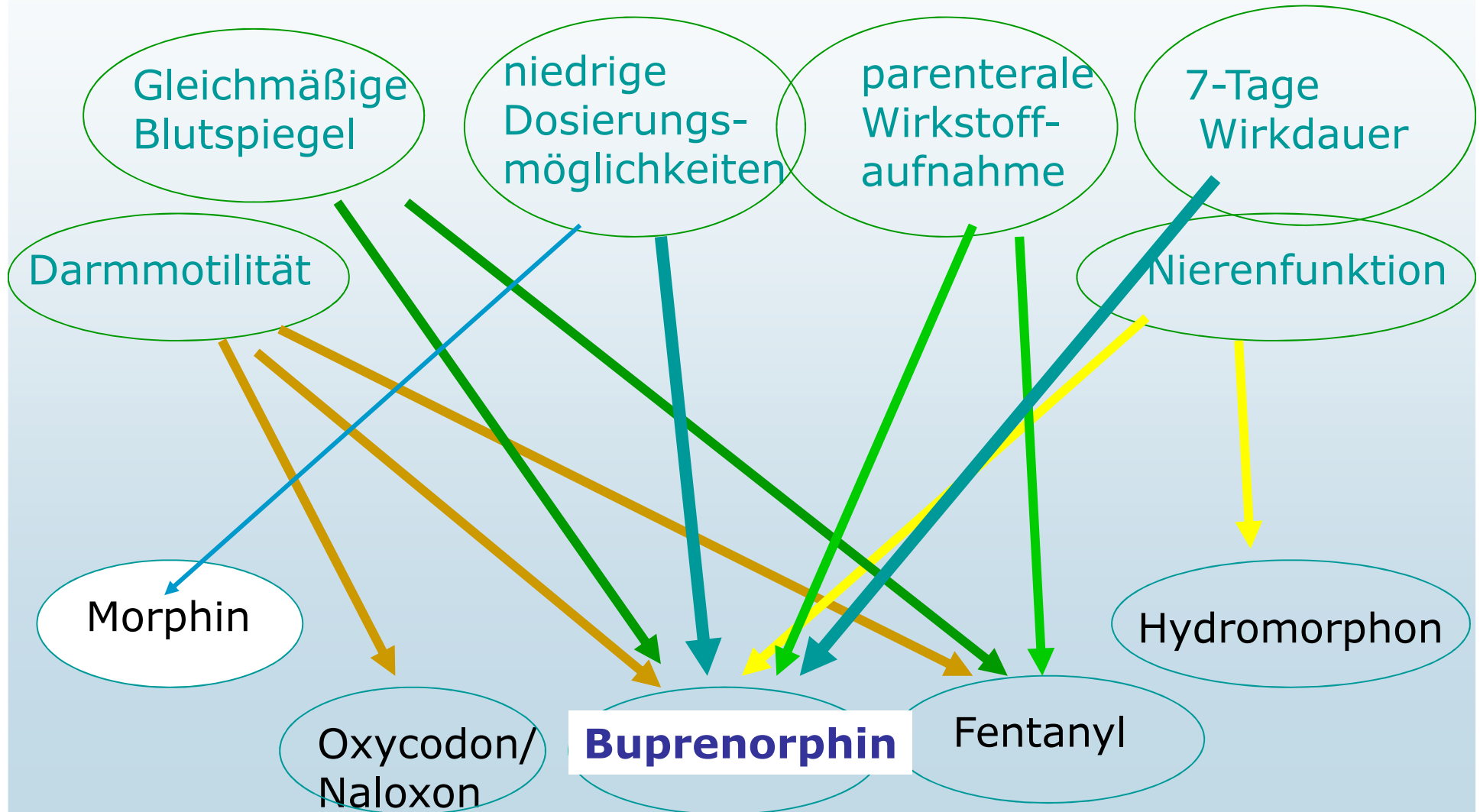
- **Morphin**
- **Pethidin**
- **Hydromorphon**
- **Oxycodon**
- **Buprenorphin**

Welche Opiode können bei Niereninsuffizienz relativ unbedenklich gegeben werden?





Auswahlkriterien für eine optimale Opioidtherapie beim chron. Schmerzpatienten



Schmerz im Alter

Opioide

Konsequenzen auf Grund pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Veränderungen im Alter

- **Individuelle Dosistitration**
(„start low, go slow“)
- **engmaschige Therapiekontrolle**
- **Reduktion der Polymedikation**

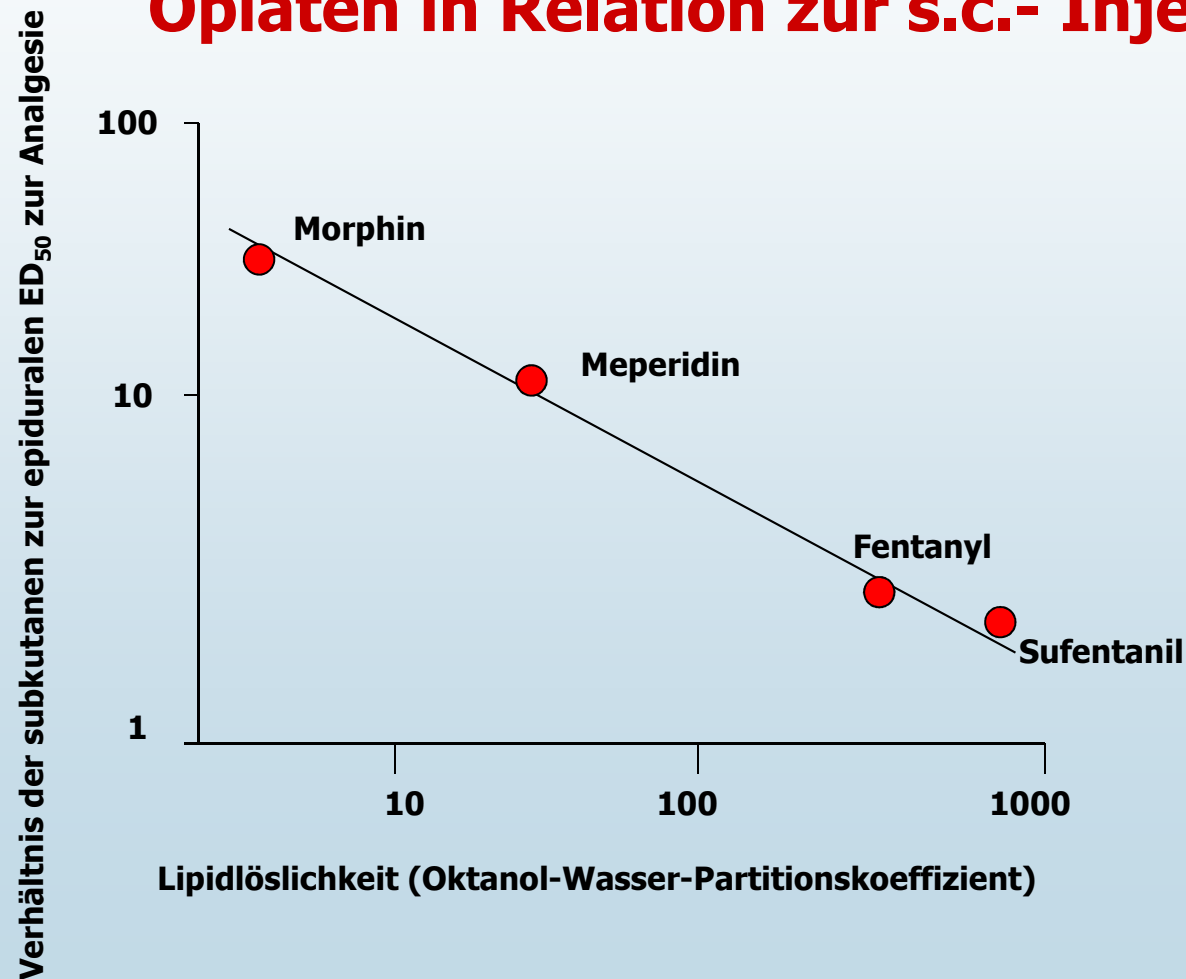
Opioide - Analgetische Potenzen im Vergleich

sehr stark	Sufentanil	1000
	Fentanyl	100-300
	Buprenorphin (Temgesic)	100 (10-50)
stark	Methadon	1,5
	Morphin	1
	Piritramid	0,7
	Hydromorphon	5
schwach	Pentazocin	0,3
	Codein	0,2
	Pethidin (Dolantin)	0,1
sehr schwach	Tramadol (Tramal)	0,05-0,07

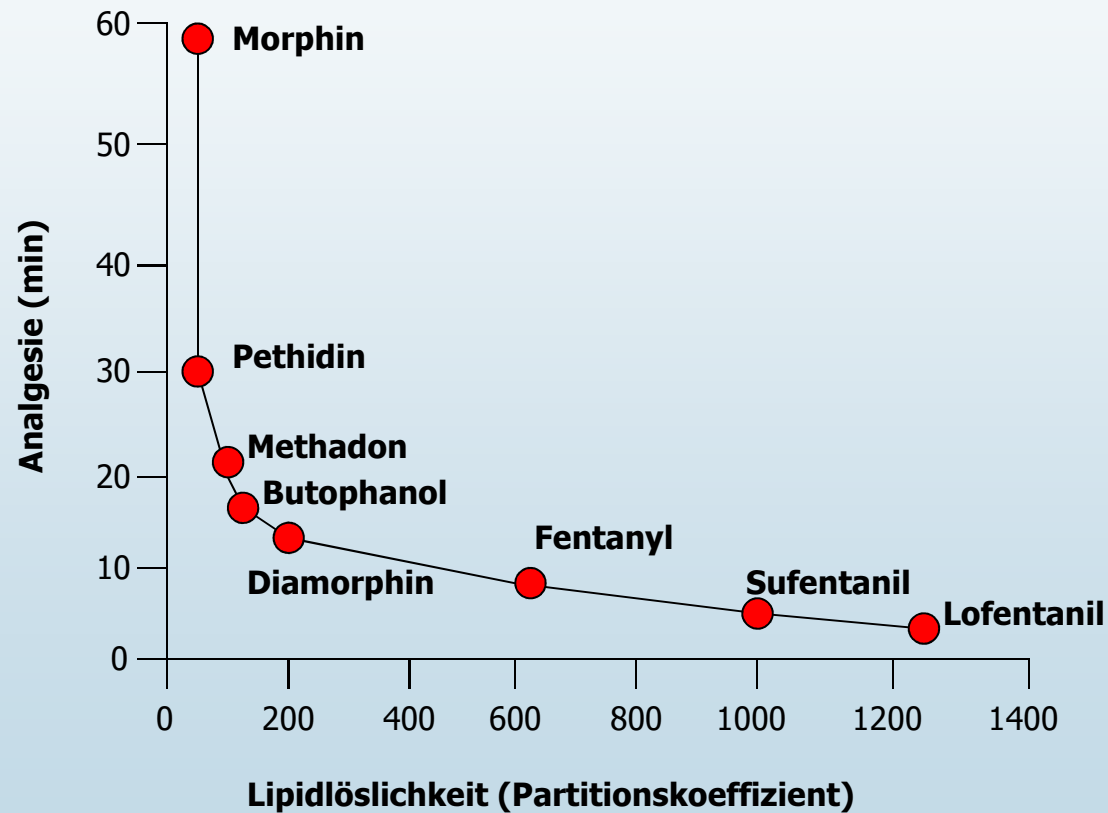
Pharmakokinetische und pharmakodynamische Vorgänge nach der rückenmarksnahen Opiatgabe

	Morphin	Fentanyl	Sufentanil
Lipidlöslichkeit	1,4	813	1778
pKa	7,9	8,4	8,0
Rezeptoraffinität	mittel	hoch	sehr hoch
Rezeptoreffektivität	mittel	hoch	sehr hoch
Dissoziation vom Rezeptor	langsam	rasch	mittel
Mittlere epidurale Dosis	3 mg	0,1 mg	30 µg
Dauer d. Analgesie	8 – 12 h	2 – 3 - 4 h	3 – 4 h

Epidurale Dosisersparung von Opiaten in Relation zur s.c.- Injektion



Unterschiedliche Wirkung von Morphin und anderer Opiate (epidural)



Maximum der analgetischen Wirkung nach der epiduralen Injektion von Opiaten mit unterschiedlicher Lipidlöslichkeit. Rawal 1990

Analgetische Potenz

Opiat	Potenzrelation (epidurale vs. subkutane Gabe)	Relative analgetische Potenz (epidurale PCA vs. Intravenöse PCA)	Wirkungsdauer (Stunden)
Morphin	10	9	8-12
Fentanyl	1-2	3	2-3 (4)
Sufentanil	1-1,5	1,3	3-4

Vergleich äquianalgetische Dosierung (in mg) von Morphin Fentanyl und Sufentanil

	systemisch	epidural	Intrathekal
Morphin Analgesiedauer (Stunden)	10 4 - 6	2 8 - 12	0,05 – 0,1 12 - 24
Fentanyl Analgesiedauer (Stunden)	0,1 1 - 2	0,05 – 0,1 2 – 3 (4)	0,01 – 0,025 2 – 3 (4)
Sufentanil Analgesiedauer (Stunden)	0,02 1 - 2	0,02 – 0,05 3 - 4	0,005 – 0,0075 3 - 4

Ferrante et al. 1993; Zenz et al 1994, Chrubasik 1993

Opioid Nebenwirkungen

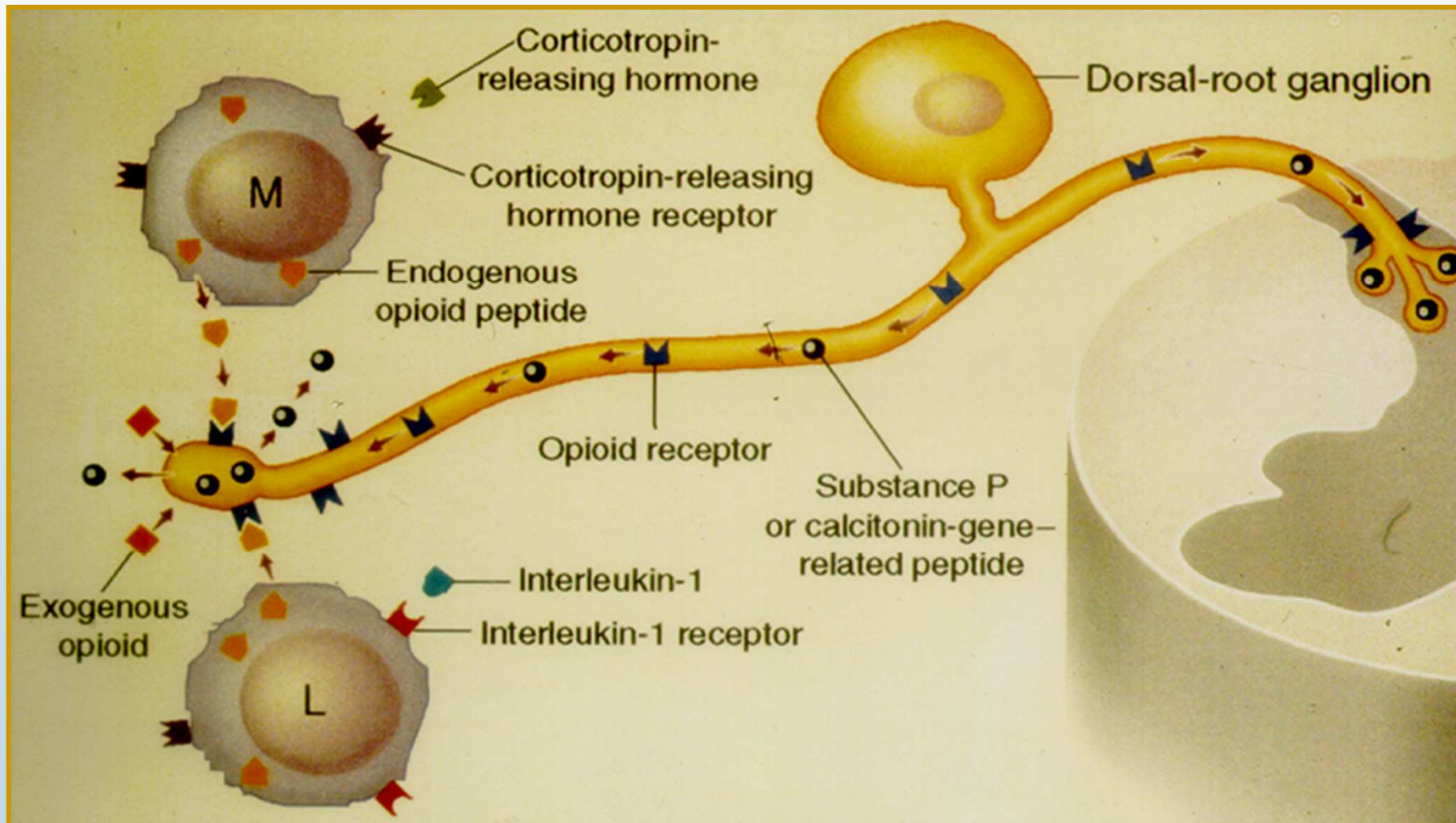
	Übelkeit, Erbrechen	Harnver- haltung	Haut- jucken	Sedierung	Atemdepression
Morphin	20 – 50 %	10 – 15 %	7 – 75 %	verzögert	0,2 – 0,4 % < 4 h p.i., aber auch 8 – 12 h p.i. möglich
Fentanyl	5 – 30 %	bis 5 %	10 – 35 %	frühzeitig	extrem selten < 4 h p.i., keine verzögerte Atemdepression nach > 4 h
Sufentanil	5 – 15 %	bis 5 %	30 – 55 %	frühzeitig	extrem selten < 4 h p.i., keine verzögerte Atemdepression nach > 4 h

Tumorschmerztherapie mit Opioiden

Nebenwirkungen

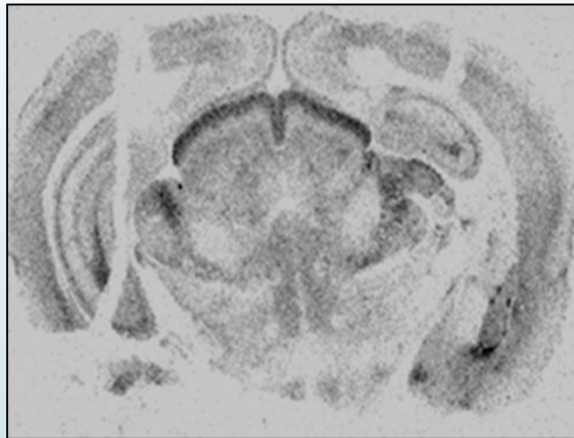
Nebenwirkungen	Häufigkeit	Toleranz	1. Schritt	2. Schritt
Obstipation	ca. 95 %	-	Laxantien	Wechsel des Applikationswegs
Übelkeit / Erbrechen	ca. 30 %	+	Antiemetische Therapie	Opioidwechsel
Sedation	ca. 20 %	+	Opioidwechsel	Rückenmarksnahe Applikation
Halluzinationen	ca. 1 %	-	Opioidwechsel	Haloperidol
Juckreiz	ca. 2 %	-	Opioidwechsel	Antihistaminika

Schmerzinhibition durch exogene und endogene freigesetzte Opiode



μ-Opioidrezeptor Gewebsverteilung

ZNS



Rückenmark



Peripheres Neuron



max. μOR
(fm • mg⁻¹)

max. μOR
(fm • mg⁻¹)

max. μOR
(fm • mg⁻¹)

Keine

Entzündung 578 ± 40

93 ± 15

25 ± 5

Entzündung 561 ± 25

97 ± 10

83 ± 5

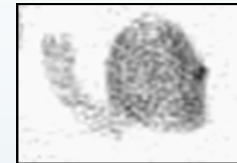
Vermehrte mOR-Bindungsstellen beim Entzündungsschmerz

Ligatur Ischiasnerv

Keine
Entzündung



Entzündung



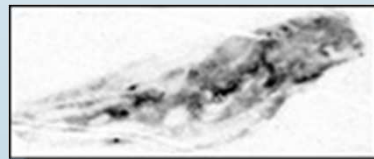
Keine
Entzündung



Entzündung

Spinalganglion

Entzündung

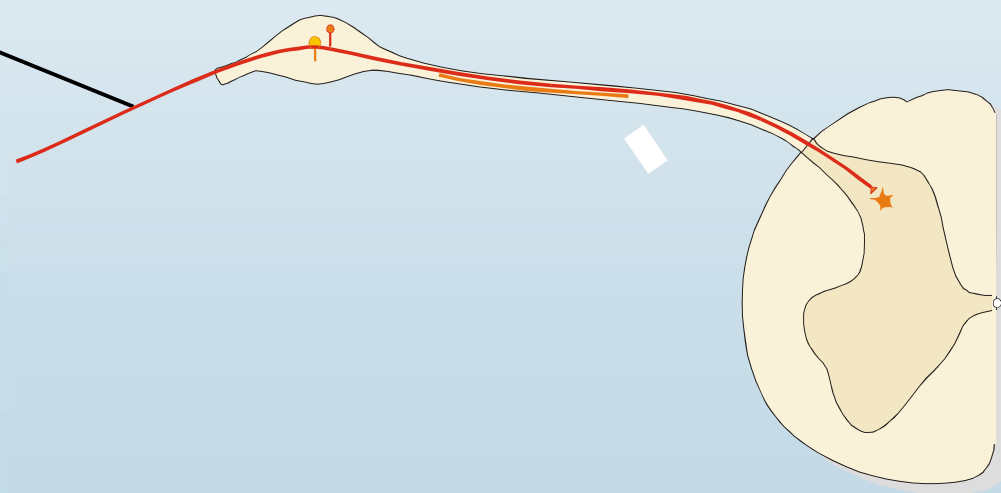


Keine
Entzündung



Peripheres Nervenende

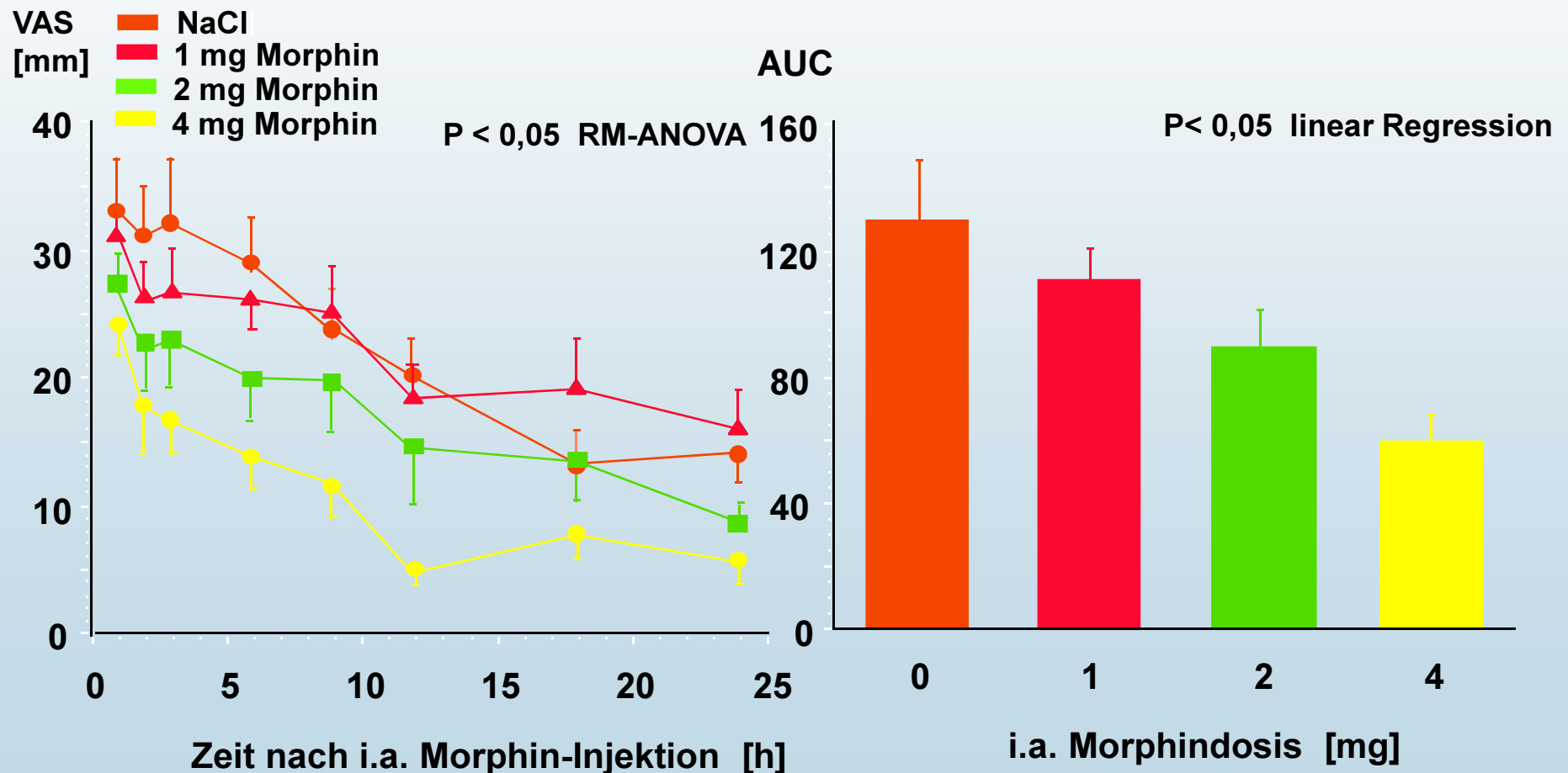
Rückenmark



Morphinwirkung verschiedene Mechanismen

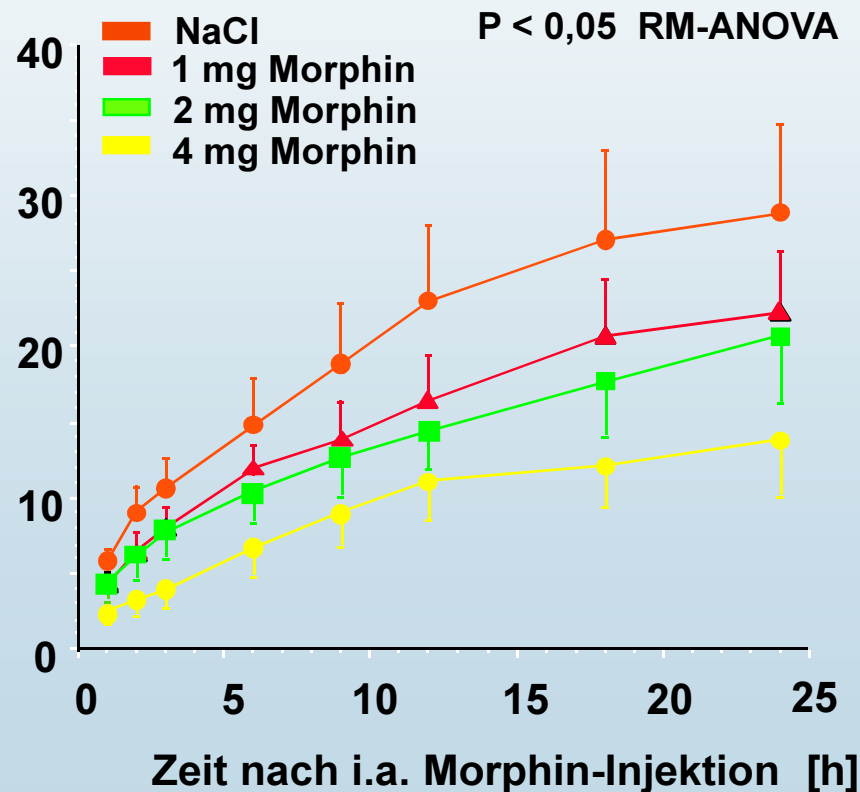
- **Erhöhung der Intrazellulären K^+ Konzentration und Abnahme der intrazellulären Ca^{++} Konzentration durch Deaktivierung der Ca – Kanäle \implies Hyperpolarisierung und Abnahme der Erregbarkeit in sensorischen Nervenendigungen**
- **Opioide inhibieren die Ca – abhängige Freisetzung von exzitatorischen proinflammatorischen Substanzen (Substanz P) in der Peripherie als auch zentral**
- **Opioide haben antiinflammatorische Wirkung durch die Beeinflussung von Leukozyten, Inhibition der Bradykinininformation, Inhibition der Plasmaextravasation**

Intraartikuläres Morphin reduziert dosisabhängig die postoperative Schmerzintensität

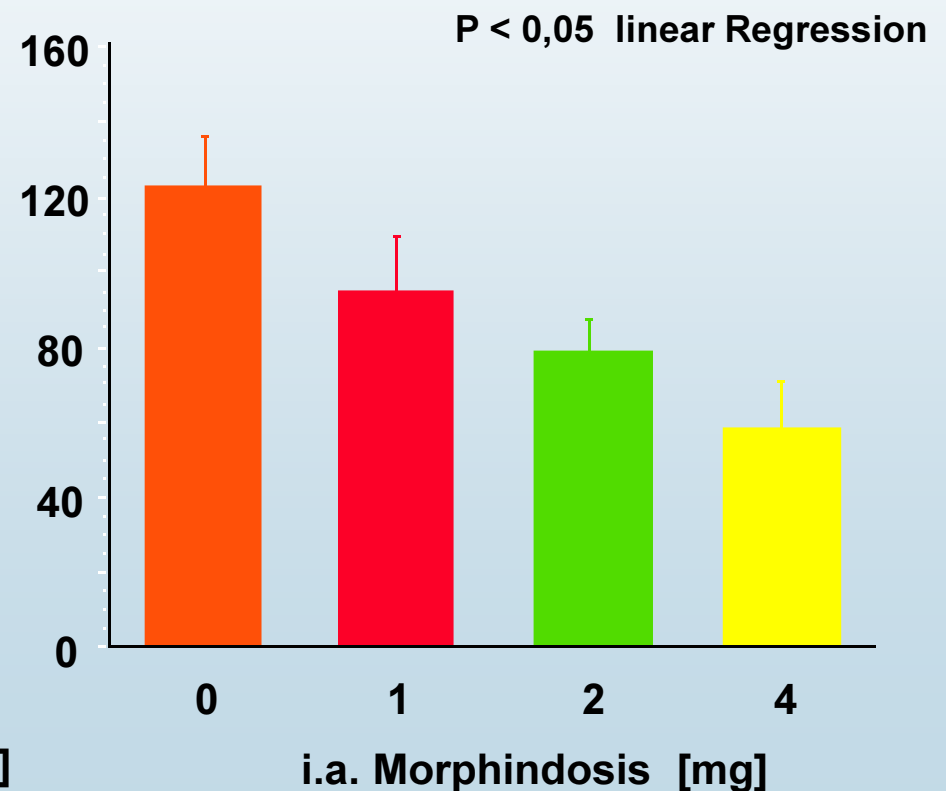


Intraartikuläres Morphin reduziert dosisabhängig den postoperativen Verbrauch von Piritramid (PCA)

Kumulative Dosis
von Piritramid [mg]



AUC



Postoperative Schmerztherapie nach Arthroskopie (Schulter, Knie)

- **4 -5 mg Morphin und LA**
 - ♦ **Bupivacain 10 – 20 ml 0,25 % oder**
 - ♦ **Ropivacain 10 – 20 ml 0,2 %**
- **gute Wirksamkeit**
- **klinisch keine Nebenwirkungen**
- **kostengünstig**

Opioide

Indikation

Akutschmerz

Tumorschmerz

**Chronische
Nichttumorschmerzen**



KABEG

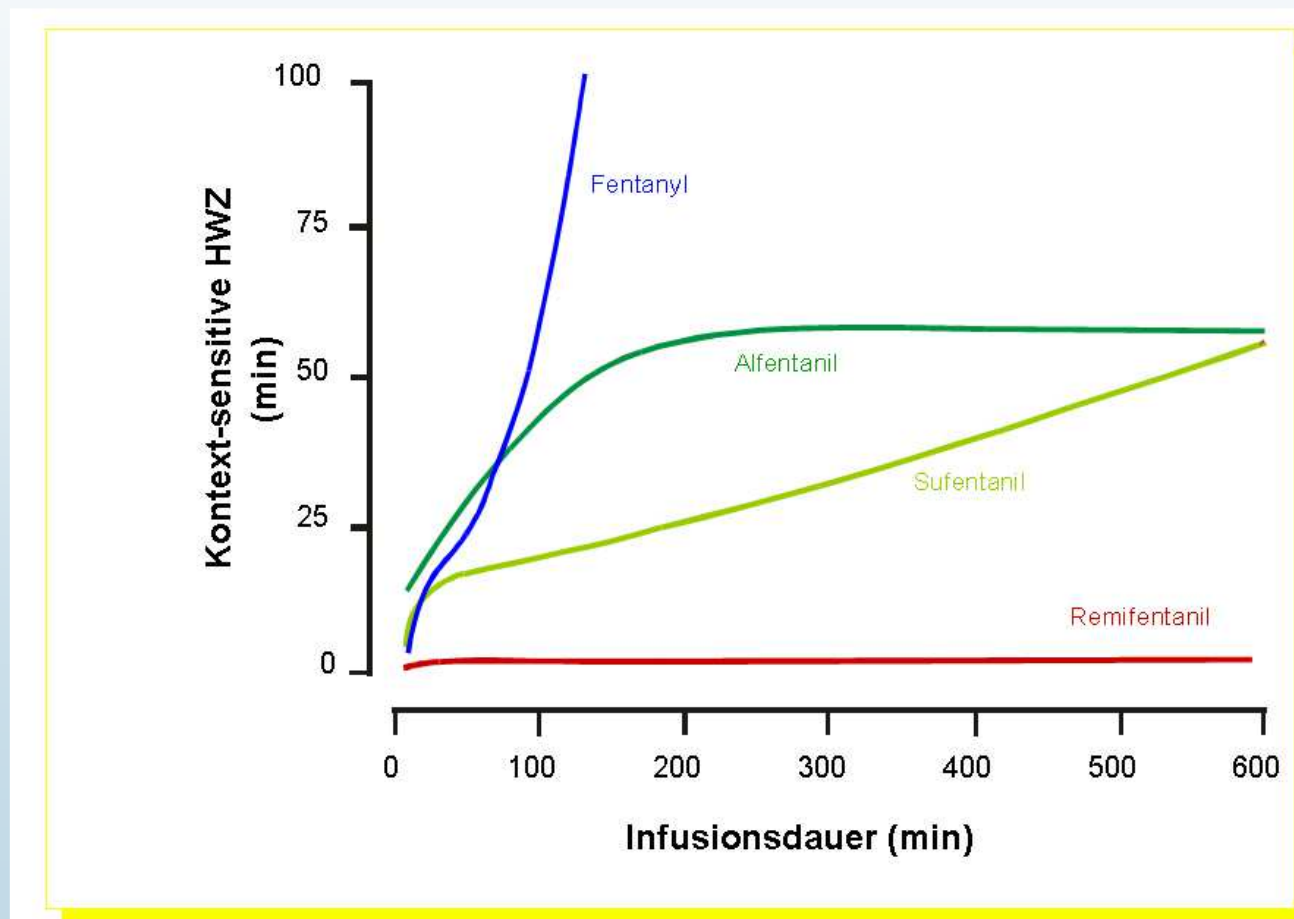
KLINIKUM KLAGENFURT
AM WÖRTHERSEE



Ich freue mich auf Fragen



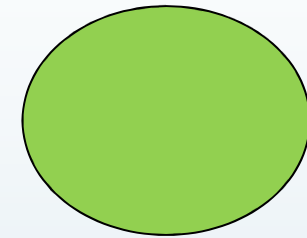
Remifentanyl – Moderne Konzepte in der Anästhesie und Intensivmedizin



Kontextsensitive HWZ verschiedener Opiode

Welche Aussage trifft **nicht** auf das Remifentanyl zu?

- 1) Selektiver μ - Rezeptor Agonist
- 2) Halbwertszeit > 12 h
- 3) Metabolisierung durch unspezifische Esterasen
- 4) Keine Kumulation, auch bei längerer Anwendung



Welche Aussage trifft **nicht** auf das Remifentanyl zu?

1) Selektiver μ - Rezeptor Agonist	<input type="checkbox"/>	10%
2) Halbwertszeit > 12 h	<input checked="" type="checkbox"/>	74%
3) Metabolisierung durch unspezifische Esterasen	<input type="checkbox"/>	10%
4) Keine Kumulation, auch bei längerer Anwendung	<input type="checkbox"/>	6%



Pharmakologie von Remifentanyl

- Selektiver μ - Rezeptor Agonist
- Analgetische Potenz wie Fentanyl
- Halbwärtszeit < 10 min
- Rasches Erreichen des Wirkungsmaximums
- Metabolisierung durch unspezifische Esterasen EMO
- Keine Kumulation, auch bei längerer Anwendung

Remifentanyl – Moderne Konzepte in der Anästhesie und Intensivmedizin

Hypnosebasiert	Analgesiebasiert
Übersedierung – erschwertes Weaning ¹	rasches Weaning ²
schwierige neurologische Beurteilbarkeit ¹	gute neurologische Beurteilbarkeit ²
beeinträchtigte Schmerzbeurteilung ³	individuelles Schmerzmanagement ⁴
verminderte Patientenkooperation und –orientierung ⁴	verbesserte Patientenkooperation und –orientierung ⁴

Vorteile des „Awake comfort“-Konzepts

1. *Soltesz S et al. Br J Anaesth 2001;86:763-8*
2. *Evans TN et al. Anaesthesia 1997;52:800-1*
3. *Lane M et al. Care Crit Ill 2002;18:140-3*
4. *Park G. Curr Anaesth Crit Care 2002;313-20*

Tabelle 1

Pharmakologische Charakteristika der 4-Anilinopiperidin-Opiolde.

(Mod.nach [51,68,136])

	Remifentanil	Fentanyl	Alfentanil	Sufentanil
Lipidlöslichkeit	18	816	129	1727
Plasmaproteinbindung (%)	70	84,4	92,1	92,5
Verteilungsvolumen [l/kg]	0,35	4,0	0,2-1	2,9
Eliminationshalbwertzeit [$t_{1/2\beta}$, min]	5-14	219	16-94	164
Clearance [ml/min/kg]	30-40	13,0	3-9	12,7

Tabelle 2

Relative Wirkstärke der μ -Rezeptor-spezifischen Opioidagonisten, basierend auf ihrer Fähigkeit, den MAC-Wert von Isofluran auf 50% zu reduzieren. (Mod. nach [56])

Opiod	Plasmakonzentration [ng/ml], durch die der MAC-Wert von Isofluran auf 50% reduziert wird	Errechnete Wirkstärke relativ zu Fentanyl, basierend auf einer 50%igen Reduktion des MAC-Werts von Isofluran
Fentanyl	1,67	1
Sufentanil	0,14	12
Alfentanil	28,8 ^a	1/16 (1/55) ^b
Remifentanil	1,37 ^c	1,2

MAC *minimale alveoläre Konzentration.*

^aDie 50%ige MAC-Reduktion von Isofluran wurde nach der Narkoseeinleitung mit Thiopental bestimmt und unterschätzt somit die tatsächliche Alfentanilkonzentration.

^bDie Wirkstärke in Klammern ist berechnet und korrigiert für die Anwesenheit von Thiopental.

^cDie Remifentanilkonzentration wurde im Vollblut gemessen.

Opiatinduzierte Hyperalgesie

1138

■ CLINICAL CONCEPTS AND COMMENTARY

Richard B. Weiskopf, M.D., Editor

Anesthesiology 2000; 93:1138-43

© 2000 American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Preemptive Analgesia

Igor Kissin, M.D., Ph.D.*

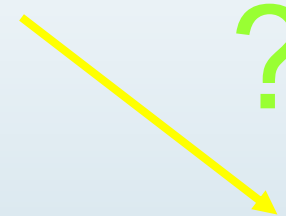
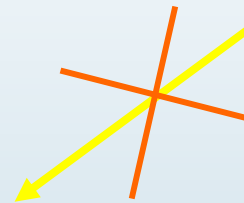
Anesthesiology
2000; 93:409-17
© 2000 American Society of Anesthesiologists, Inc.
Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Acute Opioid Tolerance

Intraoperative Remifentanyl Increases Postoperative Pain and Morphine Requirement

Bruno Guignard, M.D.,* Anne Elisabeth Bossard, M.D.,† Carole Coste, M.D.,‡ Daniel I. Sessler, M.D.,§ Claude Lebrault, M.D.,* Pascal Alfonsi, M.D.,* Dominique Fletcher, M.D.,* Marcel Chauvin, M.D.¶

Opioide



Präemptive Analgesie

(Prävention vermehrter
Schmerzhaftigkeit durch
Analgesie vor und
zumindest während
nozizeptivem Input)

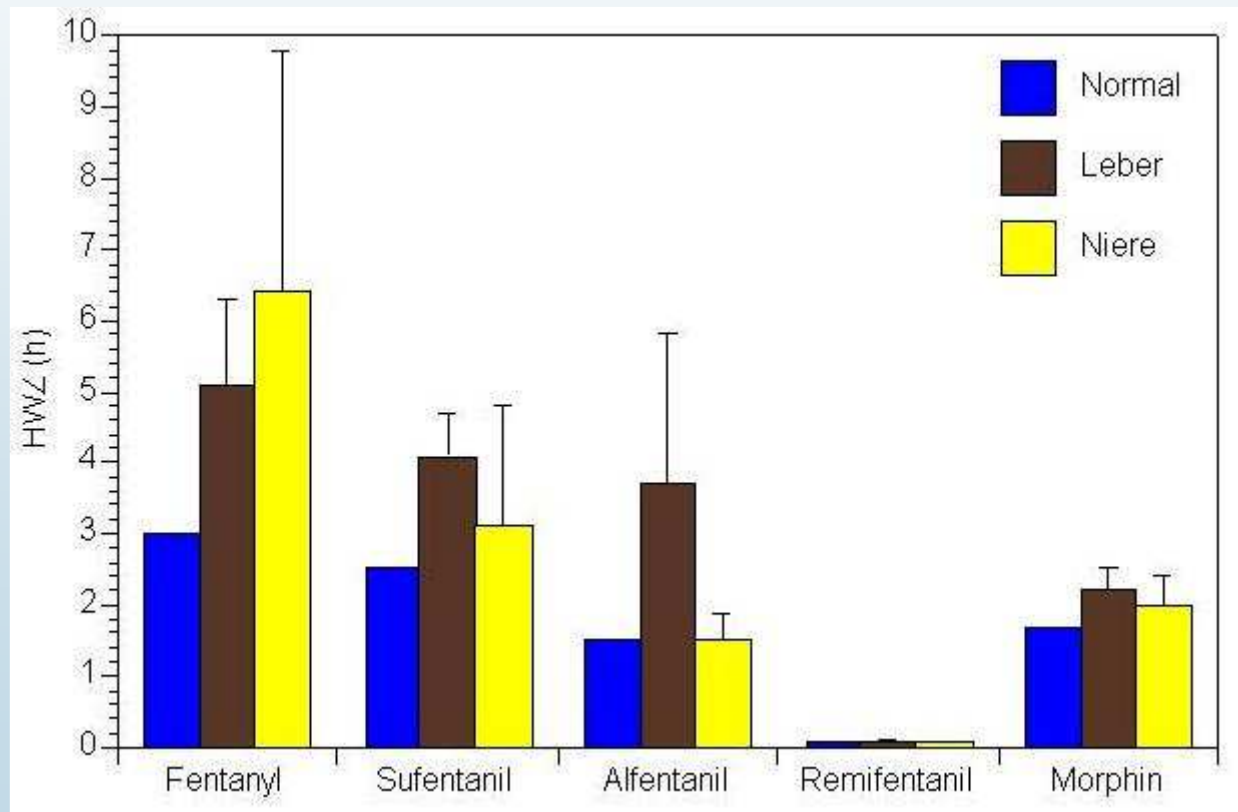
Kissin, Anesthesiology 2000; 93

Akute Toleranz

(Wirkungsverlust des Opioids
nach längerer(?) Applikation
u. daraus resultierender
Hyperalgesie)

Guignard Anesthesiology 2000; 93

Remifentanyl – Moderne Konzepte in der Anästhesie und Intensivmedizin



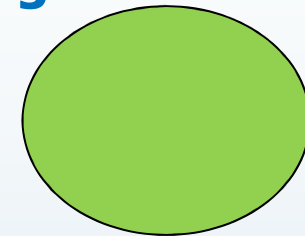
Veränderung der Opioid-Pharmakokinetik bei eingeschränkter Organfunktion

Opioide

- **Pharmakodynamik und Hauptwirkung**
- **Pharmakokinetik**
- **Akutschmerztherapie**
- **Analgosedierung**
- **Opioidantagonisten**
- **Chronische Schmerztherapie**

Welche Stoffe werden als adjuvante Analgosedierungsmedikamente bezeichnet?

1. Sufentanyl
2. Propofol
3. Clonidin
4. Fentanyl
5. Ketamin



Welche Stoffe werden als adjuvante Analgesedierungs-medikamente bezeichnet?



Welche Medikamente sollen/können wir verwenden?

„Zur Sedierung“	„zur Analgesie“	„adjuvant“
Propofol Benzodiazepine Neuroleptika Barbiturate γ-Hydroxy- buttersäure	Opioide Ketamin Nichtopioidanalgetika Regionalanästhetika	α_2-Agonisten Clonidin Dexmedetomidin

European survey (17 Länder)

Sedativa:

Midazolam	63%
Propofol	35%
Haloperidol	9%
Clonidin	1,8%
Ketamin	1,2%
Lorazepam	0,5%

Analgetika:

Morphin	33%
Fentanyl	33%
Sufentanil	24%
Piritramid	0,5%
andere	1%

Sedations-Score:

Ramsey-Score (74%)

in Austria am wenigsten verwendet

Soliman H.M. Sedative and analgesie practice in the intensive care unit: the results of a European survey. Brit J of Anaesth (2001); 87: 186-192

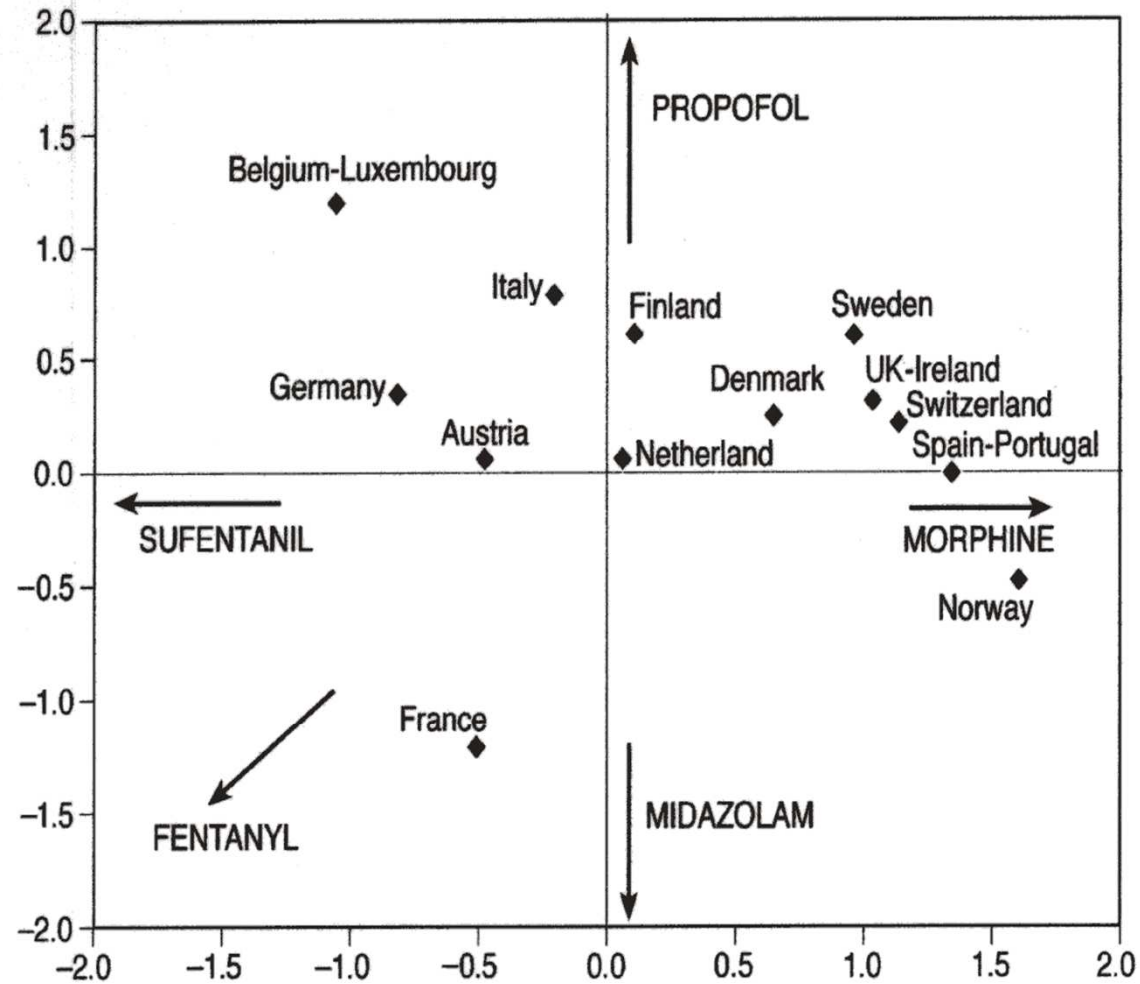


Fig 3 Sedative and analgesic drug combinations in different countries.

Table 5

Comparison of the techniques and agents used for analgesia and sedation in 2002 and 2006

	Less than 24 hours			24 to 72 hours		
	Percentage (95% CI)		P value	Percentage (95% CI)		P value
Year	2002 n = 220	2006 n = 214		2002 n = 220	2006 n = 214	
Midazolam	45.9 (36.1 to 55.6)	34.6 (23.7 to 45.4)	<0.001	77.3 (71.0 to 83.6)	82.2 (53.9 to 70.4)	<0.001
Propofol	81.4 (75.7 to 87.1)	82.7 (77.1 to 88.3)	0.6	55.9 (47.2 to 64.7)	67.3 (59.6 to 74.9)	<0.001
Remifentanyl	5.9 (-6.9 to 18.7)	16.8 (4.6 to 29.0)	<0.001	2.3 (-10.8 to 15.3)	7.9 (-4.9 to 20.8)	<0.002
Fentanyl	40.0 (29.8 to 50.3)	27.1 (15.7 to 38.5)	<0.001	55.9 (47.1 to 64.7)	40.7 (30.3 to 51.0)	<0.001
Sufentanyl	35.0 (24.4 to 45.7)	41.6 (31.4 to 51.8)	<0.05	47.7 (38.2 to 57.3)	58.4 (49.8 to 67.1)	<0.002
Piritramide	38.2 (27.8 to 48.6)	35.1 (24.3 to 45.8)	0.3	15.5 (3.3 to 27.6)	16.8 (4.6 to 29.0)	0.6
Morphine	8.8 (-4.0 to 21.3)	7.5 (-5.4 to 20.4)	0.5	4.5 (-8.4 to 17.5)	7.9 (-4.9 to 20.8)	0.06
PCA	25.5 (14.0 to 36.9)	28.5 (17.2 to 39.8)	0.3	15.5 (3.3 to 27.6)	21.5 (9.6 to 33.4)	<0.001
Ketamine (S)	6.8 (-5.9 to 19.6)	14.5 (2.1 to 26.9)	0.001	20.0 (8.2 to 31.8)	25.7 (14.2 to 37.2)	<0.001
Clonidine	35.9 (25.3 to 46.5)	33.6 (22.7 to 44.6)	0.5	48.2 (38.7 to 57.7)	49.5 (40.0 to 59.1)	0.7
NSAIDs	26.8 (15.6 to 38.2)	23.8 (12.1 to 35.5)	0.3	13.2 (0.8 to 25.5)	16.8 (4.6 to 29.0)	0.1
NMBAs	3.6 (-9.3 to 16.6)	0.0	0.5	0.0	0.0	n.c.
PNB	15.5 (3.3 to 27.6)	23.8 (12.1 to 35.5)	0.004	12.7 (0.4 to 25.1)	22.0 (10.1 to 33.8)	<0.001
PCEA	7.3 (-5.5 to 20.0)	11.7 (-0.9 to 24.3)	0.04	5.9 (-6.9 to 18.7)	9.8 (-2.9 to 22.5)	0.05
Epidural	68.2 (60.8 to 75.7)	72.0 (64.9 to 79.1)	0.5	59.1 (50.7 to 67.6)	73.8 (67.0 to 80.7)	<0.001

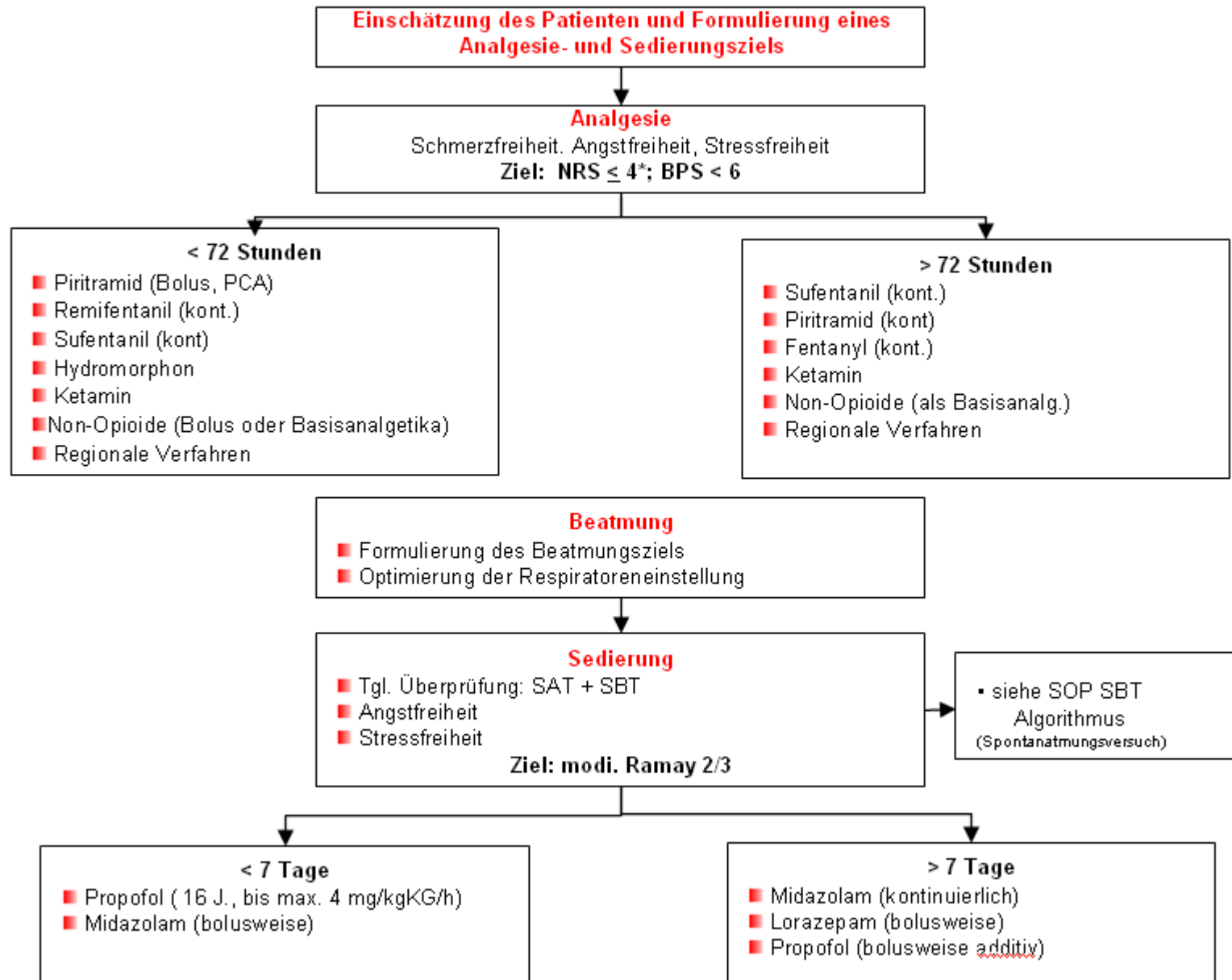
The chi-square test was used to calculate p values. CI, confidence interval; n, number of positive answers; n.c., not calculated; NMBAs, neuromuscular blocking agents; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; PCA, patient-controlled analgesia; PCEA, patient-controlled epidural analgesia; PNB, peripheral nerve block.

Jörg Martin, Martin Franck et al; Changes in sedation management in German intensive care units between 2002 and 2006: a national follow-up survey; Critical Care 2007, 11:R124

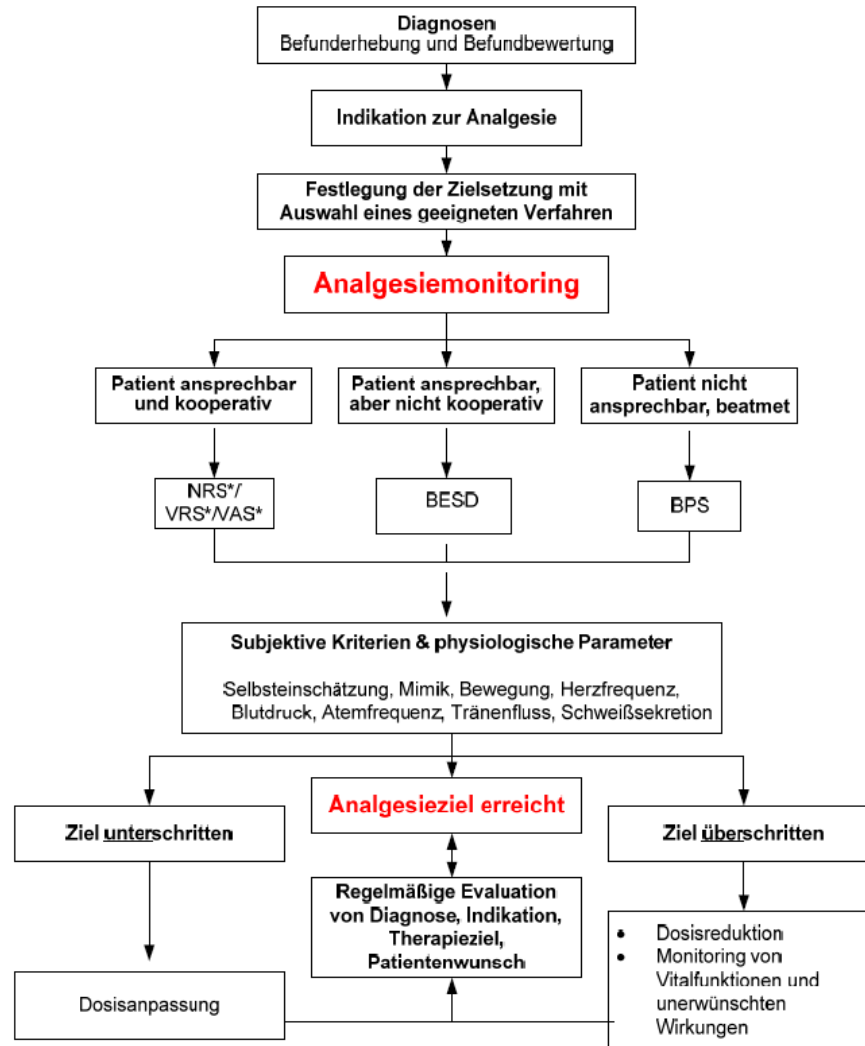
Key messages

- According to our 2006 follow-up survey of German intensive care units, the following changes have occurred since 2002:
 - Increased use of scoring systems for pain severity and sedation depth.
 - Use of more short-acting medications for analgesia and sedation.
 - A trend toward conformity with the national guidelines on patient-oriented analgesia and sedation.
- Also according to our follow-up survey, a daily sedation break is currently employed in only 34% of the hospitals.

Jörg Martin, Martin Franck et al; Changes in sedation management in German intensive care units between 2002 and 2006: a national follow-up survey; Critical Care 2007, 11:R124



Schema für das Monitoring der Analgesie



Wann benötigt der Patient (Analgesie)-Sedierung? Ist das Niveau der Sedierung (Analgesie) ausreichend ?

Welche ist die richtige Methode?

Patienten ängstlich – Benzodiazepine

Patienten „wünschen“ zu schlafen – Propofol, Dexmedetomidin

**Patienten benötigen längere Sedierung – Midazolam
(Sepsis, Polytraumen, hoher Querschnitt)**

**Analgesie – Nichtopioide/Opioide,
Regionalanästhesieverfahren**

Ziele der Analgosedierung Sedoanalgesie

- **optimale Analgesie**
- **optimale Anxiolyse**
- **weitgehende Amnesie**
- **weitgehende Erhaltung der Kooperativität und Ansprechbarkeit**
- **kooperative Beatmung, antitussiver Effekt**
- **Schlaf (Tag / Nachtrhythmus)**
- **rasche Erholung**
- **Möglichkeit zur Prüfung des Neurostatus**

(mod. Nach Mauritz , Schulte am Esch 1986, Likar 1999,2005, Hörmann 1994, Bergbom-Engberg 1989)

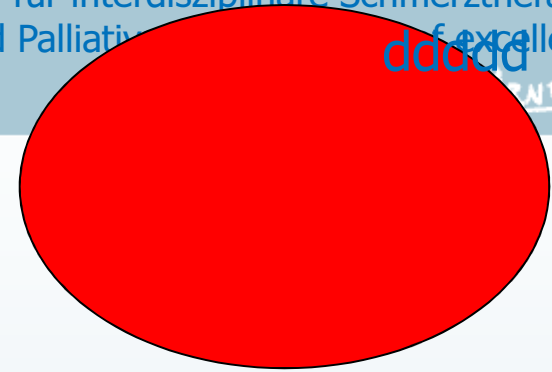
Regeln der 3 „C“

- **C** **Calm**
- **C** **Comfort**
- **C** **Cooperation**

Opioide

- **Pharmakodynamik und Hauptwirkung**
- **Pharmakokinetik**
- **Akutschmerztherapie -PCA**
- **Chronische Schmerztherapie**
- **Analgosedierung**
- **Opioidantagonisten**

PCA in der perioperativen Therapie



- Die folgenden Charts würde ich weglassen –
kommt noch mehrmals bei der postoperativen
Schmerztherapie

PCA - Indikationen

- **Schmerztherapie postoperativ**
- **Tumor**
- **wissenschaftliche Studien**

primär

- **grosse Eingriffe**
- **vorbestehende Opioidtherapie**

sekundär

- **unzureichende Analgesie unter schwachen Opioiden**
- **hoher Opioidverbrauch im Aufwachraum**





PCA low-tech system(Bolus 0,5ml.Lock-out-time 6min,Volumen 60ml)

- Piritramid Bolus 1,5mg versus 0,75mg
- Tramadol Bolus 10mg v. 5mg plus Metamizol Bolus 50mg v. 25mg

OP: Hüftop.und Osteosynthesen

24 Std. Verbrauch: 43,5 v.37,2mg Piritramid

267mg/T 1335mg/M v.

256mg/T 1257mg/M

Ergebnisse

sehr gute Schmerzlinderung, sehr hohe Zufriedenheit.

Klin. Praxis : 180 mg Piritramid ad 60 ml,1200 mg Tramadol und 6000 mg Metamizol ad 60 ml.

Likar et al. Acute Pain 2/1999

Substanz	Relative Potenz zu MO	Einzel dosis i. v.	PCA i. v. Dosis mg	Wirkungs dauer	Tagesdosis PCA mg / 70 kg / d
Piritramid	0, 7	7, 5 – 15	1, 5 – 2, 5	3 – 6	55
Morphin	1	5 – 10	1 – 2	4	50
Tramadol	0, 1	50 – 100	10 – 25	1 – 3	300 – 400
Buprenorphin	40 – 50	0, 15 – 0, 3	0, 03	6 – 8	1, 7
Pethidin	0, 1	50 – 100	10	1 – 2	294
Fentanyl	70 – 100	0,05 – 0, 1	0, 03 – 0,04	0, 3 – 0, 5	0, 8
Alfentanil	10 – 50	0, 5 – 1	0, 2	0, 1 – 0, 2	8, 3
Sufentanil	Ca. 500	0,0025	0, 005	0, 2 – 0, 4	0, 2

Hydal® Injektionslösung Dosierung

Alter	Bolus	Infusion
Erwachsene und Jugendliche (> 12 Jahre)		
Subkutane Anwendung (s.c.)	1 - 2 mg, alle 3 - 4 Stunden	0,15 - 0,45 mg/Stunde bzw. 0,004 mg/kg Körpergewicht/Stunde
Intravenöse Anwendung (i.v.)	0.3 - 0.6 - 1,5 mg, alle 3 - 4 Stunden, langsam (mindestens 2 - 3 min) injizieren	0,15 - 0,45 mg/Stunde bzw. 0,004 mg/kg Körpergewicht/Stunde
PCA (s.c. und i.v.)	0,2 mg Bolus bei einem Sperrintervall von 5 - 10 min	
Kinder (<12 Jahre)	Nicht empfohlen	

PCA - praktische Durchführung

Patienteninformation

- **Erklärung des PCA-Prinzips**
- **Erklärung der Schmerzmessung**
- **Vorteile einer effektiven Analgesie**
- **Medikamente, Nebenwirkungen**
- **Angstreduktion**

PCA - Visite und Überwachung

- **regelmäßige Schmerzmessung und Dokumentation**
- **Erfassung des Analgetikaverbrauchs (Schmerz als diagnostisches Kriterium)**
- **Überwachung therapiespezifischer Nebenwirkungen**
- **Therapieanpassung**

Hauptergebnisse

- 55 Studien, 2023 Patienten erhielten PCA und 1838 Patienten waren in der Kontrollgruppe. PCA bewirkte eine bessere Schmerzkontrolle und größere Patientenzufriedenheit als konventionelle parenterale Analgesie „as-needed“.
- Patienten mit PCA hatten im Vergleich zur Kontrollgruppe einen höheren Verbrauch von Opioiden und eine höhere Inzidenz von Juckreiz, aber eine ähnliche Inzidenz der anderen Nebenwirkungen. Die Aufenthaltsdauer im KH war nicht unterschiedlich.

Schlussfolgerung:

- PCA ist in der postoperativen Schmerzkontrolle effektiver als die konventionelle systemische Analgesie.

Hudcova J, McNicol ED, Quah CS, Lau J, Carr DB. Patient controlled opioid analgesia versus conventional opioid analgesia for postoperative pain. Cochrane Database of Systematic reviews. 2, 2009

Indikationen für patientenkontrollierte Analgesie

- Primär große Eingriffe, vorbestehende Opioidtherapie, sekundär unzureichende Analgesie durch nurse - controlled Analgesie und hoher Opioidverbrauch im Aufwachraum.
- Man kann verschiedene Substanzen von den Gruppen der Opioide verwenden: Morphin, Piritramid und neuerdings auch Hydromorphon i.v. und Oxycodon i.v.
- Piritramid wird zur 80% über die Faeces ausgeschieden, hat ebenfalls keine aktiven Metaboliten, aber eine größere Tendenz bezüglich Sedierung.

Lehmann KA, Tenbuhs B, Hoeckle W. Patient-controlled analgesia with piritramid for the treatment of postoperative pain. Acta Anaesthesiol Belg; 37(4):247-57

- 50 Personen nach plastischer Brustrekonstruktion oder größeren Operationen im Bereich der WS wie lumbale spinale Fusionen erhielten eine PCA für postoperative Schmerztherapie. Die Pat. wurden randomisiert und erhielten entweder Morphin 45 µg/kg oder Oxycodon 30 µg/kg i.v.
- Die Schmerzstärke wurde mit der Visuellen Analogskala dokumentiert, die Nebenwirkungen zur 3., 9. und 24 Stunde aufgezeichnet.

Schlussfolgerung

Es wurden ähnliche Dosierungen von i.v. Oxycodon und Morphin mittels PCA Pumpe für die postoperative Analgesie benötigt.

Silvastrri M, Rosenberg P, Seppälä T, Svartling N. Pitkänen M. Comparison of analgesic efficacy of oxycodone and morphine in postoperative intravenous patient-controlled analgesia. Acta Anaesthesiol Scand 1998; 42:576-580

Schlussfolgerung

- **Hydromorphon ist 5 x potenter als Morphin.** Morphin ist ungefähr 10 x weniger lipidlöslich als Hydromorphon, daher ist die Absorption von subkutanem Compartment in die systemische Zirkulation langsamer und reduziert die Bioverfügbarkeit von Morphin.

Moulin DE, Kreeft JH, Murray-Parsons N, Bouquillon AI. Comparison of continous subcutaneous and intravenous hydromorphone infusions for management of cancer pain. The Lancet 1991; 337(23):465-468

- Prospektive, randomisierte, doppelblinde Studie, 191 Patienten mit akuten starken Schmerzen wurden eingeschlossen.
- Entweder erhielten sie Hydromorphon 0,015 mg/kg oder 0,1 mg/kg Morphin. Die mittlere Schmerzlinderung nach 30 min war mit i.v. Hydromorphon NRS 5,5 vs. NRS 4,1 mit i.v. Morphin.
- Die Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen ähnlich, nur Juckreiz trat mit Hydromorphon nicht auf.

Schlussfolgerung:

- Für die Behandlung von akuten, starken Schmerzen in der Notfallmedizin ist i.v. Hydromorphon mit 0,015 mg/kg eine Alternative zu i.v. Morphin mit 0,1 mg/kg KG.

Chang AK, Bijur PE, Meyer RH, Kenny MK, Solorzano C, Gallagher EJ. Safety and Efficacy of Hydromorphone as an Analgesic Alternative to Morphine in Acute Pain: A Randomized Clinical Trial. Annals of Emergency Medicine 2006; 48(2):164-172

Nebenwirkungen

- Die Inzidenz der Nebenwirkungen sind einschließlich respiratorischer Atemdepression die gleichen bei intravenöser PCA und intermittierende analgetische Opioidverabreichung. Es gibt in Studien viele unterschiedliche Definitionen von respiratorischer Atemdepression. Im aktuellen Review ist die Inzidenz der respiratorischen Atemdepression 1,2 – 11,5%, wenn man die Atemfrequenz und die Sauerstoffsättigung als Indikator verwendet.
- Vergleicht man patientenkontrollierter Analgesie mit Opioiden mit einer kontinuierlichen intravenösen Opioidverabreichung, gibt es auf Allgemeinstationen eine **fünfmal höhere Inzidenz von respiratorischer Atemdepression.**

Cashman JN, Dolin SJ. Respiratory and haemodynamic effects of acute postoperative pain management: evidence from published data. Br J Anaest 2004; 93:212-23

Schug SA, Torrie JJ. Safety assessment of postoperative pain management by an acute pain service. Pain 1993; 55:387-91

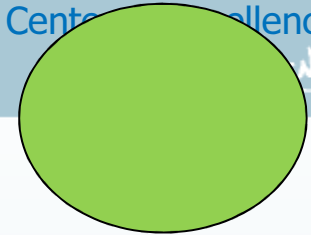
Zusammenfassung

- Intravenöse patientenkontrollierte Analgesie mit Opioiden bewirkt eine bessere Analgesie als konventionelle parenterale Opioide.
- Patientenpräferenz für intravenöse PCA – Opioiddosierung ist höher, wenn man sie mit konventionellen Opioidregimes vergleicht.
- Die Opioidverabreichung bei intravenöser PCA führt nicht zu einem verkürzten Krankenhausaufenthalt oder zu einer niedrigeren Inzidenz von opioidbezogenen Nebenwirkungen verglichen mit traditionellen Methoden der intermittierend parenteralen Opioidverabreichung.
- Die Addition von Ketamin zu PCA Morphin verbessert nicht die Analgesie und reduziert auch nicht die Inzidenz von opioidbedingten Nebenwirkungen. Reduktion von Hyperalgesie und chronischen Schmerzen?
- In Bezug auf Nebenwirkungen bei Niereninsuffizienz werden Hydromorphon und Piritramid besser toleriert.

Snijdelaar DG, Cornelisse HB, Schmid RL et al. A randomised, controlled study of perioperative low dose s(+) ketamine in combination with postoperative patient-controlled s (+) ketamine and morphine after radical prostatectomy. Anaesthesia 2004; 59:222-28

Opioide

- **Pharmakodynamik und Hauptwirkung**
- **Pharmakokinetik**
- **Akutschmerztherapie**
- **Analgosedierung**
- **Opioidantagonisten**
- **Chronische Schmerztherapie**



Welche Aussage trifft für peripher wirksame Opioidantagonisten zu?

1. Blockieren nur periphere Opioid-Rezeptoren, da keine Passage der Blut-Hirn-Schranke
2. Reduzieren periphere NW einer Opioid-Therapie
3. Sind in hohen Dosen atemdepressiv
4. Werden auch bei Nervenschmerzen eingesetzt

Welche Aussage trifft für peripher wirksame Opioidantagonisten zu?

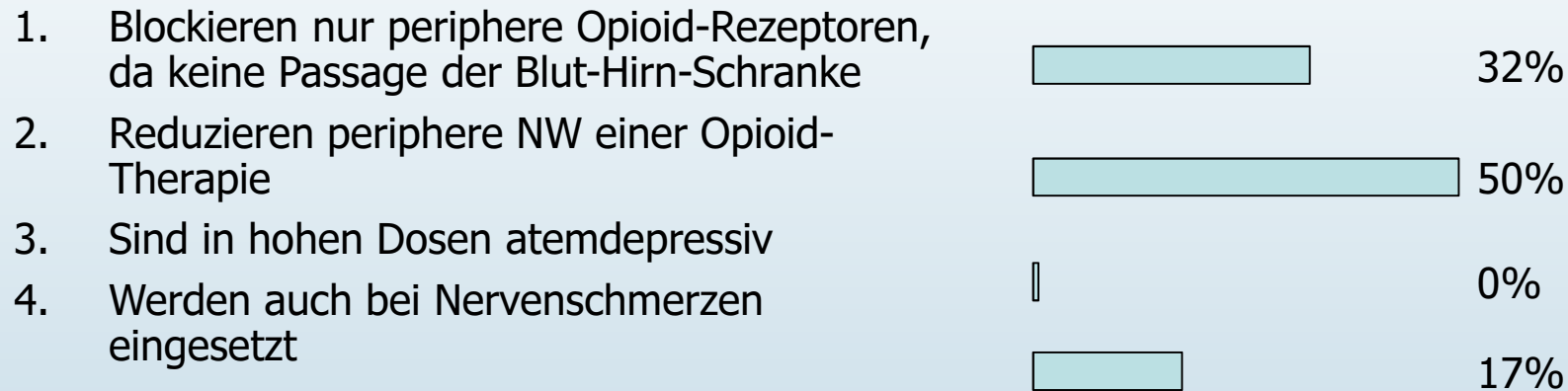
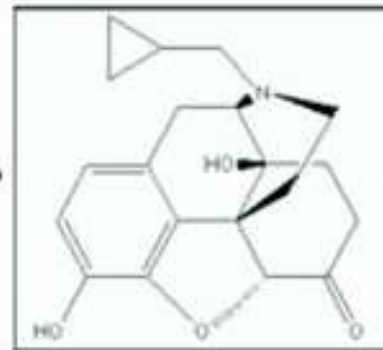


Abb.1: Strukturformel

Naltrexon



**Zentraler und
Peripherer Antagonist**

Methylnaltrexon

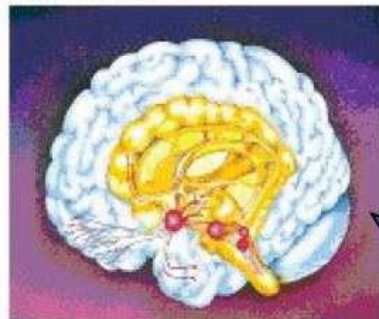


**Selektiver peripherer
Antagonist**

*Medahead advice Palliativmedizin. Praxisorientierte Empfehlungen von Meinungsbildnern.
Methylnaltrexon bei Opioid-induzierter Obstipation. 2008; S 1-8*

Methylnaltrexon (MNTX, Relistor®) Kausale Therapie der opioid-induzierten Obstipation (OIC)

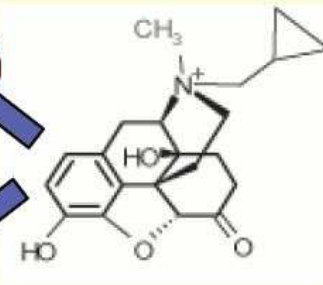
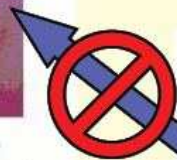
Opioids activate receptors in the brain and provide pain relief...



--Blood Brain Barrier--



...but receptor activation in the GI tract results in constipation.



μ-Opioid-Rezeptor-Antagonist

- Höhere Polarität und geringere Fettlöslichkeit als Naltrexon
- Blockiert nur periphere Opioid-Rezeptoren, da keine Passage der Blut-Hirn-Schranke
- Reduziert periphere NW einer Opioid-Therapie

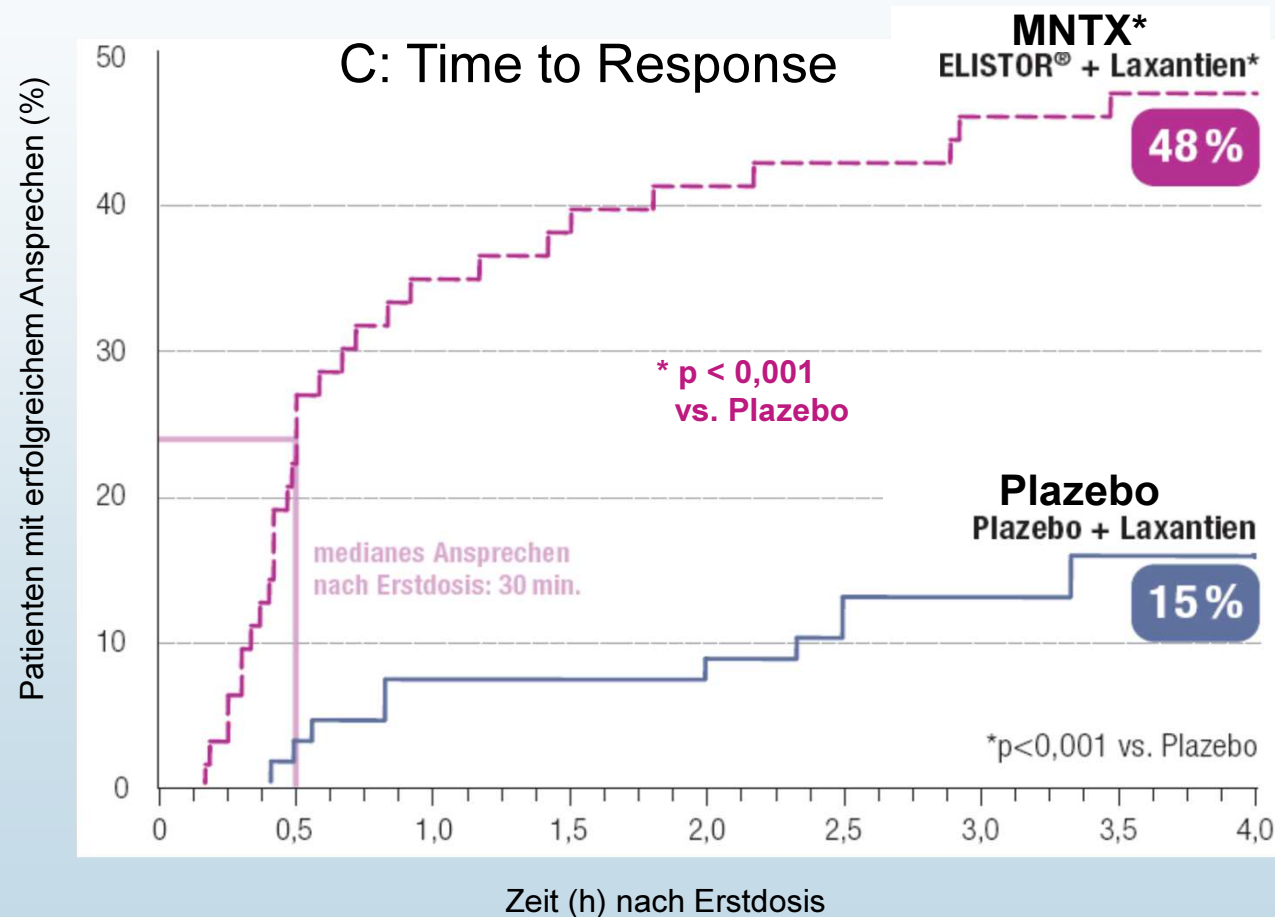
Anwendung:

- Subkutane Injektion

Dosierung:

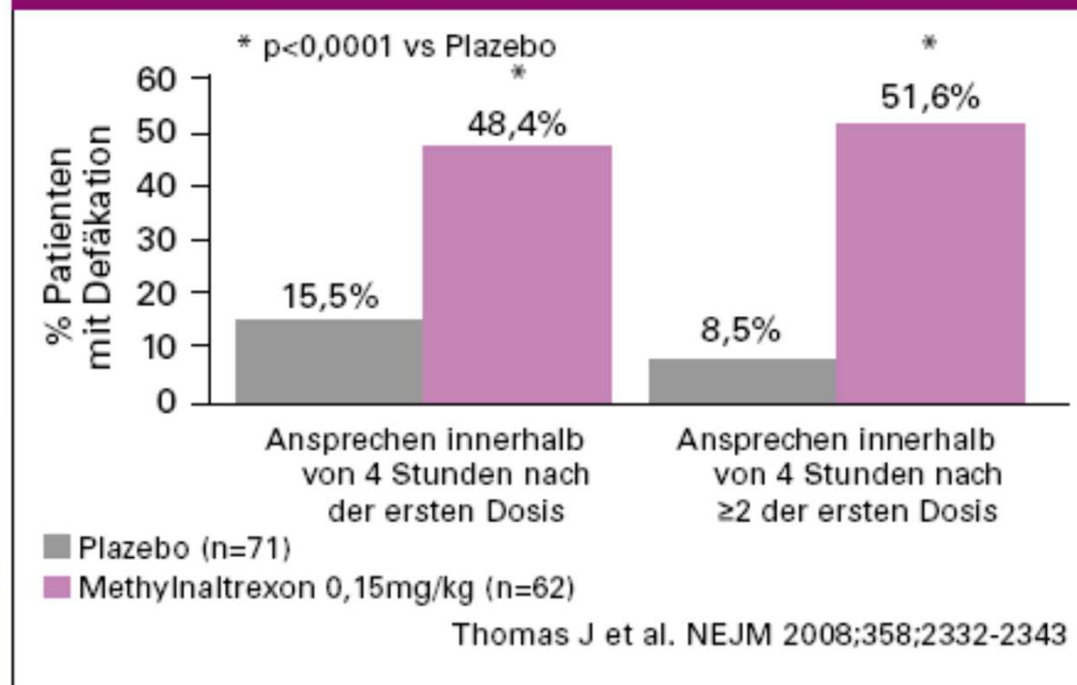
- 38 kg bis unter 62 kg KG: 0,4 ml (8 mg)
- 62 kg bis 114 kg KG: 0,6 ml (12 mg)
(Dosierungen unter- und oberhalb werden **individuell** berechnet)

Studie 302: Zeit bis zum Wirkeintritt nach Methylalntrexon-Gabe



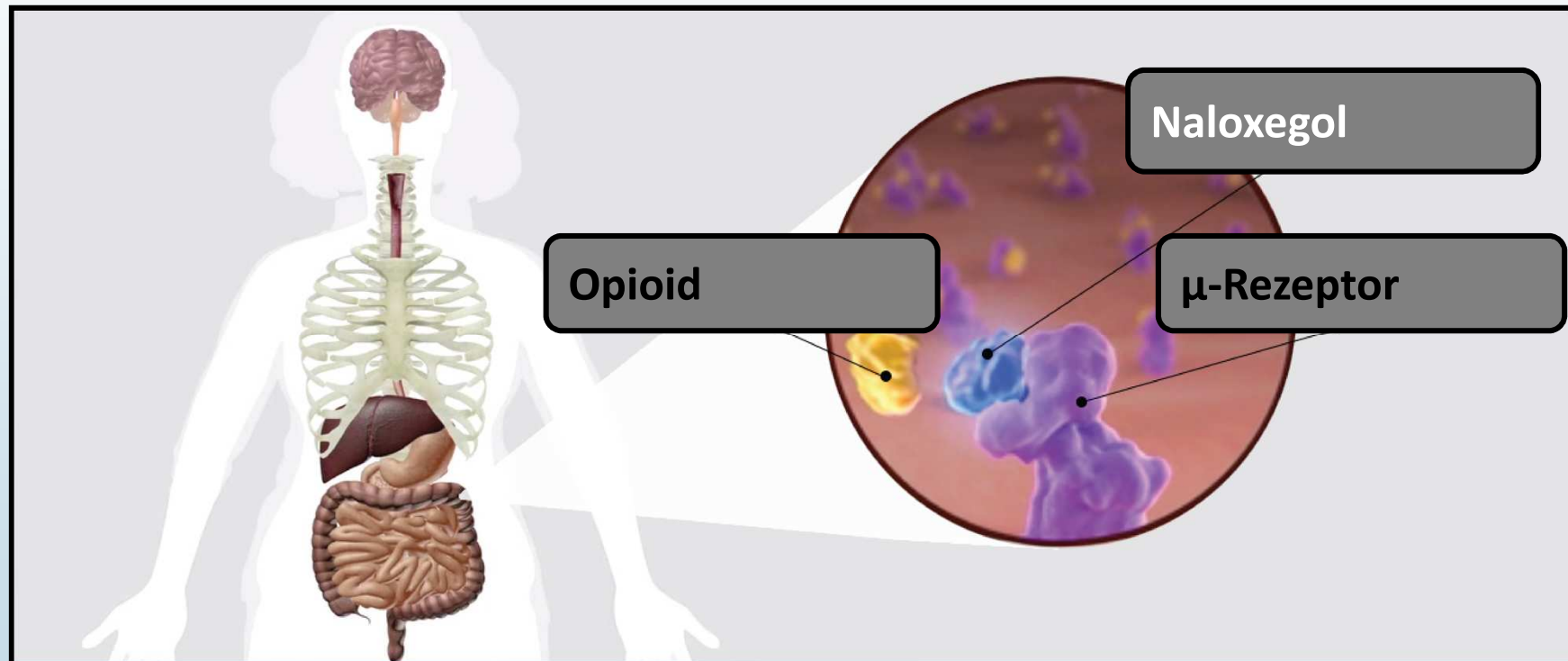
→ Schneller Wirkeintritt: Bei der Hälfte der Patienten, die innerhalb von vier Stunden auf MNTX ansprachen, lag die mittlere Zeit bis zum Stuhlgang bei 30 Minuten

Abb.1: 302: Ansprechen nach 4 Stunden



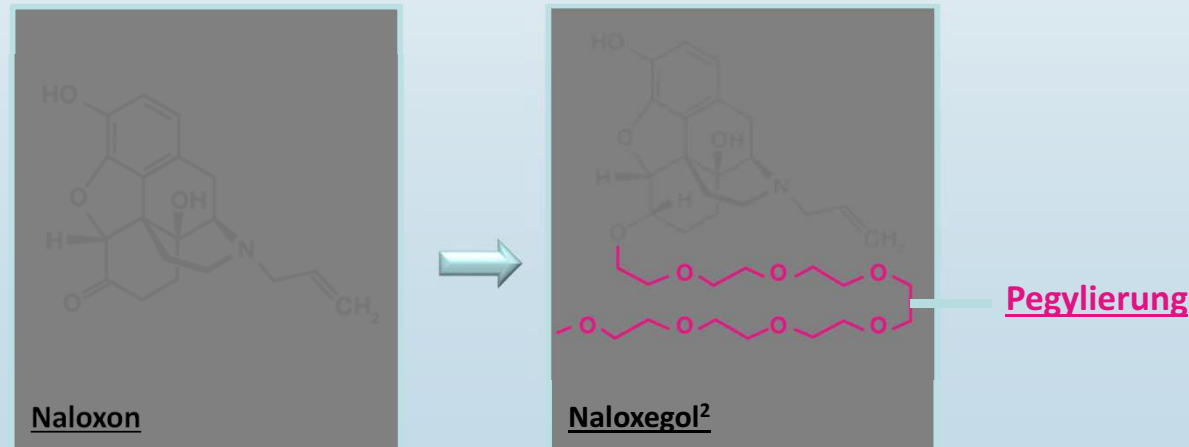
***Medahead advice Palliativmedizin. Praxisorientierte Empfehlungen von Meinungsbildnern.
Methylnaltrexon bei Opioid-induzierter Obstipation. 2008; S 1-8***

Naloxegol (MOVENTIG®) wirkt durch Blockade der Bindung von Opioiden an μ -Rezeptoren im GI-Trakt



Naloxegol (MOVENTIG®) ist eine Weiterentwicklung von Naloxon

- Naloxegol ist ein peripher wirkender μ -Opioidrezeptor-Antagonist (peripherally acting μ -opioid receptor antagonist, PAMORA)¹
- Pegylierung verhindert die Passage durch die Blut-Hirn-Schranke¹
 - Reduktion der passiven Permeabilität
 - Erhöhter Efflux über den P-Glykoproteintransporter



1. Moventig® Fachinformation Stand Dezember 2014.

2. Naloxegol NDA 204-760: Briefing document for the AADPAC. May 6, 2014.

- **Naloxegol (MOVENTIG®) 25 mg hat gezeigt:**

Rasche und nachhaltige Linderung	<ul style="list-style-type: none">• Die meisten Patienten erzielten die erste Darmentleerung innerhalb eines Tages• Erhöhung der Anzahl von Tagen pro Woche mit ≥ 1 kompletter Darmentleerung
Konsistentes Ansprechen	<ul style="list-style-type: none">• Ergebnisse konsistent in Bezug auf Alter, Geschlecht, Gewicht, Opioiddosis
Besserung wichtiger OIC*-Symptome	<ul style="list-style-type: none">• Reduziertes rektales Pressen• Verbesserte Stuhlkonsistenz
Keine Beeinträchtigung der Schmerzkontrolle	<ul style="list-style-type: none">• Keine klinisch relevanten Veränderungen beim täglichen Opioidgebrauch oder den Schmerzscores
Langfristige Verträglichkeit	<ul style="list-style-type: none">• Die Verträglichkeit wurde in klinischen Studien von bis zu 52 Wochen Dauer bewertet• Die Mehrzahl der gastrointestinalen Nebenwirkungen wurde als leicht bis moderat eingestuft und trat zu Beginn der Behandlung auf

* OIC = Opioid-induzierte Obstipation

Bitte beachten Sie: Naloxegol ist indiziert zur Behandlung von OIC bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf Laxantien angesprochen haben.

Naloxegol (MOVENTIG®): Dosierung

- 1 x täglich 25 mg
(Standard-Dosierung)
- Dosisreduktion auf 12,5 mg:
- Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Niereninsuffizienz
- Bei Patienten, die moderate CYP3A4-Inhibitoren einnehmen (z. B. Diltiazem, Verapamil)
- Bei Bedarf



FAZIT

- **Naloxegol (MOVENTIG®)**
- Normalisierung des Stuhlgangs unter Opioidtherapie¹
- Gute Verträglichkeit¹
- Wirkt am Entstehungsort²
- Freie Kombination mit allen Opioiden²

1. Chey WD et al. *N Engl J Med.* 2014;370(25):2387–2396.

2. Moventig® Fachinformation Stand Dezember 2014.

Moventig® 12,5 mg Filmtabletten und Moventig® 25 mg Filmtabletten

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Wirkstoff: Naloxegol. Verschreibungspflichtig.

Zusammensetzung: 1 Filmtablette Moventig® 12,5 mg enthält Naloxegoloxalat, entsprechend 12,5 mg Naloxegol. 1 Filmtablette Moventig® 25 mg enthält Naloxegoloxalat, entsprechend 25 mg Naloxegol.

Sonstige Bestandteile: Tablettenkern: Mannitol (Ph.Eur.) (E421), Mikrokristalline Cellulose (E460), Croscarmellose-Natrium (E468), Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E470b), Propylgallat (Ph.Eur.) (E310)

Tablettenüberzug: Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Macrogol 400 (E1521), Eisen-(III)-oxid (E172) und Eisen(II, III)-oxid (E172).

Anwendungsgebiete: Moventig® ist indiziert zur Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation (OIC) bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf Laxantien angesprochen haben. Zur Definition eines unzureichenden Ansprechens auf Laxantien, siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation.

Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile oder gegen einen anderen Opioid-Antagonisten. Patienten mit bekanntem oder vermutetem gastrointestinalem (GI) Verschluss oder bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen rezidivierenden Verschluss wegen des möglichen Auftretens einer gastrointestinalen Perforation. Patienten mit zugrundeliegender Krebserkrankung, die ein erhöhtes Risiko für eine GI Perforation haben, wie z. B. solche mit bestehenden Malignomen des Gastrointestinaltrakts oder des Peritoneums, rezidivierendem oder fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, Therapie mit Inhibitoren des Gefäßwachstumsfaktors (VEGF). Gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Clarithromycin, Ketoconazol, Itraconazol oder Telithromycin, Proteasehemmer wie Ritonavir, Indinavir oder Saquinavir; Grapefruitsaft, wenn er in großen Mengen konsumiert wird).

Nebenwirkungen: *Sehr häufig:* Abdominaler Schmerz, Diarrhö. *Häufig:* Nasopharyngitis, Kopfschmerzen, Flatulenz, Übelkeit, Erbrechen, Hyperhidrose. *Gelegentlich:* Opioid-Entzugssyndrom.

Weitere Hinweise: siehe Fachinformation. **Pharmazeutischer Unternehmer:** AstraZeneca GmbH; 22876 Wedel, E-Mail:

azinfo@astrazeneca.com, www.astrazeneca.de, Servicehotline für Produktanfragen: 0800 22 88 660.

Stand: Dezember 2014.

666914011/15

Naloxon ist ein kompetitiver reiner Opioidantagonist, er bindet mit hoher Affinität an allen Opioidrezeptoren und hebt alle Wirkungen von Morphin auf.

Pharmakokinetik:

Naloxon überwindet sehr rasch die Blut-Hirn-Schranke, was zum schnellen Wirkungseintritt führt. Der schnelle Abfall der Liquorkonzentration bedingt eine kurze Wirkdauer, die Plasmahalbwertszeit nach intravenöser Applikation beträgt bei Erwachsenen etwa 70 Minuten, bei Neugeborenen ca. 2,5 – 3,5 Stunden.

Im Vergleich mit Morphin erfolgt der Eintritt von Naloxon in das ZNS 8 – 10 mal schneller. Die maximale Morphinkonzentration im Gehirn wird jedoch länger aufrechterhalten als diejenige von Naloxon. Dies erklärt das mögliche Auftreten eines Rebound-Effektes.

Naloxon wird überwiegend in der Leber metabolisiert und als Glukuronid mit dem Urin ausgeschieden. Hauptmetabolit ist das Naloxonglukuronid. Innerhalb von 72 Stunden werden etwa 70 % der applizierten Dosis im Urin wiedergefunden.

Die Plasmaproteinbindung von Naloxon liegt im Bereich von 32 – 45 %.

Untersuchungen am trächtigen Schaf zeigten einen raschen Plazentatransfer. 2 Minuten nach einer i.v.-Gabe in das Muttertier war Naloxon im Carotisblut des Feten nachzuweisen.

Bei Neugeborenen, deren Mütter i.v.-Gaben von Naloxon erhalten haben, wurden Naloxon-Plasmaspiegel gefunden, die auf einen leichten und raschen Plazentatransfer schließen lassen.

Unerwünschte Nebenwirkungen durch Naloxon manifestieren sich als sympathoadrenerge Gegenreaktion durch den abrupten Wegfall der Opioidwirkung als Tachykardie, Hypertension, Arrhythmien, Übelkeit, Erbrechen und Schwitzen. Ein bisher selten beobachteter Effekt sind epileptische Anfälle.

Dosierungsübersicht für Naloxon

Patient/Indikation	Dosis
Erwachsener /Notfall	0,4-2,0mg i.v. (i.m.,s.c.) in 3-5-min-Intervallen bis 10mg
Drogennotfall	0,4-0,8mg i.v. oder 0,8mg i.m. oder s.c
Erwachsener/ „Wegtitrieren“	40µg im Abstand von 1 min i.v.
Kind	0,1mg/kg i.v. (i.m.,s.c.) alle 10 min
Neugeborenes	10-100µg/kg
Erwachsener/Re- morphinisierungs-Prophylaxe	5-15µg/kg/h (bis 30µg/kg/h bei Methadon-Intoxikation)
Kind/Remorphinisierungs- Prophylaxe	10-150µg/kg/h
Pruritus bei RM-naher Opioidanwendung	40-80µg i.v.
Pruritusprophylaxe	0,25-2,4 µg/kg/h i.v.
septischer Schock	30µg/kg + 30-200µg/kg/h für 1-16 Stunden

Wo Opiode parenteral verabreicht werden, muss Naloxon jederzeit griffbereit sein.

Ein Patient, der Naloxon erhalten hat, muss kardiorespiratorisch überwacht werden.

Praktisches Vorgehen einer Antagonisierung nach Analgosedierung mit einem Benzodiazepin und einem Opioid

1. Flumazenil 0,2mg – klart das Bewusstsein nach einer Minute nicht auf, neuerliche Flumazenilgabe von 0,1 mg.
2. wenn nach einer Minute keine Reaktion erfolgt: 40µg Naloxon i.v. Schritten
Wesentlich ist die Gabe des BZD-Antagonisten **vor** dem Opioidantagonisten:
auf diese Weise kann der Patient postoperativ einen schmerzarmen Zustand ohne Rebound-Hypertonie erleben

Opioide

- **Pharmakodynamik und Hauptwirkung**
- **Pharmakokinetik**
- **Akutschmerztherapie**
- **Analgosedierung**
- **Opioidantagonisten**
- **Chronische Schmerztherapie**

Opioide bei chronischen Nicht-Tumorschmerzen

Voraussetzungen/ Eingangskriterien

Indikationen

Durchführungsrichtlinien

Abbruchkriterien



Therapie von chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen

Interdisziplinäre Diagnostik



Kausaltherapie



Symptomatische Therapie

physiotherapeutisch

physikalisch

medikamentös

psychologisch

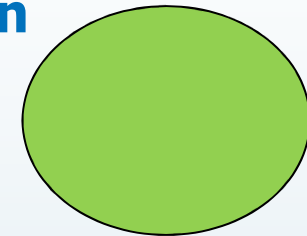
interventionell

Opioide bei nicht-tumorbedingten Schmerzen

Voraussetzungen

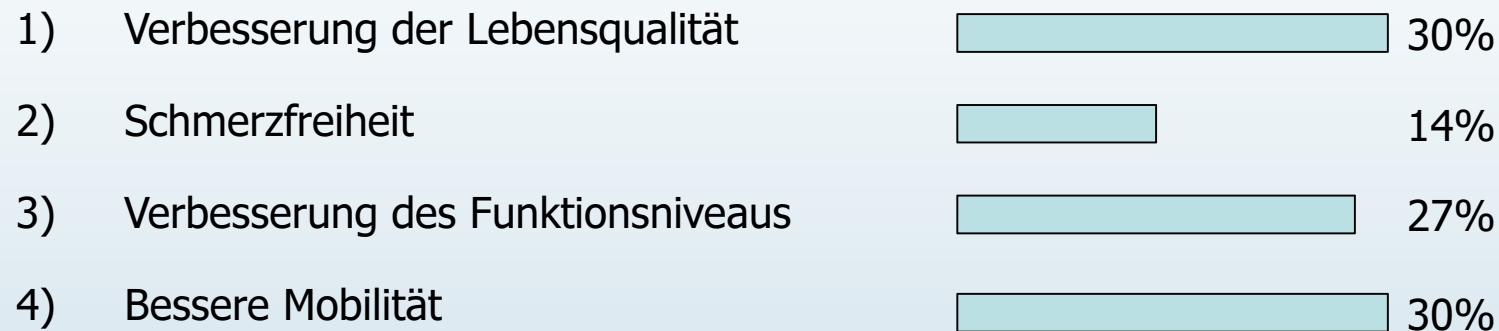
- **Eindeutige Schmerzdiagnose**
- **Interdisziplinäre Schmerzdiagnostik**
- **Ausschluß psychogener Ursachen**
- **Kausale Therapie erfolglos/ nicht möglich**
- **Nichtopioide und Coanalgetika erfolglos**
- **Vorstellen in einer interdisziplinären Schmerzkonferenz**

Was sind Ziele einer Opioidtherapie bei chronischen Schmerzen?



- 1) **Verbesserung der Lebensqualität**
- 2) **Schmerzfreiheit**
- 3) **Verbesserung des Funktionsniveaus**
- 4) **Bessere Mobilität**

Was sind Ziele einer Opioidtherapie bei chronischen Schmerzen?



Opioide bei nicht-tumorbedingten Schmerzen

Zielgrößen

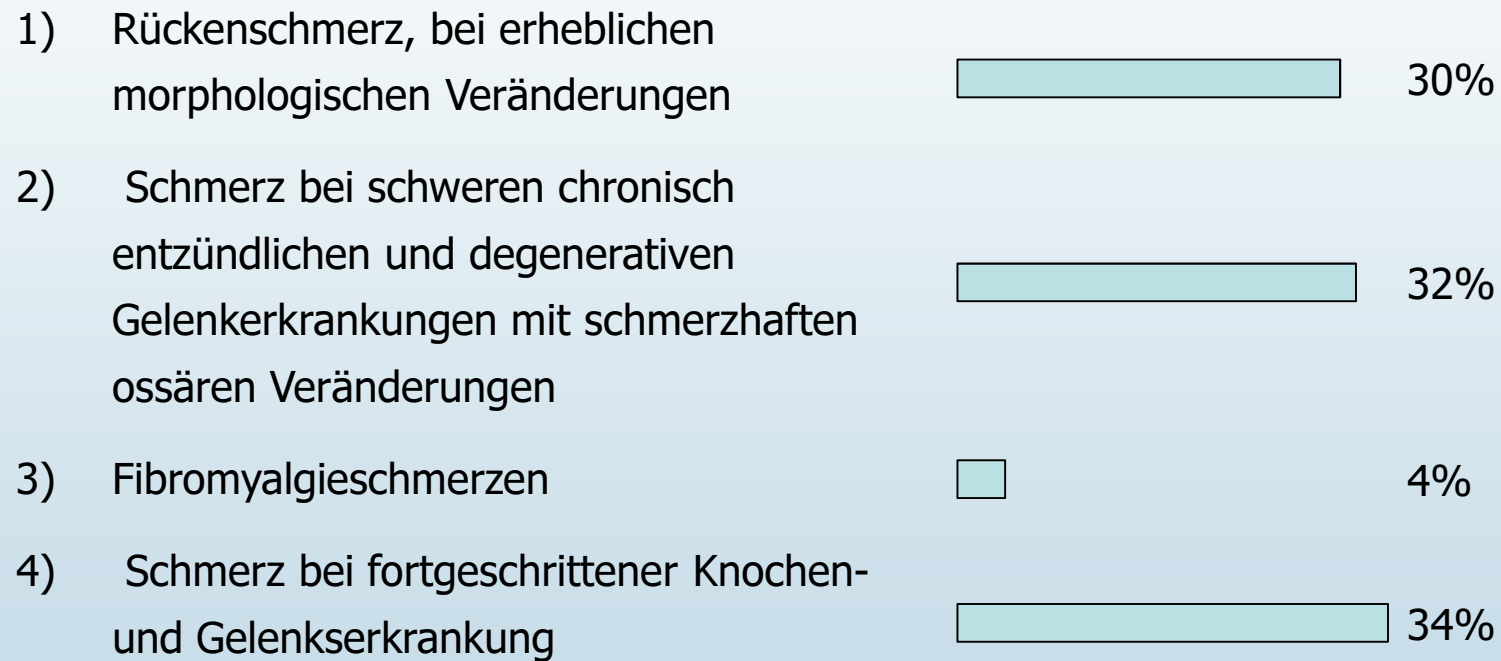
- **Reduktion der Schmerzintensität**
- **Verbesserung der Lebensqualität**
- **Verbesserung des Funktionsniveaus**
- **Steigerung der psychosozialen Aktivität**



Was sind Indikationen für eine Opioidtherapie bei chronischen Nicht – Tumorschmerzen?

1. Rückenschmerz, bei erheblichen morphologischen Veränderungen
2. Schmerz bei schweren chronisch entzündlichen und degenerativen Gelenkerkrankungen mit schmerzhaften ossären Veränderungen
3. Fibromyalgieschmerzen
4. Schmerz bei fortgeschrittener Knochen- und Gelenkerkrankung

Was sind Indikationen für eine Opioidtherapie bei chronischen Nicht – Tumorschmerzen?



Mögliche Indikationen einer 4- bis 12-wöchigen Schmerztherapie mit opioidhaltigen Analgetika

Krankheitsbild	Evidenzlevel (nach Oxford)	Empfehlungsstärke	Konsensusstärke
chronische Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie	1a	stark	starker Konsens
Postzosterneuralgie (PZN)	1a	offen	starker Konsens
chronische Schmerzen bei Arthrose	1a	offen	starker Konsens
chronischer Rückenschmerz	1a	offen	starker Konsens
chronischer Phantomschmerz	2b	offen	starker Konsens
chronischer Schmerz nach Rückenmarksverletzung	2b	offen	starker Konsens
chronische Schmerzen bei Radikulopathie	2b	offen	starker Konsens
chronische Schmerzen bei rheumatoider Arthritis	2b	offen	Konsens
chronische Schmerzen bei Gehirnläsionen (z. B. Zustand nach Thalamusinfarkt; multiple Sklerose)	5	KKP: individueller Therapieversuch	starker Konsens
chronische Schmerzen beim komplexem regionalen Schmerzsyndrom (CRPS) Typ I und II	5	KKP: individueller Therapieversuch	starker Konsens
chronische Schmerzen bei Polyneuropathie anderer Ätiologie als Diabetes mellitus und PZN (z. B. HIV, medikamentös induziert, alkoholtoxisch)	5	KKP: individueller Therapieversuch	starker Konsens
chronische sekundäre Kopfschmerzen (z. B. nach Subarachnoidalblutung)	5	KKP: individueller Therapieversuch	starker Konsens
chronische Schmerzen bei manifester Osteoporose (Wirbelkörperfrakturen)	5	KKP: individueller Therapieversuch	starker Konsens
chronische Schmerzen bei anderen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen außer rheumatoider Arthritis (z. B. systemischer Lupus erythematodes, seronegative Spondyloarthritis)	5	KKP: individueller Therapieversuch	starker Konsens
chronische postoperative Schmerzen (z. B. Postthorakotomie-, Poststernotomie-, Postmastektomiesyndrom und nach Bauch-, Gesichts- und Hernienoperationen)	5	KKP: individueller Therapieversuch	starker Konsens
chronische Schmerzen bei ischämischen und entzündlichen arteriellen Verschlusskrankheiten	5	KKP: individueller Therapieversuch	starker Konsens
chronische Schmerzen bei Dekubitus Grad 3 und 4			starker Konsens
chronische Schmerzen bei fixierten Kontrakturen bei pflegebedürftigen Patienten			Konsens

Kontraindikationen einer Schmerztherapie mit opioidhaltigen Analgetika

Krankheitsbild	Evidenzlevel (nach Oxford)	Empfehlungsstärke	Konsensusstärke
primäre Kopfschmerzen	3b	KKP	starker Konsens
funktionelle Störungen	5	KKP	starker Konsens
Fibromyalgiesyndrom* ₁	4b	negativ	starker Konsens
chronischer Schmerz als (Leit-)Symptom psychischer Störungen (atypische Depression, anhaltende somatoforme Schmerzstörung, generalisierte Angststörung, posttraumatische Belastungsstörung])	5	KKP	Konsens
chronische Pankreatitis* ₂	2b	negativ	starker Konsens
chronisch-entzündliche Darmerkrankungen* ₂	3b	negativ	starker Konsens
komorbide schwere affektive Störung und/oder Suizidalität	5	KKP	starker Konsens
aktueller schädlicher Gebrauch oder Weitergabe von Medikamenten an unberechtigte Personen und/oder schwerwiegendem Zweifel an verantwortungsvollem Gebrauch opioidhaltiger Analgetika (z. B. unkontrollierte Medikamenteneinnahmen und/oder anhaltende fehlende Bereitschaft oder Unfähigkeit zur Einhaltung des Behandlungsplans)	5	KKP	starker Konsens
geplante oder bestehende Schwangerschaft	5	KKP	starker Konsens

*1 Ausnahme: Tramadol (wirkt auch hemmend auf Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin), Evidenzlevel 2b, offene Empfehlung (kann als Therapieoption erwogen werden)

*2 Eine zeitlich befristete Therapie (< 4 Wochen) im akuten Schub ist möglich. KKP, klinischer Konsensuspunkt

Starke Empfehlung :

Bereits nach 6 Wochen Anwendungsdauer sollte geprüft werden, ob die durch konstante Dosierung eines opioidhaltigen Analgetikums erzeugte, **häufig im Zeitverlauf abnehmende Schmerzlinderung und Funktionsverbesserung** ausreicht, **eine Fortführung dieser Behandlung zu begründen**, und ob die Adhärenz primär auf einer verbesserten Schlafqualität oder auf einer klinisch bedeutsamen Schmerzlinderung beruht.

Starke Empfehlung :

Die Langzeitanwendung opioidhaltiger Analgetika sollte interdisziplinär geprüft oder qualifiziert ausgesetzt werden, wenn: sie keine Wirkung zeigt, die zugrunde liegende Schmerzursache nicht mehr vorliegt oder durch Physiotherapie oder andere Interventionen behoben wurden, der Patient auffälliges Verhalten (Selbstgefährdung, Konsum illegaler Drogen oder Alkohol, intentionale Überdosierung, Suizidversuch, aggressive Verhaltensweisen, Verteilung bzw. Verkauf an Dritte, Fälschung von Rezepten, Stehlen oder Borgen von Medikamenten) zeigt oder Anzeichen einer Abhängigkeitserkrankung.

KERNAUSSAGEN

Die Langzeitanwendung (≥ 3 Monate) von opioidhaltigen Analgetika beim chronischen Nichttumorschmerz wird national und international aufgrund der Diskrepanz zwischen klinischer Anwendung und vorhandener Evidenz kritisch diskutiert.

- **Opioidhaltige Analgetika sind eine medikamentöse Therapieoption in der kurzfristigen Therapie (4–12 Wochen) von chronischen Schmerzen bei Arthrose, diabetischer Polyneuropathie, Postzosterneuralgie und chronischen Rückenschmerzen.**
- **Von einer Langzeittherapie (≥ 26 Wochen) bei diesen Erkrankungen profitieren circa 25 % der Patienten.**
- Bei anderen Krankheitsbildern ist eine kurz- und langfristige Therapie mit opioidhaltigen Analgetika als individueller Therapieversuch zu bewerten.
- Kontraindikationen einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika sind primäre Kopfschmerzen sowie funktionelle und psychische Störungen mit dem Leitsymptom Schmerz.
- **Um die möglichen Risiken einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika zu minimieren (missbräuchliche Verwendung, sexuelle Störungen, erhöhte Mortalität), müssen die Wirksamkeit und Nebenwirkungen regelmäßig überprüft werden.**

Schlüsselempfehlungen zu Maßnahmen vor Einleitung einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika (klinische Konsenspunkte)

- 1. Differenzialindikation opioidhaltiger Analgetika:** Bei der Auswahl eines opioidhaltigen Analgetikums und seiner Applikation sollen Begleiterkrankungen des Patienten, Kontraindikationen für transdermale Systeme oder eine orale Einnahme, das Nebenwirkungsprofil des opioidhaltigen Analgetikums sowie Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. **Starker Konsens**
- 2. Kurzwirksame versus langwirksame Präparate:** Präparate mit retardierter Galenik beziehungsweise langer Wirkdauer sollten eingesetzt werden. **Konsens**
- 3. Einnahmeschema:** Die Einnahme der opioidhaltigen Analgetika sollte nach einem festen Zeitplan (in Abhängigkeit von der Wirkdauer des jeweiligen Präparates) erfolgen. **Starker Konsens**
- 4. Präparateaustausch:** Bei stabiler Einstellung sollte ein Umsetzen auf ein Präparat mit anderen pharmakokinetischen und -dynamischen Charakteristika nur in Rücksprache mit dem behandelnden Arzt und nach Aufklärung des Patienten erfolgen. **Starker Konsens**
- 5. Startdosis:** Die Therapie soll mit niedrigen Dosen begonnen werden. **Starker Konsens**
- 6. Optimale Dosis und Therapieresponse:** Eine optimale Dosis liegt bei einem Erreichen der zuvor formulierten Therapieziele bei gleichzeitigen geringen beziehungsweise tolerablen Nebenwirkungen vor. **Starker Konsens**

- 7. Höchstdosis:** Eine Dosis von > 120 mg/d orales Morphinäquivalent soll nur in Ausnahmefällen überschritten werden. **Starker Konsens**
- 8. Langzeittherapie:** Eine Therapie > 3 Monate soll nur bei Therapierespondern durchgeführt werden. **Starker Konsens**
- 9. Behandlung von Übelkeit:** Eine antiemetische Behandlung kann bereits zu Beginn der Therapie erfolgen. Nach etwa 2–4 Wochen soll die Indikation für ein Absetzen der antiemetischen Therapie überprüft werden. **Starker Konsens**
- 10. Behandlung von Obstipation:** Die Behandlung von Obstipation mit Laxantien sollte bei den meisten Patienten prophylaktisch begonnen werden. Bei vielen Patienten ist während der gesamten Therapie mit opioidhaltigen Analgetika die Gabe von Laxantien erforderlich. **Starker Konsens**
- 11. Medikamentenpause:** Nach 6 Monaten soll mit Patienten mit einer Therapieresponse die Möglichkeit einer Dosisreduktion und/oder eines Auslassversuches besprochen werden, um die Indikation der Fortführung der Behandlung und das Ansprechen auf parallel eingeleitete nichtmedikamentöse Therapie-maßnahmen (z. B. multimodale Therapie) zu überprüfen. **Starker Konsens**
- 12. Regelmäßige Therapieüberwachung:** Bei einer Langzeittherapie mit Opioiden soll in regelmäßigen Abständen überprüft werden, ob die Therapieziele weiter erreicht werden und ob es Hinweise für Nebenwirkungen (z. B. Libidoverlust, psychische Veränderungen wie Interesseverlust, Merkfähigkeitsstörungen sowie Sturzereignisse) oder für eine

Wann ist eine psychiatrische Konsultation bei Opioid-Langzeittherapie sinnvoll?

**Erstgespräch
mind. 1 aus 4**

- Psychiatr. Komorbidität? Ja
- Regelmäßig Drogen? Ja
- HSI ≥ 4
- CAGE ≥ 2

**> 3
Monate**

- Opioidtherapie

Psychiatrische
Konsultation

Fragebogen zur Einschätzung der Abhängigkeitsgefahr zu Beginn einer medikamentösen Schmerztherapie mit Opioid-Analgetika

Nikotinabhängigkeit (Heavy Smoking Index)		Abhängigkeitsrisiko
Wann nach dem ersten Aufstehen rauchen oder rauchten Sie die erste Zigarette?	<input type="radio"/> innerh. von 5 Min. = 3 Pkt. <input type="radio"/> 6–30 Min. = 2 Pkt. <input type="radio"/> 31–60 Min. = 1 Pkt. <input type="radio"/> nach 60 Min. = 0 Pkt.	4 Pkt oder mehr
Wie viele Zigaretten pro Tag rauchen Sie?	<input type="radio"/> 10 oder weniger = 0 Pkt. <input type="radio"/> 11–20 = 1 Pkt. <input type="radio"/> 21–30 = 2 Pkt. <input type="radio"/> 31 und mehr = 3 Pkt.	
Fragen nach dem Alkoholkonsum (CAGE)		
Haben Sie schon einmal das Gefühl gehabt, dass Sie weniger trinken sollten?	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	Zwei oder mehr Antworten mit „ja“
Haben Sie sich schon einmal geärgert, dass andere Ihr Trinkverhalten kritisiert haben?	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	
Haben Sie sich wegen Ihres Trinkverhaltens schon einmal schlecht oder schuldig gefühlt?	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	
Haben Sie jemals bereits morgens Alkohol getrunken, um Ihre Nerven zu beruhigen oder Ihren Kater loszuwerden?	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	
Fragen zur psychiatrischen Vorgeschichte		
Gibt es in der Familie (Geschwister oder Eltern) psychiatrische Krankheiten oder Suchterkrankungen (z. B. Alkohol)?	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	Eine oder mehr Antworten mit „ja“
Hatten Sie vor Ihrem 14. Lebensjahr schwere psychische Belastungen und/oder schwere Hirnerkrankungen oder -verletzungen, die Sie in Ihrer Entwicklung deutlich beeinträchtigt haben (Schulschwierigkeiten, Verhaltensprobleme wie Stottern etc.)?	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	
Leiden oder litten Sie an depressiven oder ängstlichen Störungen?	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	
Hinweise auf Missbrauch oder Abhängigkeit von illegalen Drogen?	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	
Fragen zur Einstellung zu Medikamenten		
Glauben Sie, dass Sie ein Medikament glücklicher, zufriedener oder selbstsicherer machen kann?	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	Eine oder mehr Antworten mit „ja“
Glauben Sie, dass ein Medikament entspannen kann und/oder Ihnen hilft, den Alltagsstress abzubauen?	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	
Sind Ihrer Meinung nach Ihre Schmerzen durch die Störung eines Organs bedingt oder können auch seelische Ursachen oder schwere psychosoziale Belastungen zu Verspannungen und damit zu Ihren Schmerzen führen? Bitte ordnen Sie Ihre Einschätzung mit einem Querstrich auf der Linie zwischen den beiden Polen zu	Mein Schmerz ist sicher nur organbedingt Mein Schmerz ist sicher nur Ausdruck meines seelischen Leidens	Je klarer organbedingt, desto geringer ist die Suchtgefahr

Empfehlungen

- **Fahrtüchtigkeit – nur für den jeweiligen Einzelfall zu beurteilen**
- **Aufklärungspflicht**
- **Fahrzeugführung in der Einstellungsphase, bei Dosiskorrektur, bei Wechsel des Opioids, bei schlechtem AZ untersagen**
- **Therapiekontrolle mit Dokumentation**
- **Fahrzeugführung möglich – Therapieverlauf stabil – hinweisen zur kritischen Selbstprüfung**
- **Zweifelsfall - Leistungsüberprüfung**

Starke Opioide bei nichttumorbedingten Schmerzen - Durchführung der Therapie

Schriftliche Aufklärung des Patienten (Patientenvertrag)

- **Therapieziele und Therapiedauer festlegen**
- **Opioidsensitivität der Schmerzen überprüfen (z. B. „Morphintest“ i.v./oral)**
- **Kontrolle von Wirkung und Nebenwirkungen mittels Tagebuch (Schmerzwert, Funktionsverbesserung, Lebensqualität)**

Merke: Eine extrem starke Zunahme von Schmerzen muß fachärztlich abgeklärt werden

Patientenaufklärung zur Opioidaufnahme

Bitte lesen Sie dieses Blatt genau durch. Bei Einverständnis bitten wir Sie um Ihre Unterschrift.

Da aufgrund Ihrer sehr starken Schmerzen andere Methoden der Schmerzbekämpfung nicht den gewünschten Erfolg gebracht haben/erwarten lassen, hat Ihnen Ihr Arzt die Opioidaufnahme empfohlen.

Opioid sind Medikamente, welche bei sehr starken Schmerzen verabreicht werden. Die üblichen Handelsnamen sind Mundidol, Hydal, Durogesic, Morapid, Vandal, Vilan, Temgesic, Tramal, Codidol, Oxycontin.

Die Abgabe und Verwendung dieser Medikamente wird durch das Suchtmittelgesetz geregelt.

Deshalb bitten wir Sie um regelmäßige Kontrollen in der Schmerzambulanz (mindestens alle 3 Monate), wobei in den ersten 3 Monaten die Kontrollen engmaschiger, d.h. 14-tägig bzw. monatlich erfolgen müssen. Auch dürfen Sie Ihre Medikamente nur über **einen** Arzt beziehen.

Bei unsachgemäßen Anwendungen können diese Medikamente zu einem Suchtpotential (Abhängigkeit) führen, weshalb Änderungen in der Dosierung mit dem Arzt besprochen werden müssen. Eine Weitergabe von Medikamenten an Dritte ist **verboten**.

Desweiteren können vor allem in der Einstellungsphase massive Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Verstopfung auftreten. Die meisten Symptome verschwinden nach einigen Tagen, Verstopfung muss aber immer vorbeugend behandelt werden.

Nebenwirkungen im Überblick:

Übelkeit bis hin zum Erbrechen

Obstipation (Verstopfung)

Mundtrockenheit

Müdigkeit, Schwindel

Euphorie

Harnverhalten

Juckreiz

Bronchospasmus (Luftnot, Verkrampfung der Atemwege)

Atemdepression (die letzten beiden sehr selten)

Der Vorteil der Opioid ist, dass sie keine Organschädigungen verursachen. Sie müssen aber den Arzt informieren, falls Ihre Organe bereits beeinträchtigt sind.

Wir müssen Sie darauf aufmerksam machen, dass es besonders in der Einstellungsphase zur Einschränkung der Verkehrstüchtigkeit kommen kann. Wir ersuchen Sie, in dieser Zeit kein Fahrzeug zu lenken. Inwieweit die Verkehrstüchtigkeit eingeschränkt bleibt, kann durch das Kuratorium für Verkehrssicherheit ausgetestet werden.

Wir machen Sie weiters darauf aufmerksam, dass ein rasches Absetzen von Opioiden zu Nebenwirkungen wie schnelle Atmung, Schweißausbrüchen, Zittern, Unruhe führen kann. Wenn Opioid abgesetzt werden, müssen sie langsam reduziert werden, dann treten wenig Nebenwirkungen auf.

Einwilligungserklärung

Ich, habe den oben stehenden Teil gelesen und den Inhalt verstanden. Ich hatte Gelegenheit mit meinem behandelnden Arzt über die geplante Behandlung zu sprechen und ihn über verbliebene Unklarheiten zu befragen. Ich habe nunmehr keine weiteren Fragen mehr und willige in die Behandlung mit Opioiden ausdrücklich ein.

Datum:

Unterschrift:

Fragen des Patienten:

Starke Opioide bei nichttumorbedingten Schmerzen - Durchführung der Therapie

Verordnung von Retard-Präparaten

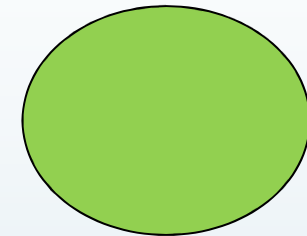
- **Zusatzmedikamente exakt festlegen**
- **Verordnung von Begleitmedikamenten**
- **Verschreibung der Opioide durch einen Arzt (Casemanager)**
- **Behandlungskontrolle initial: 1-2 Wochen**
- **Anschließend im Abstand von 1-3 Monaten**
- **Warnzeichen des Mißbrauchs erkennen, z. B.
Einnahmeunregelmäßigkeiten, unkontrollierte Dosissteigerung,
wiederholter Verlust**

Therapeutische Ansätze bei Nebenwirkungen unter Opioidtherapie

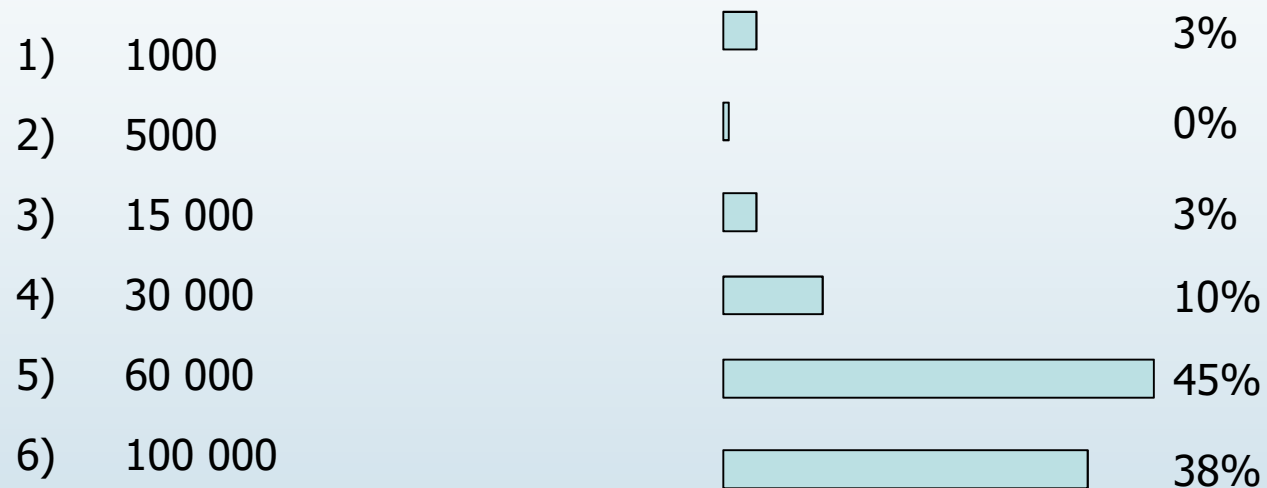
Nebenwirkungen	Häufigkeit	Toleranz	1. Schritt	2. Schritt
Obstipation	Ca. 95%	-	Laxantien	Wechsel des Applikationsweges
Übelkeit/ Erbrechen	Ca. 30%	✓	Antiemetika	Opioidrotation
Sedierung	Ca. 20%	✓	Opioidrotation	Rückenmarksnahe Applikation
Juckreiz	Ca. 2%	-	Opioidrotation	Antihistaminika, Opioidantagonisten
Halluzinationen	Ca. 1%	-	Opioidrotation	Haloperidol

Wieviel Personen sind im Jahr 2017 in den USA an einer Opioidüberdosierung verstorben?

1. 1000
2. 5000
3. 15 000
4. 30 000
5. 60 000
6. 100 000



Wieviel Personen sind im Jahr 2016 in den USA an einer Opioidüberdosierung verstorben?



Pharmakodynamische Interaktionen

Klassiker: Opioid plus Benzodiazepin



KABEG
KLINIKUM KLAGENFURT
AM WÖRTHERSEE

- Mehr als 62.000 Amerikaner starben allein 2017 an Opioid-Überdosierungen³
- Patienten die Opioid- und "Benzo"-Verschreibungen erhalten haben ein 15 x höheres Todesrisiko als normale Patienten ¹.
- Chronische Schmerzpatienten die an einer Opioidüberdosierung verstarben erhielten zu 85% zusätzlich Benzodiazepine²
- Keine Ko-Verschreibung wenn irgendwie möglich



¹ Park TW, Saitz R, Ganoczy D, Ilgen MA, Bohnert AS. Benzodiazepine prescribing patterns and deaths from drug overdose among US veterans receiving opioid analgesics: case-cohort study. *BMJ* 2015;350:.

²Gomes T, Mamdani MM, Dhalla IA, Paterson JM, Juurlink DN. Opioid dose and drug-related mortality in patients with nonmalignant pain. *Arch Intern Med* 2011;171:686–91.

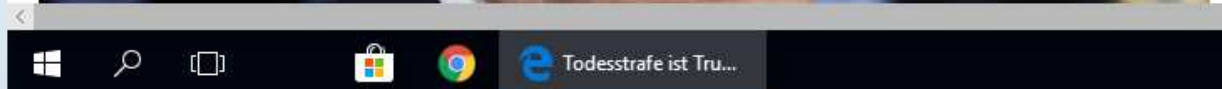
³ IASP Statement on opioids 2018



Ausland

Todesstrafe ist Trumps Antwort auf Opioid- krise in den USA

Montag, 19. März 2018



- Viele Abhängige in den USA sind über verschreibungspflichtige Schmerzmittel wie Oxycodon in die Heroinsucht gerutscht. Seit den 1990er-Jahren wurden die Medikamente in den USA sehr freizügig verschrieben. Studien hatten Hinweise geliefert, dass die Suchtgefahr gar nicht so groß sei. Das ist inzwischen widerlegt.

Definitionen

Toleranz: Abnahme der Wirksamkeit nach wiederholter Einnahme eines Medikamentes

Physische

Abhängigkeit: Auftreten von Entzugssymptomen bei plötzlichem Therapieabbruch oder Anwendung eines Rezeptorantagonisten

Sucht: verhaltenspsychologisches Syndrom, welches durch die zwanghafte, unkontrollierte Suche und Einnahme von Drogen charakterisiert ist

Von den 6 diagnostischen Kriterien der Opioidabhängigkeit nach ICD-10 F

11.2 sollten mindestens ≥ 3 für mindestens einen Monat bestehen

Tabelle 1

1. Starkes Verlangen oder eine Art Zwang zum Substanzkonsum
2. Verminderte Kontrolle über Substanzgebrauch, anhaltender Wunsch oder erfolglose Versuche, den Substanzkonsum zu reduzieren oder zu kontrollieren
3. Ein körperliches Entzugssymptom, wenn die Substanz reduziert oder abgesetzt wird
4. Toleranzentwicklungen gegenüber den Substanzwirkungen
5. Einengungen auf den Substanzgebrauch
6. Anhaltender Substanzgebrauch trotz schädlicher Folgen

ICD Internationale Klassifikation der Krankheiten

Da auch bei einer lege artis durchgeführten Schmerztherapie mit Opioiden im Rahmen einer physischen Abhängigkeit Entzugserscheinungen oder eine Toleranzentwicklung auftreten können, sind diese Kriterien (Tab 1, Pkt 3 und 4) zur Diagnostik einer iatrogenen Opioidabhängigkeit ungeeignet, allerdings auch nicht erforderlich, da die weiteren genannten Kriterien zur Diagnosesicherung ausreichen.

Dilling H, Freyberger HJ (Hrsg)(2008) Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen. Huber, Bern

DIMDI (Hrsg) (2012) ICD-10-GM 2012 Systemisches Verzeichnis. Deutscher Ärzte-Verlag. Köln

Review: Dertwinkel et al, 1996: Sucht: 0,03 - 24%

- **Fehlen einer einheitlichen Definition**
- **Zweideutigkeit der verwendeten Begriffe**
- **Einsatz von kurz wirksamen Opioiden nach Bedarf**

	Ziel Kriterium der Studie	Abhängigkeit definiert	Psychische Abhängigkeit
Taub	+	-	4,1
Portenoy et al.	-	-	5,2
France et al.	+	+	-
Urban et al.	-	-	-
Zenz et al.	-	+	-
Sorge et al.	-	-	-
Bouckoms et al.	+	+	24
Schulzeck et al.	+	+	-
Moran	-	-	-
Arkininstall et al.	-	-	-
Moulin	+	+	-
Papagallo	+	-	-

Inzidenz von Missbrauch und Abhängigkeit

Berechnungen von Fishbain et al. ergaben für die Inzidenz des Opioidmissbrauchs und der Abhängigkeit unter einer Langzeittherapie bei Patienten mit chronisch nichttumorbedingten Schmerz einen Wert von 3,27 %.

In einem 2010 publizierten Cochrane-Review wurde eine Inzidenz von 0,1 – 0,3 % angenommen.

Fishbain DA, Cole B, Lewis J et al (2008) What percentage of chronic nonmalignant pain patients exposed to chronic opioid analgesic therapy develop abuse/addiction and/or aberrant drug-related behaviors? A structured evidence-based review. Pain Med 9:444-459

Noble M, Treadwell JR, Tregear SJ et al (2010) Longterm opioid management for chronic noncancer pain. Cochrane Database Syst Rev:CD006605

Komplikationen der Opioidtherapie

Inwieweit Missbrauchsverhalten durch gezielte Monitoringprogramme mit kleinen Verschreibungsmengen und regelmäßigen Urintests oder durch eine verbesserte Transparenz der Verschreibungen im Hochdosisbereich ähnlich wie in Drogensubstitutionsprogrammen zu reduzieren ist, bleibt abzuwarten.

Manchikanti L, Manchukonda R, Damron KS et al (2006) Does adherence monitoring reduce controlled substance abuse in chronic pain patients? Pain Physician 9:57-60

Passik SD (2009) Issues in long-term opioid therapy: unmet needs, risks, and solutions. Mayo Clin Proc 84:593-601

Dhalla IA, Persaud N, Juurlink DN (2011) Facing up to the prescription opioid crisis. BMJ 343:d5142. DOI: 10.1136/bmj.d5142.:d5142

McLellan AT, Turner BJ (2010) Chronic noncancer pain management and opioid overdose: time to change prescribing practices. Ann Intern Med 152:123-124

- ❖ Trotz fehlender Evidenz für die Lanzeitanwendung von Opioiden zur Behandlung von CNTS ist in den letzten Jahren ein rasanter Anstieg der Verordnungshäufigkeit zu verzeichnen.
- ❖ Es gibt Hinweise für einen nichtindikationsgerechten Einsatz der Opioide sowie eine Zunahme unerwünschter Effekte wie Missbrauch und Abhängigkeit.
- ❖ Opioidmissbrauch und –abhängigkeit können durch den Einsatz **schnell freisetzender und kurz wirksamer Applikationsformen** gefördert werden.
- ❖ Nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand erscheinen daher die entsprechenden Darreichungsformen zur Behandlung von CNTS nicht indiziert.

**Herzlichen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit!**

Chronische Schmerzen

Therapiemöglichkeiten



Interdisziplinäre Diagnostik

Kausale Therapie

Symptomatische Therapie

psychologisch

**physio-
therapeutisch**

physikalisch

komplementär

medikamentös

Opioidinduzierte Immunsuppression

Zusammenfassung und Bewertung

Bisher gibt es keine überzeugenden Daten, dass Opioide in der Therapie akuter postoperativer oder chronischer Schmerzen eine immunsuppressive Wirkung haben oder das Auftreten von Infektionen begünstigen.

Tab. 1 Opiode und Infektionsrisiko in randomisierten, placebokontrollierten Studien bei Patienten mit chronischen, nichtmalignen Schmerzen

Studie	Erkrankung	Anzahl (randomisiert/ analysiert)	Studienmedikament (Anzahl der untersuchten Dosierungen)	Studien- dauer [Wochen]	Vollständige Listung aller Komplikationen	Beschriebene Infektionen
[51]	Osteoarthritis	646/491	Tramadol (2)	12	Ja	O: Bursitis, Divertikulitis
[52]	Osteoarthritis	230/197	Tramadol	2	Nein	
[53]	Osteoarthritis	246/124	Tramadol	12	Nein	
[54]	Osteoarthritis	416/199	FentanylTDS	6	Ja	O: Harnwegsinfekt, Hepatitis
[55]	Osteoarthritis	370/188	Oxymorphon (40)	2	Nein	
[56]	Osteoarthritis	491/269	Oxymorphon (40)	4	Nein	
[57]	Osteoarthritis	109/36	Oxycodon	13	Ja	O: virale Grippe
[58]	Osteoarthritis	133/63	Kodein	4	Nein	
[59]	Neuropathie (DM ^a)	159/115	Oxycodon	6	Ja	O: grippaler Infekt P: gastrointestinaler Infekt
[60]	Neuropathie (DM ^a)	45/27	Oxycodon ^d	4	Ja	Keine Infektionen
[61]	Neuropathie (DM, PH ^a)	57/41	Morphin ^{d,e}	5 ^g	Nein	
[62]	Neuropathie (PH ^a)	76/44	Morphin ^f	5 ^g	Nein	
[63]	Neuropathie ^b	61/28	Morphin ^{d,f}	2	Nein	
[64]	Neuropathie ^c	45/34	Tramadol	4 ^g	Ja	Keine Infektionen
[65]	Rückenschmerz	719/360	Oxycodon ± Naltrexon	12	Nein	
[66]	Rückenschmerz	235/139	Oxycodon/Oxymorphon	2,5	Nein	
[67]	Rückenschmerz	143/67	Oxymorphon	12	Ja	O: tödliche Pneumonie ^h
[68]	Rückenschmerz	336/147	Tramadol + Paracetamol	13	Nein	

O Opioid, P Placebo.

^aDM diabetisch und PH postherpetisch.

^bLumbal radikulärer Schmerz.

^cVerschiedenste Formen der Polyneuropathie. ^dAktives Placebo.

^eAußerdem Gabapentin.

^fAußerdem trizyklisches Antidepressivum. ^g„Cross-over“-Design (Einnahme je Medikament).

^hTitrationphase vor Randomisierung).

**Rittner HL, Brack A. Opioidinduzierte Immunsuppression – ein klinisch relevantes Problem?
Anaesthesist 2009; 58:7-15**

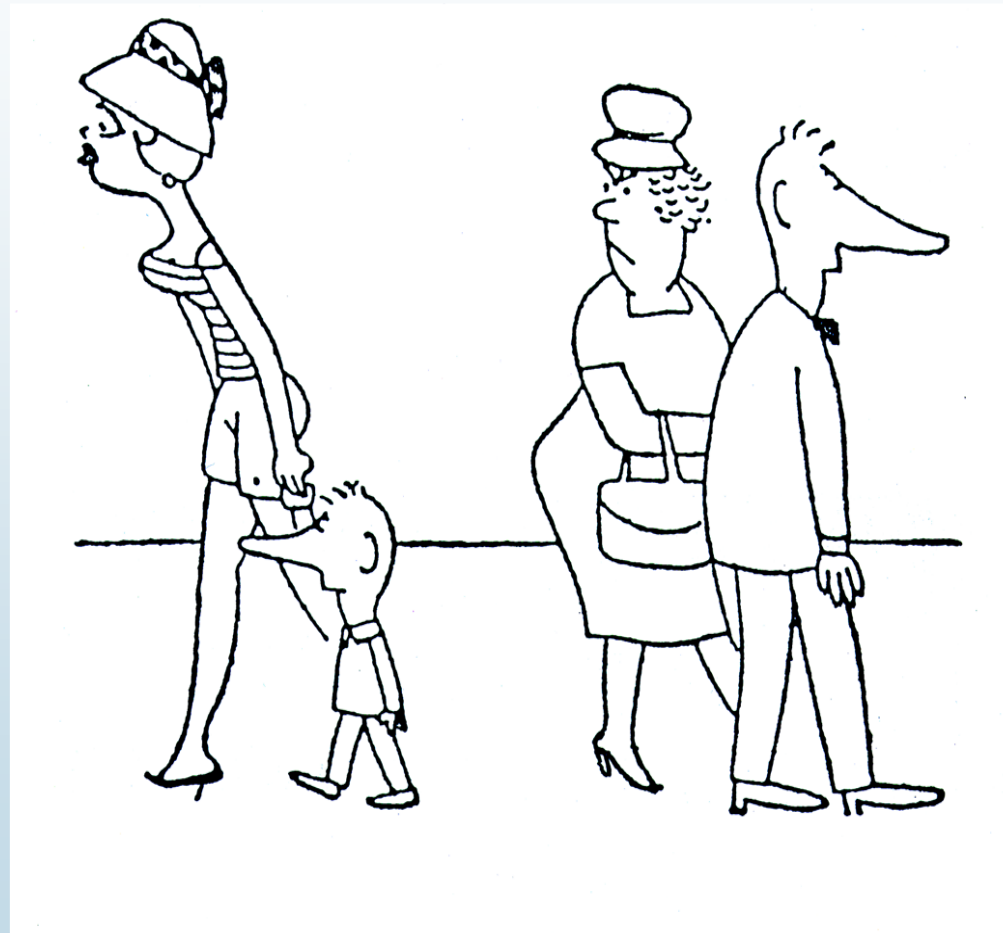
Schlussfolgerung:

Die Frage ist nur, ob es Patientengruppen gibt, bei denen eine Opioidgabe das Infektionsrisiko deutlich erhöhen und somit von Nachteil sein kann, z. B. bei immunsupprimierten Patienten oder Intensivpatienten.

Diese Frage bleibt weiterhin interessant und wichtig, bei dem derzeitigen Wissensstand jedoch noch offen.

So gilt bis zum Beweis des Gegenteils: „Im Zweifel für den Angeklagten!“

Und die Genetik?



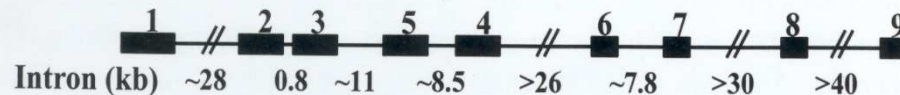
Leider wenig hilfreich!

Opioide

Beispiel MOR 1 - Rezeptor

Rezeptorpolymorphismus

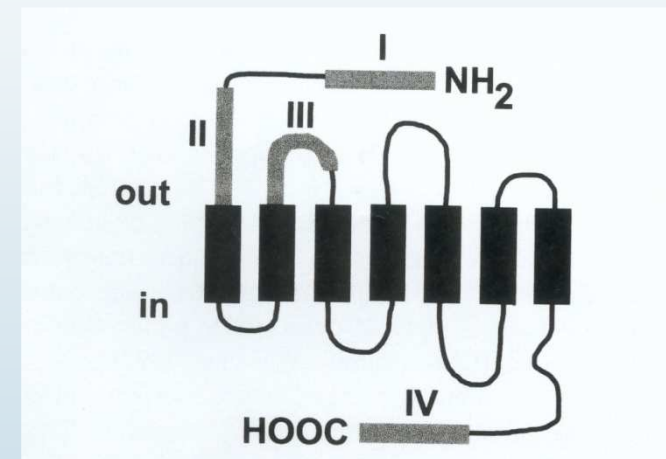
MOR 1 Gene Structure



Alternatively spliced variants

	Exon composition						
MOR 1	1	2	3	4			
MOR 1A	1	2	3				
MOR 1B	1	2	3	5			
MOR 1C	1	2	3	7	8	9	
MOR 1D	1	2	3	8	9		
MOR 1E	1	2	3	6	7	8	9

Fig. 2. Schematic of the MOR1 gene and splice variants.



Neben den Splice-Varianten sind noch unterschiedliche Wirkungen durch Single Nucleotid (SNPs) Variationen beschrieben

This discourages basing personalized therapeutic concepts of pain therapy on OPRM1 118A>G genotyping at the present state of evidence

*Meta-analysis of the relevance of the OPRM1 118A>G genetic variant for pain treatment
Walter C et al. PAIN 146 (2009): 270-275*

The need of outpatient therapy of pain of various causes guided by presently known functional genetic variants cannot be convincingly concluded from the present data

*Cross-sectional analysis of the influence of currently known pharmacogenetic modulators on opioid therapy in outpatient pain centers
Lötsch J et al. Pharmacogenetics and Genomics 19 (2009): 429-436*

Wechselwirkungen mit SSRI (+ Opiate)

SSRI

+ Tramadol

(z.B. Citalopram)

+ Hydromorphon

+ Oxycodon

+ Pethidin

+ Fentanyl

Serotoninsyndrom!

Serotoninsyndrom Symptome

Schweissausbrüche

Fieber

Schüttelfrost

Zittern

Unruhe

Verwirrung

Suicidgefahr

Muskelzuckungen

Übelkeit

Durchfall

Nierenschädigung

Lebertoxizität

Blutdruckanstieg

EKG-Veränderungen

Impotenz etc.

[Ann Pharmacother.](#) 2006 Jan;40(1):155-7. Epub 2005 Dec

[Related Articles,
Links](#)

Full text article at
www.theannals.com

Serotonin syndrome induced by fluvoxamine and oxycodone.

[Karunatilake H, Buckley NA.](#)

The Canberra Hospital, Canberra, New South Wales, Australia.

**Herzlichen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit!**