

Opiattherapie am Lebensende



Nördlingen 14.10.2009

Was erwartet Sie?

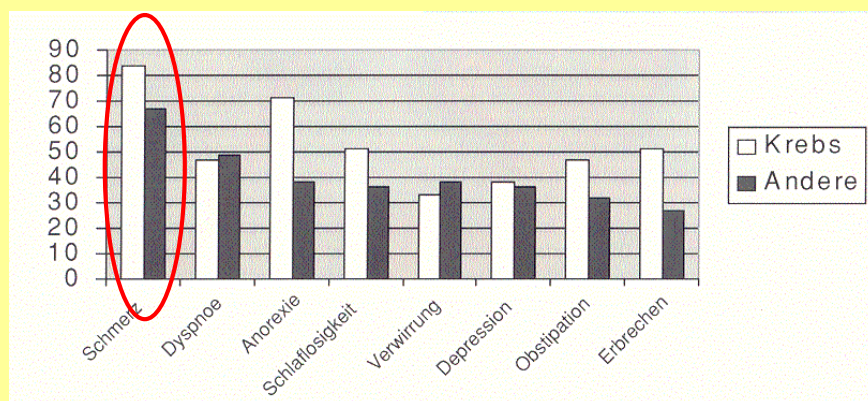
- Notwendigkeit der Schmerztherapie
- Grundsätze der Schmerztherapie
- Einzelne Substanzen, Medikamente
- Pharmakokinetik
- Durchbruchschmerzen
- Schmerz und Genetik
- Regeln der Tumorschmerztherapie
- Vorurteile gegen Opioide

Ausgangssituation !

- In Deutschland erkranken jährlich ca. 330 000 Menschen an einer Tumorerkrankung.
- In der Frühphase leiden ca. 20-50%, in der Spätphase etwa 55-95% der Patienten an Schmerzen.
- Ca. 220 000 Menschen leiden an einem Tag an Tumorschmerzen.
- In 90% könnten diese mit einfachen Mitteln behandelt werden.
- Ein Großteil der Patienten ist weiterhin unterversorgt.

Bonica JJ et al. (1990) The management of pain Lea & Febinger, Philadelphia London
Twycross R (1994) Pain relief in advanced cancer. Churchill Livingstone, Edinburgh London
Heidemann E (1999) Tumorpapienten in Deutschland Schmerz 13: 249-252
Schwabe U (2002) Qualität der Arzneimittelverordnung, Arzneiverordnungsreport 2002

Häufigkeit von Symptomen im letzten Lebensjahr



B. Sandgate Huseboe, S. Huseboe, Schmerz (2001) 15:350-356

Schmerzursachen

- **Tumorbedingte Schmerzen (60-90%)**
z.B. Tumordinfiltration, pathologische Frakturen
- **Therapiebedingte Schmerzen (10-25%)**
z.B. PNP, Mukositis, postoperative Schmerzen
- **Tumorassoziierte Schmerzen (5-20%)**
z.B. Zosterneuropathie, Venenthrombosen
- **Tumorunabhängige Schmerzen (3-10%)**
z.B. Kopfschmerzen, Arthrosen, Phantomschmerzen

„Schmerzarten“

Reizung von „Schmerzrezeptoren“ (Nozizeptoren)

- Haut, Muskulatur, Gelenke u.A. (somatisch)
- innere Organe (Bauch, Brust, Becken) (viszeral)

Reizung von Nerven (Neuropathie)

- Periphere Nerven
- Nervenwurzeln, Rückenmark
- Gehirn (z.B. nach Schlaganfall)

Tumorschmerz - Einflussgrößen

- Angst
- Traurigkeit
- Depression / Introversion
- Schlaflosigkeit
- Isolation
- Soziale Abhängigkeit
- Sorgen / Langeweile

Kausale Schmerztherapie

- Operation
- Chemotherapie
- Strahlentherapie
- Hormontherapie
- Radioisotopentherapie

Ziel: Beseitigung der Schmerzursache

Symptomatische Schmerztherapie

- Operation
- Chemotherapie
- Strahlentherapie
- Hormontherapie
- Radioisotopentherapie
- Physiotherapie z.B. Lymphdrainage
- Psychologische Verfahren
- Medikamentöse Schmerztherapie

Ziel: Schmerzreduktion!

Medikamentöse Schmerztherapie

+ Koanalgetika
- Antidepressiva
- Antiepileptika

+ Begleitmedikamente
- bei Übelkeit
- bei Verstopfungsneigung
- zum Magenschutz

Stufe 3: Starke Opioide + Nichtopioide
z.B. Morphin, Hydromorphon,
Oxycodon, Fentanyl, etc.

Stufe 2: Mittelstarke Opioide + Nichtopioide
z.B. Tramadol, Tilidin/N, DHC, etc.

Stufe 1: Nichtopioidanalgetika
z.B. Paracetamol, Metamizol, Diclofenac, etc.

WHO-Stufenschema



Opioide

- Natürliche und synthetische Substanzen, die als Agonisten mit Opiodrezeptoren interagieren.
- Opiate sind die aus dem Mohnsaft gewonnenen natürlichen Alkaloide, z.B. Morphin, Codein, u.A.

Morphin

- 3. Jh. v. Chr.: Die analgetische Wirkung des Mohnsafts wird erwähnt (Theophrastus).
- 1493-1541: Anwendung von Opium in Europa (Paracelsus).
- 1806: Morphin wird als Alkaloid des Opiums dargestellt (Sertürner).
- 1967: Existenz mehrerer Opioidrezeptoren wird angenommen.
- 1973: Nachweis von Opioidrezeptoren in Säugetiergewebe (Goldstein).
- 1973: Nachweis von Peptiden mit Opioidaktivität im Nervengewebe.
- 1992: Erstmaliges cloning von Opioidrezeptoren.



Wirkungsweise der Opioide

- Bindung an Opioidrezeptoren.
- **μ -Rezeptor:** typischer Agonist: Morphin
Effekte: Analgesie, Euphorie, Atemdepression
Obstipation, Miosis, Abhängigkeit
- **κ -Rezeptor:** typischer Agonist: Ethylketocyclazocin
Effekte: Analgesie, Sedierung
- **δ -Rezeptor:** typischer Agonist: Leukenkephalin
Effekte: Verhalten, Endokrinum, regulatorische
Schmerzverarbeitung

Opioidanalgetika – positive Effekte

- Schmerzlinderung
- Sedierung
- Euphorisierung
- Dämpfung von Atemnot

Begleiteffekte der Opioidtherapie

- Sedierung, Vigilanzminderung
- Atemdepression
- Übelkeit, Erbrechen (CTZ der Area postrema)
- Hustendämpfung (Medulla oblongata)
- Hypotonie, Orthostasereaktion (Sympathikusdämpfung)
- Miosis (Ncl. okulomotorius)
- Obstipationsneigung, Völlegefühl (GI-Opioidrezeptoren)
- Miktionsstörungen (Hemmung des Miktionsreflexes)
- Hautjucken – rötung (Histaminfreisetzung)
- Toleranzentwicklung (gilt nicht für Miosis u. Obstipation)
- Physische Abhängigkeit (Cave! Entzug bei Abdosierung)
- Psychische Abhängigkeit

Schmerztherapie bei Tumorpatienten geeignete Opioide

„Niederpotent“

- Tramadol
- Tilidin / Naloxon
- Dihydrocodein

„Hochpotent“

- Morphin
- Buprenorphin
- Fentanyl-TTS
- Hydromorphon
- Levomethadon
- Oxycodon
- Oxycodon/Naloxon

Tramadol (z.B. Tramal®, Tramadura®)

- Wirkung über Bindung am μ -Rezeptor und Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin
- Vorteil in der Therapie neuropathischer Schmerzen?
- Ausgeprägte Übelkeit
- Analgetische Potenz: 1/10 von Morphin
- Orale Bioverfügbarkeit ca. 70%
- Cave: Gefahr des serotonergen Syndrom bei Kombination mit Serotoninreuptakehemmern.
- Höchstdosis: 600 mg/Tag
- Applikation als Tropfen, Rettbl., Supp., Ampullen, Brausetbl.

Serotonerges Syndrom

Ursache: Kombination mit:

- SSRI: Citalopram, Fluoxetin, Paroxetin
- NaSSA: Mirtazapin

Symptome: Unspezifische klinische Zeichen

- Tremor
- Unruhe
- Fieber
- Verwirrtheit
- Halluzinationen
- Arterielle Hypertonie
- Tachykardie
- Myoklonien
- Muskulärer Hypertonus

Die Diagnose wird klinisch gestellt, d.h. „dran denken“

Tilidin/Naloxon (z.B. Valoron®, Tilidin...®)

- Wirkung über Bindung am μ -Rezeptor
- Gute Verträglichkeit
- Geringe Obstipationsneigung
- Analgetische Potenz: 1/10 von Morphin
- Orale Bioverfügbarkeit ca. 98%
- Höchstdosis: 600 mg/Tag
- Applikation als Tropfen, Rettbl., Kps.
- Hohes Abhängigkeitspotential der Tropfen

Morphin (z.B. MST®, Morphin....®, Oramorph®)

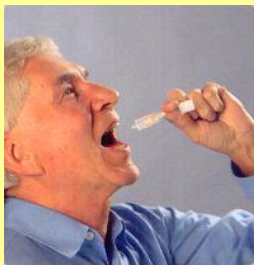
- Bekanntestes, da ältestes Opioid
- Referenzopioid
- Goldstandard?
- Aktiver Metabolit (Morphin-6-Glukuronid)
- Kumulationsneigung bei Niereninsuffizienz
- Verschiedenste Applikationsformen
- Orale Bioverfügbarkeit ca. 35%

Äquivalenzdosierungen:

oral:	30	mg
i.v., i.m, s.c.:	10	mg
epidural:	3	mg
intrathekal:	0,3	mg
intraventrikulär:	0,001	mg

Morphin – „Oramorph®“

- 10mg/5ml Lösung
- 30mg/5ml Lösung
- 100mg/5ml Lösung
- Dosierintervall: 4-6 Stunden

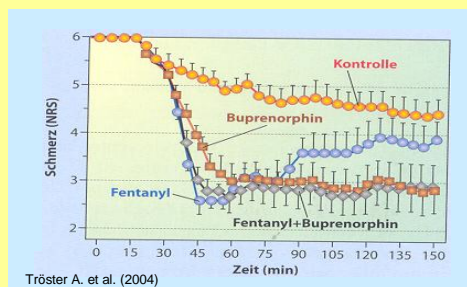
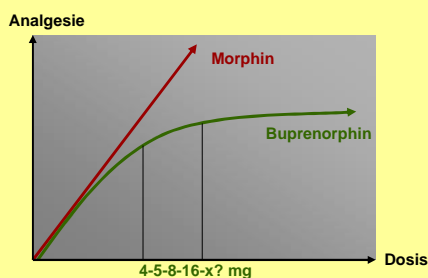


Schmerztherapie bei Tumorpatienten Morphin in der Terminalphase

- Übergang auf i.v.- Gabe oder s.c.- Gabe kann erforderlich werden:
Umrechnungsfaktor oral : iv = 3 : 1
- ggf. Dosisreduktion wegen Niereninsuffizienz und Kumulation notwendig

Buprenorphin

- Partieller Agonist mit hoher Rezeptoraffinität
- μ -Agonist - κ -Antagonist
- Ceilingeffekt
- Unveränderte Pharmakokinetik bei Niereninsuffizienz
- Applikationsformen. transdermal, s.l., i.v., i.m. s.c
- Bioverfügbarkeit ca. 50% s.l., 15% per os
- Kombination mit reinem Agonisten?



- Transtec PRO[®] 35/52,5/70 µg/h
- Norspan[®] 5/10/20 µg/h



Buprenorphin (Norspan[®])

- Transdermales Pflaster 5/10/20 µg/h
- Entspricht ca. 100/200/400 mg Tramadol oder Tilidin/N, bzw. 10/20/40 mg oralem Morphin tgl.
- Wechsel alle 7 Tage
- Btm pflichtig!

Levomethadon (Polamidon®)

- Wirkung über:
 - μ -Rezeptoragonismus
 - NMDA-Rezeptorantagonismus
 - Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin
- Verfügbar in Tropfenform 1ml = 5mg und Ampullen 2ml=5mg
- Plasmahalbwertszeit. 10-75 Stunden!
- Hohe orale Bioverfügbarkeit, ca. 80%
- Großer Verteilungsraum da sehr gute Lipidlöslichkeit
- Äquivalenzdosierungen zu anderen Opioiden sehr ungenau
- Individuell neu titrieren (2,5-5mg Schritte)

Klinische Bedeutung:

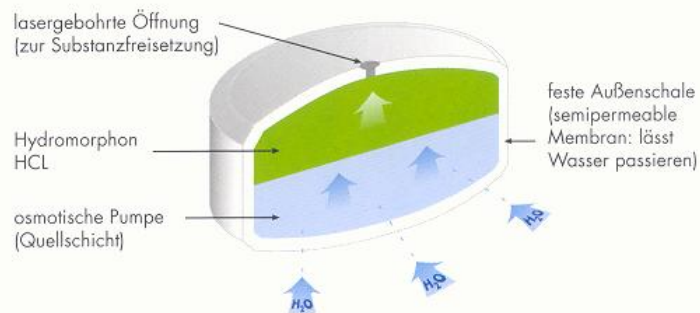
Reserveopioide, vorteilhaft bei neuropathischen Schmerzen.

Hydromorphon (Palladon®, Journista®)

- Analgetische Potenz zu Morphin 5-7,5:1
- Verfügbar: i.v., Retkps., Hartkps., Rettbl. (OAS)
- Orale Bioverfügbarkeit, ca. 35-60%
- Inaktiver Hauptmetabolit: Hydromorphon-3-Glukuronid
- Vorteilhaft bei Organinsuffizienzen, trotzdem vorsichtige Anwendung, Dosisanpassung
- Im Unterschied zu den anderen Opioiden niedrige Plasmaeiweißbindung von ca. 7%
(Bei Eiweißmangel kann es bei Eiweiß-gebundenen Medikamenten zur Überdosierung kommen)

Hydromorphon (Jurnista®)

Osmotisch aktives System



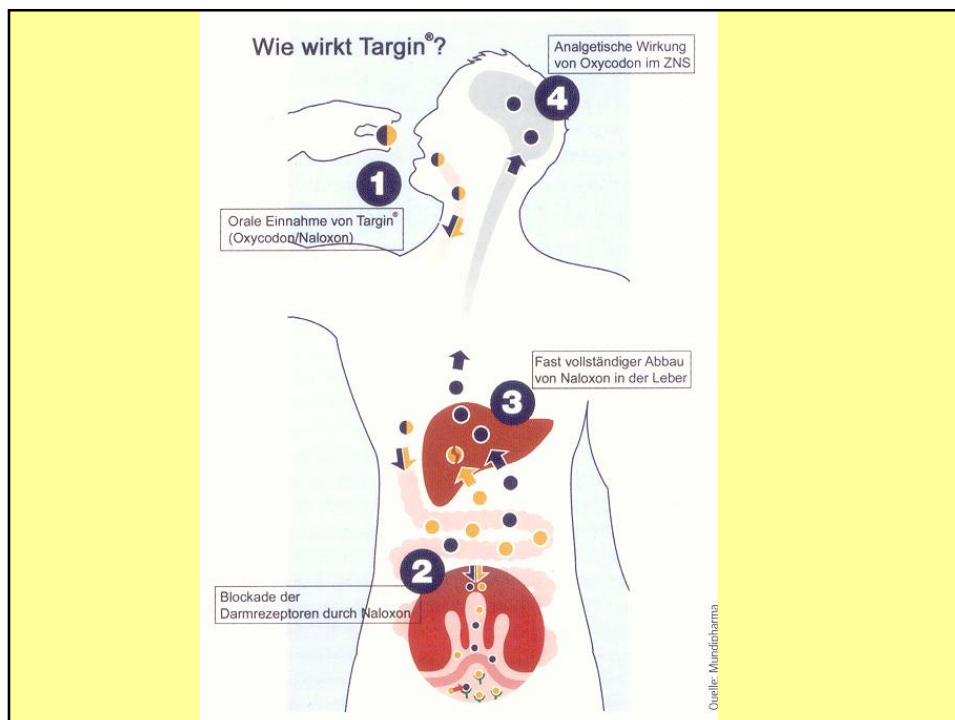
Oxycodon (z.B. Oxygesic®, Oxycodon..®)

- Retardtabletten 5-80mg, Akuttbl. 5-20mg, Amp. 10mg/ml
- Codeinderivat
- Orale Bioverfügbarkeit ca. 75%
- Analgetische Potenz zu Morphin ca. 2:1
- Freisetzung aus den Rettbl. erfolgt biphasisch, d.h. in der 1 Stunde Freisetzung von ca. 40% des Wirkstoffes. Hohes Gewöhnungspotential.
- Keine aktiven Metabolite.

Alkohol-Dose-Dumping bei Oxycodon-Generika:
Freisetzung großer Mengen Wirkstoff bei gleichzeitigem Alkoholgenuss. Gefahr der Überdosierung!

Oxycodon/Naloxon (Targin®)

- Retardtabletten 5/2,5 bis 40/20 mg
- Maximaldosis 2 x 40/20 mg
- In höheren Dosierungen Kombination mit Oxygesic® notwendig
- Beim Wechsel von Oxygesic® auf Targin evtl. vorübergehend Auftreten von Diarrhoen
- Orale Bioverfügbarkeit ca. 75%
- Analgetische Potenz zu Morphin ca: 2:1
- Vorteil: Geringere Obstipationsneigung?



Fentanyl transdermal

(z.B. Durogesic SMAT[®], Matrifen[®], Fentanyl..[®])

- etwa 100 mal stärker analgetisch wirksam als Morphin
- reiner μ -Rezeptoragonist
- Geringere Obstipationsinzidenz als unter Morphin
- Geringere Sedierung als unter Morphin
- Pflasterwechsel 3-tägig
- Inaktive Metabolite
- 10% des Fentanyls werden unverändert renal ausgeschieden, d.h. Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz
- Schlechte Resorption bei kachektischen Patienten
- Lokale Übewärmung führt zu vermehrter Fentanylabgabe!

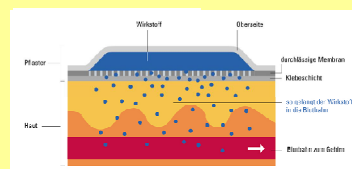
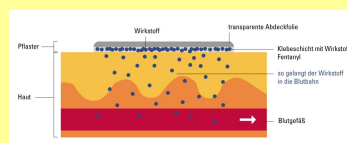
Transdermale Fentanylpflaster

Fentanylbeladung pro 25 μ g/h Pflaster

2,75mg/8,4cm²	4,125mg/7,5cm²	4,8mg/15cm²	5,78mg/10,5cm²
Matrifen	Fentanyl AbZ	Fentadolon	Fentanyl 1A Pharma
	Fentanyl Actavis	Fentanyl beta	Fentanyl Hexal MAT
	Fentanyl AWD	Fentanyl Krewel	Fentanyl Sandoz
	Fentanyl CT	Fentanyl TAD	
	Fentanyl ratiopharm		
	Fentanyl STADA		
	Fentanyl Winthrop		
	Ribofentanyl		

x aut idem

4,2mg/10,5cm²
Durogesic SMAT
Fentanyl Hexal S



2,5mg/10cm²
Fentanyl Hexal TTS

Fentanyl TTS

entspricht an oralem Morphin

12 µg/h

bis 45 mg/24 h

25 µg/h

bis 90 mg/24 h

50 µg/h

91–150 mg/24 h

75 µg/h

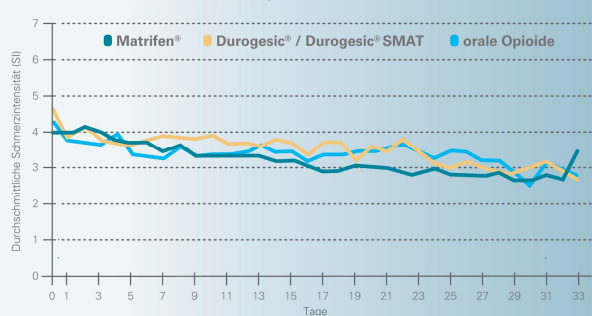
151–210 mg/24 h

100 µg/h

211–270 mg/24 h

Fentanyl transdermal

Schmerzintensität im Vergleich



Studiendesign:

- Randomisierte, offene multizentrische Parallelgruppenstudie
- 220 Patienten mit unzureichend behandeltem tumorassoziierten Schmerz
- Medikation: Matrifen® vs. orale Opiode (Palladon® oder Oxygesic®) vs. Durogesic® / Durogesic® SMAT
- Dokumentation der Schmerzintensität per Tagebuch auf einer Skala von 0 – 10
- 33 Tage Schmerzdokumentation unter konstanter Opioiddosis

Kress HG et al. (2008); J Pain Symptom Manage, 36:268–279

Transdermale Schmerztherapie - PRO

- bei gleichbleibendem Schmerzniveau
- Patienten mit „Tablettenphobie“
- Orale/enterale Medikamentenzufuhr nicht möglich (Schluckstörung, Ü/E, Passagestörung, Vigilanzstörung)
- Kurzdarmsyndrom
- NW einer oralen Schmerztherapie

Transdermale Schmerztherapie - KONTRA

- Nicht in der Einstellungsphase, langsame Zeitkonstante
- Nicht bei progredienten Tumorschmerzen
- Nicht bei stark wechselnder Schmerzintensität
- Sehr starke Tumorschmerzen (Dosis > 300ug/h?)
- Tumorkachexie

Keine Verharmlosung!
Es handelt sich um hochpotente Opiode!

Tapentadol

- μ -Rezeptor-Agonist und Noradrenalinreuptakehemmer
- Von der FDA zugelassen (seit 06/2009)
- Einsatz geplant in der Behandlung akuter und chronischer Schmerzen
- Für den ambulanten und stationären Einsatz vorgesehen
- Wirksamkeit liegt zwischen Morphin und Tramadol
- Keine aktiven Metabolite

Substanz	Orale Bioverfügbarkeit (%)	Plasma-Eiweißbindung (%)	Terminale Halbwertszeit - t _{1/2} (h)	Wirkdauer - retardiert oder transdermal	Relative analgetische Potenz	Aktive Metaboliten
Tilidin (Prodrug)	6	??				Nortilidin
Nortilidin	99	??	3,3- 3,6	8-12 h	0,1	
Tramadol retard	60-75	20	5,5	8-12 h	0,1	O-Demethyl-Tramadol
Buprenorphin transdermal	50-55 (s.l.)	96	4- 7 (-23)	3,5 d (td)	100	
Fentanyl transdermal	30-60	80-86	3- 4 (-15)	2-3 d (td)	100	
Hydromorphon retard	38-53	7,8	2,4	12 h	(5,8-) 7,5	Hydromorphon-6-Glucuronid (in Spuren, bedeutungslos)
Levomethadon	80 (41-99)	71-87	24 (8- 75)	4-5 h (p.o.) 3-5 h (i.m.)	Morphin 30-90 mg 1 : 4 Morphin 90-300 mg 1 : 8 Morphin 300 mg 1 : 12	ja
Morphin retard	20-40	20-35	1,5- 4,5	12 h	1	Morphin-3-Glucuronid, Morphin-6-Glucuronid
Oxycodon retard	60 (40- 70)	45	3-4	12 h	2	
Oxycodon injekt		45	3,5	4 h (i.v.)	1,33 zu i.v. Morphin	
Oxycodon-Naloxon retard	60-85	38-45	4-6	12 h	2	

	Niereninsuffizienz		Leberinsuffizienz	
Tilidin-Naloxon (Nortilidin)	↔	normale Dosis		verringerte Wirksamkeit, bei höhergradiger Leberinsuffizienz ungeeignet (Naloxon)
Tramadol	↓↓	Dosisreduktion	↓↓	Dosisreduktion
Buprenorphin	↔	normale Dosis	↓	mäßige Dosisreduktion.
Fentanyl	↓↓	Dosisreduktion	↓	mäßige Dosisreduktion
Hydromorphon	↔ ↓	normale Dosis (FI Dosisreduktion)	↓	mäßige Dosisreduktion
Levomethadon	↓↓	Dosisreduktion um ca. 50 %	↔	normale Dosis
Morphin	↓↓↓	Relative bis absolute Kontraindikation!	↓↓	Dosisreduktion
Oxycodon	↓↓	Dosisreduktion*	↓↓	Dosisreduktion *
Oxycodon-Naloxon	↓↓	Dosisreduktion*	↓↓	Dosisreduktion, bei höhergradiger Leberinsuffizienz ungeeignet (Naloxon)

Durchbruchschmerz

- Durchbruchschmerzen sind eine vorübergehende Verstärkung des Dauerschmerzes unter vorbestehender, gut eingestellter retardierter Basismedikation.
- Auftreten bei bis zu 80 % aller Tumorpatienten.
- Sie sind von hoher Intensität (NAS 7–10).
- Sie beeinträchtigen die Lebensqualität von Tumorpatienten erheblich.

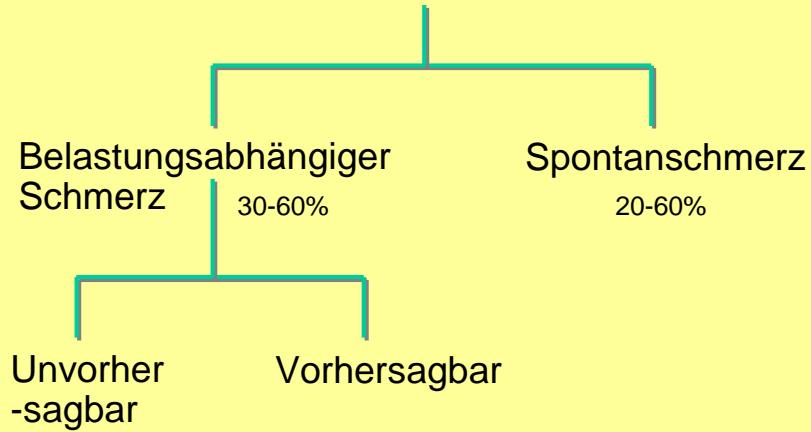
¹Portenoy & Hagen. Pain 1990; 41 (3): 273–281

²Nauck F., Eulitz N., Schmerz 2007; 21:359–370

³Gómez-Batiste et al. J Pain Symptom Manage 2002; 24 (1): 45–52

⁴Portenoy et al. Pain 1999; 81 (1–2): 129–134

Durchbruchschmerzen

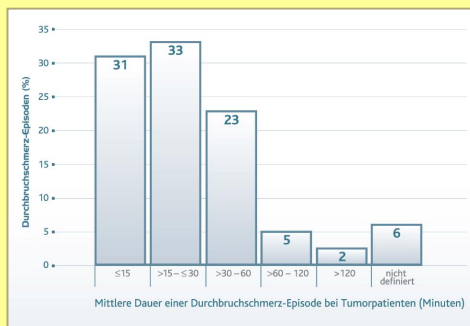


Prävalenz ca. 80%

D.h. 4 von 5 Patienten haben DBS!

Durchbruchschmerzen

- 31 % aller DBS-Episoden dauern kürzer als 15 Minuten
- 64 % aller DBS-Episoden dauern 30 Minuten oder kürzer



Gómez-Batiste et al. J Pain Symptom Manage 2002; 24 (1): 45-52

Durchbruchschmerzen Ätiologie

- Knochenmetastasen
- Plexusinfiltrationen
- Intraspinales Tumorwachstum
- Leberkapselspannungsschmerz

Ist eine Opioid immer die richtige Therapie?

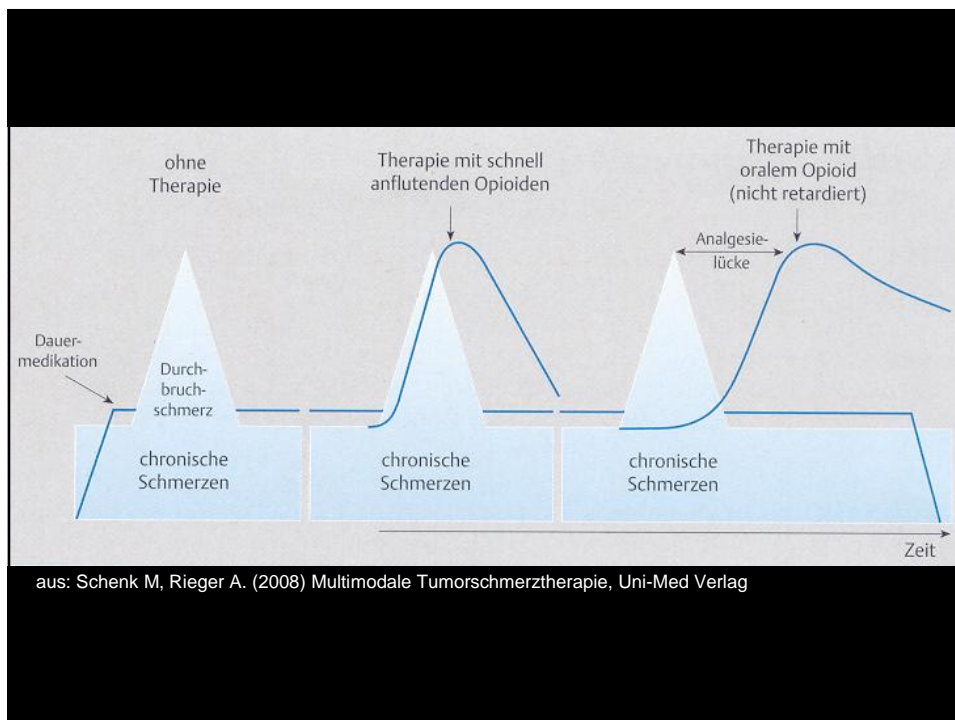
Durchbruchschmerzen Einfluss auf Patienten

- Lebensqualität ↓
- Autonomie des Patienten ↓
- Zufriedenheit mit der Schmerztherapie ↓
- Zukunftsangst, Angst vorm Sterben ↑
- Behandlungskosten ↑
(Arztbesuche, ungeplante stationäre Aufnahmen)

Durchbruchschmerzen Dosis der Bedarfsmedikation

- Allgemeine Regel: Ca. 1/6 bis 1/10 der Dosis der Basismedikation. (keine Evidenz)
- Die notwendige Bedarfsmedikation ist sehr unterschiedlich.
- Aktuelle Regel: Höhe der Bedarfsmedikation durch Titration individuell bestimmen.

Slathin, J Suppl Oncol (2007) 5:327-334



Schnellverfügbare enterale Opioide I

- Tilidin/N Tropfen 20gtt = 50mg
- Tramadol Tropfen 20gtt = 50mg
- Morphin Lösung 0,5%/2% 20gtt = 5/20mg
- Levomethadon Tropfen 20gtt = 5mg
- Morphin Tbl. 10/20mg
- Oxycodon Tbl. 5/10mg
- Palladon Kps. 1,3/2,6mg
- Buprenorphin Sublingualtbl. 0,2/0,4mg

Wirkeintritt 20-45 min

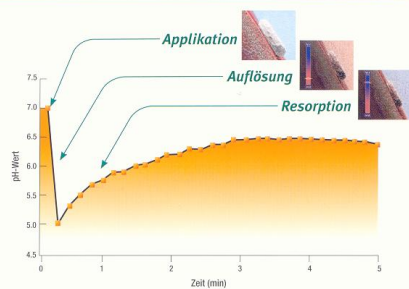
Schnellverfügbare enterale Opioide II

- Lutschtablette (Actiq®) 15 min!
200/400/600/800/1200/1600 µg
- Sublingualtablette (Abstral®)
(50)100/200/300/400/600/800 µg
- Buccaltabletten (Effentora®)
100/200/400/600/800 µg
- Nasenspray (Instanyl®) 5 min!
50/100/200 µg/Dosis
1,8ml = 10 Dosen
2,9ml = 20 Dosen
5,0ml = 40 Dosen

Wirkeintritt ca. 5-15 min

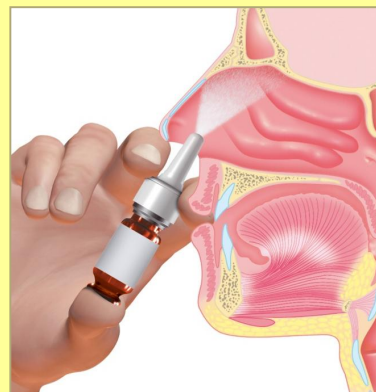
Buccale Applikation

DURCHSCHNITTLICHER PH-WERT AN DER OBERFLÄCHE EINER SICH AUFLÖSENDEN FENTANYL BUCCALTABLETTE *



Vorteile der intranasalen Applikation

- unabhängig von:
 - trockenem Mund (Xerostomie)
 - Entzündungen (Mukositis)
 - Pilzinfektion im Mund (Soor)
 - Schluckstörungen
- kann ersetzen:
 - die i.v.- oder s.c.-Injektion
 - einen Besuch durch den Arzt oder Pflegedienst
 - Klinikeinweisung



In Zukunft drei Opioide in der Therapie?

- Retardiertes Opioid /transdermales Opioid zur Basisanalgesie
- „langsamer anflutendes Opioid“ für vorhersehbare Schmerzspitzen
- „Turboopioide“ für unvorhersehbare Durchbruchschmerzen?

Schmerz und Genetik

- Unterschiedliche Aktivitäten der CYP-Enzyme:
 - bewirkt unterschiedliche Metabolisierung von Analgetika (z. B. Codein, TCA, etc.)
- A118G Polymorphismus des OPRM1-Gens:
 - bewirkt unterschiedliche Aktivitäten von Morphin am μ -Opioidrezeptor
- COMT Mutationen an Pos. 158:
 - Aktivitätsminderung des μ -Opioidrezeptors
 - erhöhte Dichte von μ -Opioidrezeptoren
 - verstärkte Schmerzempfindlichkeit
 - Höheres Risiko, chronische Schmerzen zu entwickeln?

Regeln der Tumorschmerztherapie

- Möglichst lange nichtinvasive Therapie
- Individuelle Dosierung
- Einhaltung eines Zeitschemas
- Exakte Einnahmeanleitung mitgeben
- Begleitmedikation
(Laxanz, Antiemetikum, Magenschutz)
- Koanalgetika
(Antikonvulsiva, Antidepressiva, Korticoide, etc.)
- Zusatzmedikation für den Bedarfsfall
- Regelmäßige Kontrollen von Wirkungen und Nebenwirkungen

Vorurteile gegen Opioide

- Opioide machen süchtig
- Opioide machen eine Atemdepression
- Opioide beschleunigen den Todeseintritt
- Opioide sind schädlich für die Organe
- Unter Opioiden darf man kein Kfz fahren

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Priv.-Doz. Dr. Peter Steffen
Schmerzambulanz der
Universitätsklinik für Anästhesiologie
Steinhövelstr. 9
89075 Ulm/Donau
Tel: 0731/500-60033
Fax: 0731/500-60035
e-mail: peter.steffen@uniklinik-ulm.de

