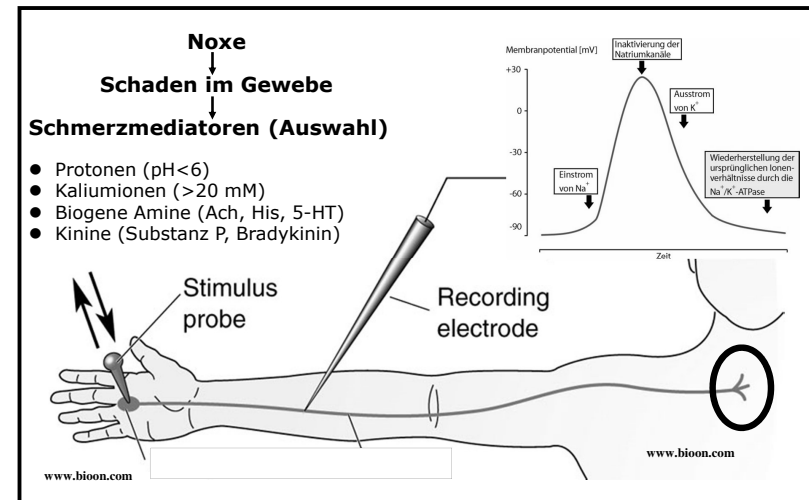


## Opioidtherapie bei speziellen Patientengruppen.

Prof. Dr. Georg Kojda  
Fachpharmakologe DGPT, Fachapotheker für Arzneimittelinformation  
Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie,  
UniversitätsKlinikum, Düsseldorf

Der Autor erhielt in den letzten 10 Jahren Forschungsgelder<sup>1</sup> sowie dienstlich genehmigte Beratungs-<sup>2</sup> und Referentenhonorare<sup>3</sup> von folgenden Arzneimittelherstellern: Actavis<sup>1</sup>, Schwarz Pharma<sup>1</sup>, Mundipharma<sup>3</sup>, Pfizer<sup>1,2</sup>, Jerini<sup>1</sup>

## Allgemeines



## Allgemeines

### Schmerzentstehung, -leitung und -therapeutika

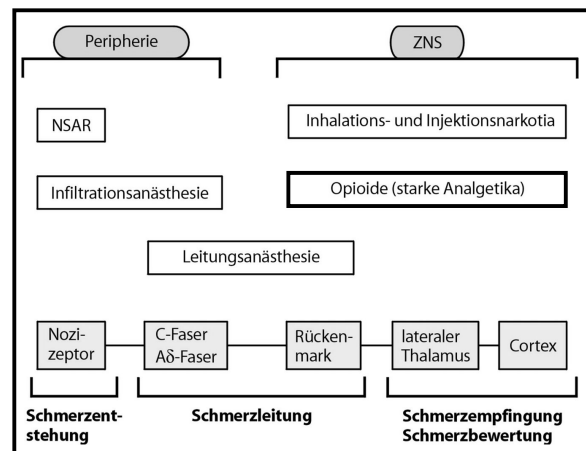


Abb. aus: Kojda G, Pharmakologie Toxikologie Systematisch, UNI-MED Verlag, Bremen, 2. Auflage 2002

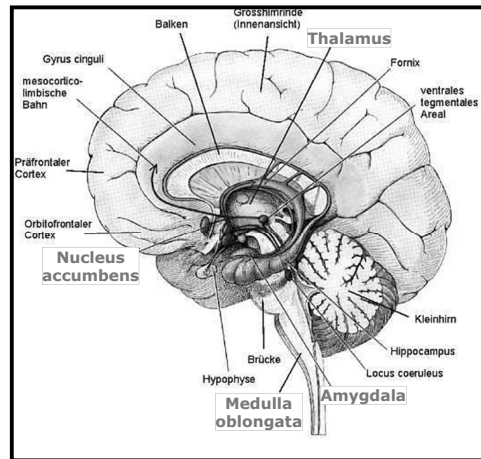
## Pharmakologie von Opioiden

### Opiode entfalten ihre Wirkung durch Bindung und Aktivierung von spezifischen Rezeptoren

#### Opioidrezeptoren:

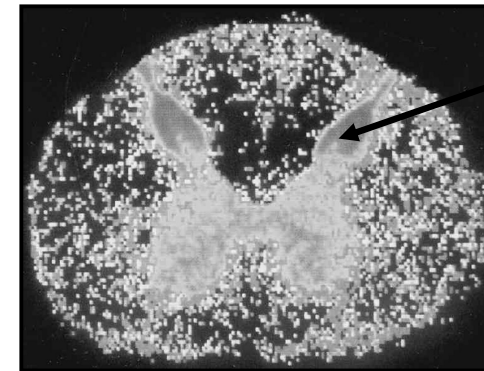
- sind membrangebundene Proteine, an welche Opiode spezifisch binden
- sind in vielen Körpergeweben lokalisiert, kommen besonders häufig vor:
  - ★ im Gehirn (z.B. lateraler Thalamus),
  - ★ im Rückenmark (z.B. Substantia gelatinosa) und
  - ★ in peripheren Geweben (z.B. im Darmplexus)

## Opioidrezeptoren im ZNS



Im **Gehirn** finden sich hohe Rezeptordichten u.a. in der Medulla oblongata, im Thalamus, im Nucleus accumbens und im Nucleus centralis amygdalae. Opiode verändern an dieser Stelle die Schmerzempfindung und Bewertung (supraspinale Analgesie).

## Opioidrezeptoren im Rückenmark.



In der **Substantia gelatinosa** findet sich die höchste Rezeptordichte.

Opiode vermindern an dieser Stelle die Weiterleitung der Signale (spinale Analgesie).

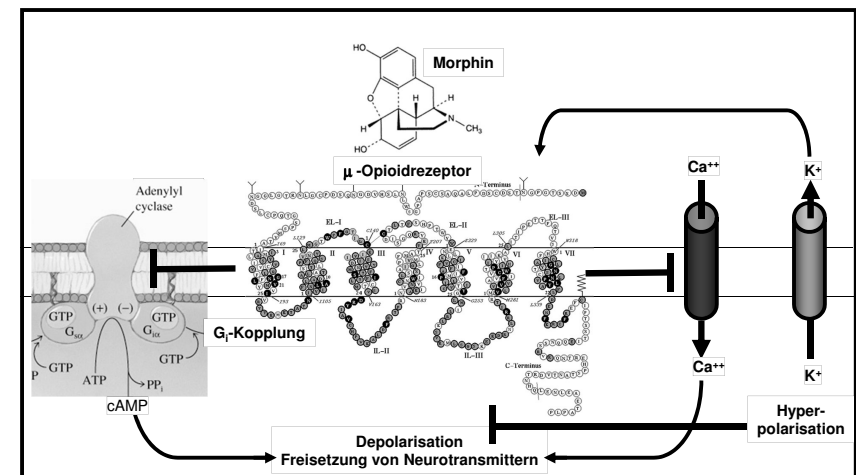
Dort bilden C- und A-Delta-Schmerzfasern Synapsen mit aufsteigenden Neuronen (Tractus spinothalamicus, Tractus spinoreticularis).

## Opioidrezeptoren

Es existieren drei verschiedene Haupttypen (Zuordnung nach Gensequenz)

- ★  $\mu$ -Rezeptoren - Analgesie (spinale und supraspinal), Atemdepression, Euphorie, Sedation, Obstipation
- ★  $\kappa$ -Rezeptoren - Analgesie, Sedation, Obstipation
- ★  $\delta$ -Rezeptoren - Analgesie, Dysphorie, Halluzinationen, Diurese

## Signaltransduktion bei Opioidrezeptoren



Wirkungen von Opioiden auf die Neuronenaktivität („high threshold-slowly conducting C fibers“)

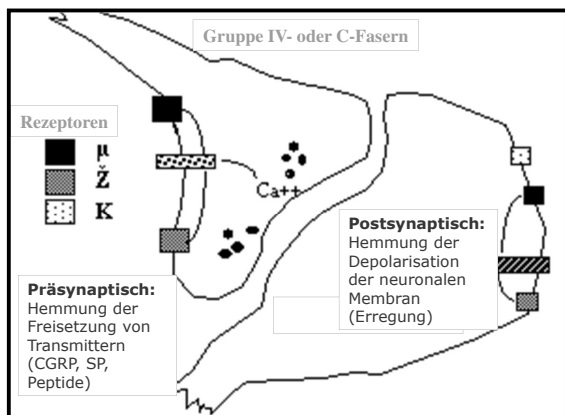


Bild: <http://eurosva.org/Archive/Nice/SpeakerAbstracts/Yaksh.htm>

kojda.de

Wirkungen von Opioiden auf die Neuronenaktivität im Hinterhorn („high threshold-slowly conducting C fibers“)

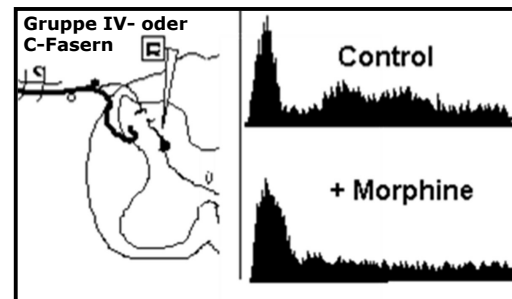


Bild: <http://eurosva.org/Archive/Nice/SpeakerAbstracts/Yaksh.htm>

Gruppe III- oder Aδ-Fasern  
myelinisiert  
schnelle Leitung (10 m/s)  
hohe Impulsrate  
übertragen:  
schnellen (ersten)  
Oberflächenschmerz

Gruppe IV- oder C-Fasern  
nicht myelinisiert  
langsame Leitung (0.9 m/s)  
übertragen:  
viszeralen Schmerz  
Tiefenschmerz  
verzögerten Oberflächenschmerz

kojda.de

Endogene Opiodrezeptorliganden

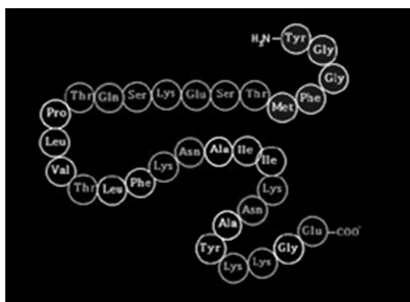


Abb. aus: [www.chups.jussieu.fr](http://www.chups.jussieu.fr)

**β-Endorphin** entsteht aus Proopiomelanocortin (POMC).

Dieses ist auch die Vorstufe von adrenocorticotropem Hormon (ACTH) und Melanozyten-stimulierendem Hormon (β-MSH)

Nur β-Endorphin ist nach i.v. Gabe wirksam. Es stimuliert μ- und δ-Rezeptoren

Dynorphine (κ) und Enkephaline (δ) werden so rasch hydrolysiert, dass sie nur direkt am Syntheseort wirken.

kojda.de

Endogene Opiodrezeptorliganden

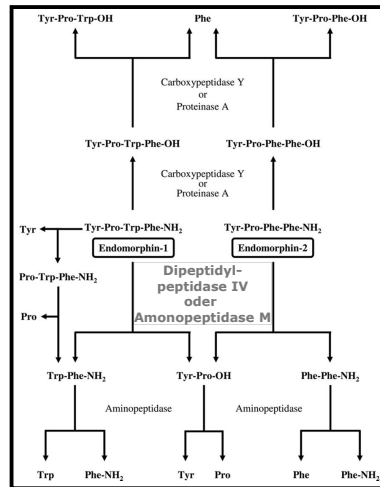
Endorphin	Affinität von Endorphinen für verschiedene Opiodrezeptoren		
	μ	κ	δ
Met-Enkephalin	■■■■	■■■■	
Leu-Enkephalin	■■■■	■■■■	
β-Endorphin	■■■■■■	■■■■	
Dynorphin A	■■■■		■■■■■■
Dynorphin B	■■	■■	■■■■■■
α-Neoendorphin	■■	■■	■■■■■■

Endogene Opiodrezeptorliganden mit hoher Selektivität für μ-Rezeptoren (MOR) sind die Tetrapeptide **Endomorphin-1** (Tyr-Pro-Trp-Phe-NH<sub>2</sub>) und **Endomorphin-2** (Tyr-Pro-Phe-Phe-NH<sub>2</sub>) (Fichna J, 2007)

aus: Kojda G. Allgemeine und klinische Pharmakologie häufig verwendeter oral verfügbarer Opiode. Bedeutung der Unterschiede für die ambulante Schmerztherapie. Teil 1. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2007;1:1-16 (April 2007). <http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html>

kojda.de

## Metabolismus von Endomorphin 1 und 2



**Endomorphin-1** und **Endomorphin-2** werden rasch durch membranständige Exo- und Endopeptidasen enzymatisch abgebaut („steady-state-flow“).

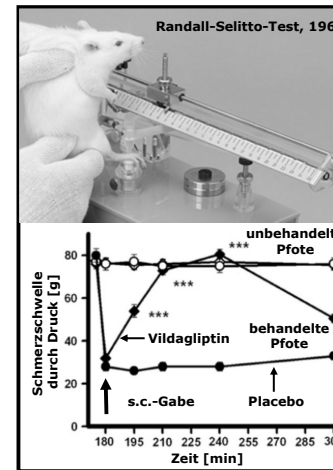
Wichtigste Peptidasen sind DPP IV und Aminopeptidase M.

Danach würden DPP IV-Inhibitoren den Endomorphin-Metabolismus hemmen und eine Analgesie auslösen.

In den letzten 3 Jahren sind hochspezifische DPP IV Inhibitoren für die Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen worden (Vilda- Sita- und Saxagliptin).

Diese Substanzen könnten nicht nur die Bildung von Angioödemem fördern, sondern auch analgetisch wirken!

## Vildagliptin reduziert Hyperalgesie bei Entzündungsschmerz



Die Injektion von Carrageenan in die Hinterpfote der Ratte ist ein seit langem anerkanntes Modell für Entzündungsschmerz und die präklinische Testung von Analgetika.

Gemessen wird die Hyperalgesie der behandelten Pfote durch Belastung in Gramm (Randall-Selitto-Test).

Bei diesem Test hob Vildagliptin (1mg/kg KG) die durch Entzündung bedingte Reduktion der Belastung innerhalb von 30 min vollständig auf.

(Kiryal et al., 2011)

## Heute für die Therapie verfügbare Opiode

## Agonisten (zunehmende Wirkstärke)

Dextropropoxyphen (Develin<sup>®</sup>)  
Codein (Codein-Compretten<sup>®</sup>, u.a.)  
Tramadol\* (Tramal<sup>®</sup>, u.a.)  
Dihydrocodein (Paracodin<sup>®</sup>, u.a.)  
Pethidin (Dolantin<sup>®</sup>)  
Tilidin (in Valoron<sup>®</sup>, u.a.)  
Piritramid (Dipidolor<sup>®</sup>)  
Tapentadol\* (Palexia<sup>®</sup>)

Morphin (MST Mundipharma<sup>®</sup>, u.a.)

Levomethadon (l-Polamidon<sup>®</sup>)  
Oxycodon (Oxygesic<sup>®</sup>, u.a.)  
Heroin  
Hydromorphon (Dilaudid<sup>®</sup>, u.a.)  
Alfentanil (Rapifen<sup>®</sup>)  
Fentanyl (Fentanyl-Janssen<sup>®</sup>, u.a.)  
Sulfentanil (Sulfenta<sup>®</sup>)

## partielle Agonisten (zunehmende Wirkstärke)

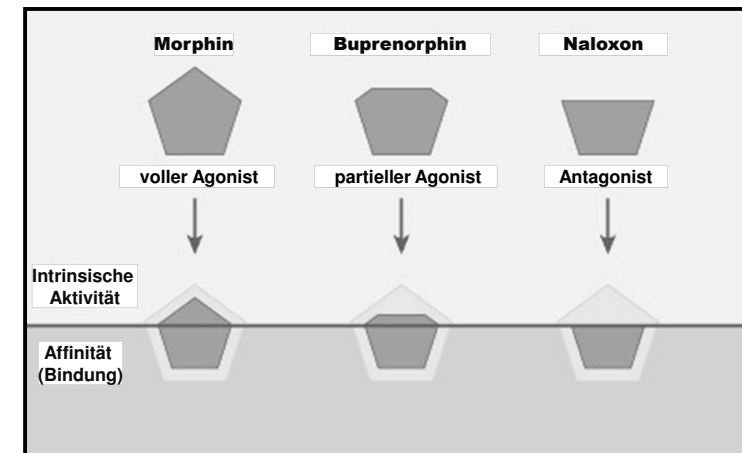
Meptazinol (Meptid<sup>®</sup>)  
Pentazocin (Fortral<sup>®</sup>)  
Nalbuphin (Nubain<sup>®</sup>)  
Buprenorphin (Temgesic<sup>®</sup>)

## Antagonisten

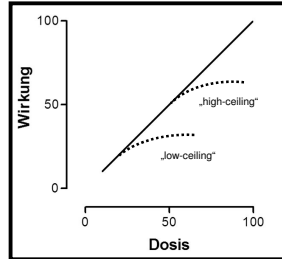
Naloxon (Narcanti<sup>®</sup>)  
Naltrexon (Nemexin<sup>®</sup>)  
Methylnaltrexon (Relistor<sup>®</sup>)  
Almivopan (Entereg<sup>®</sup>)

\*strukturverwandte  $\mu$ -Agonisten, die gleichzeitig die Wiederaufnahme von Noradrenalin (Tramadol auch Serotonin) hemmen, was möglicherweise zur Analgesie beiträgt.

## Partialagonistische Wirkungen von Opioiden



## Opioidrezeptorliganden



## Partielle Agonisten zeigen einige Besonderheiten:

- "ceiling-Effekt,"  
Steigert man die Dosis eines partiellen Agonisten so nimmt der Zuwachs an analgetischer (und atemdepressiver) Wirkung rasch ab.
- Entzugssymptomatik  
Sowohl bei Opioidabhängigkeit als auch bei therapeutischer Daueranwendung eines Agonisten (z.B. bei Karzinomschmerz) können partielle Agonisten eine Entzugssymptomatik auslösen.

## Effektivität von Opioiden

**Opiode sind gut wirksam bei viszeralem Schmerz wie:**

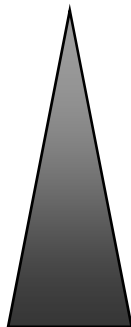
- innere Traumen (post-OP, Verletzungen)
- Tumoren an inneren Organen
- Herzinfarkt

**Opiode sind weniger gut wirksam bei:**

- ossären Metastasen
- Schmerzen durch Nervenschäden (z.B. Neuralgie nach Herpesinfektion)
- myofaszialen Muskelschmerzen (Verspannungen, Krämpfe)

Opiode im Stufenschema der WHO  
(WHO analgesic ladder)**„Eine Kombination von Opioiden der Stufen II und III sollte unterbleiben“**

(Evidenzbasierte Therapieleitlinie „Tumorschmerzen“, Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, 3. Auflage 2007)



- **Stufe I** (leichter Schmerz)  
**nicht-opioide Analgetika** (z.B. Ibuprofen, Diclofenac)  
**adjuvante Therapie** (z.B. Koanalgetika, Physiotherapie)
- **Stufe II** (mittelstarker Schmerz)  
**nicht-opioide Analgetika + schwaches Opioid** (z.B. Codein)  
**adjuvante Therapie** (z.B. Koanalgetika, Physiotherapie)
- **Stufe III** (starker bis stärkster Schmerz)  
**nicht-opioide Analgetika + starkes Opioid** (z.B. Morphin, Fentanyl)  
**adjuvante Therapie** (z.B. Koanalgetika, Physiotherapie)

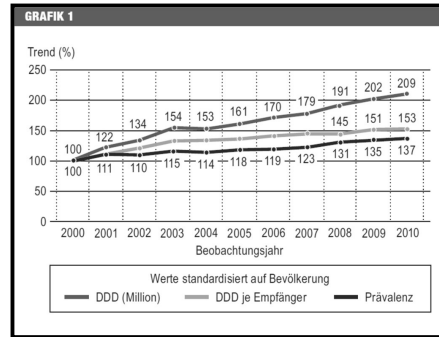
## Durchbruchschmerzen bei Opioidtherapie

Betrifft 2 von 3 Tumorschmerzpatienten im Mittel 2-4-Mal am Tag für etwa 30-60 Minuten! Dies bedeutet einen erheblichen Verlust an Lebensqualität. Angegeben werden starke bis sehr starke Einschränkungen von Beweglichkeit, Stimmung, sozialen Kontakten, Schlafqualität und Selbstständigkeit.



Eine zusätzliche Bedarfstherapie (Recue, on-demand) benötigt ein nicht retardiertes Opioid mit schnellem Wirkungseintritt! Hierfür eignen sich z.B. **orales Morphin** oder **sublinguales Fentanyl**.

## Zunehmende Verordnungshäufigkeit



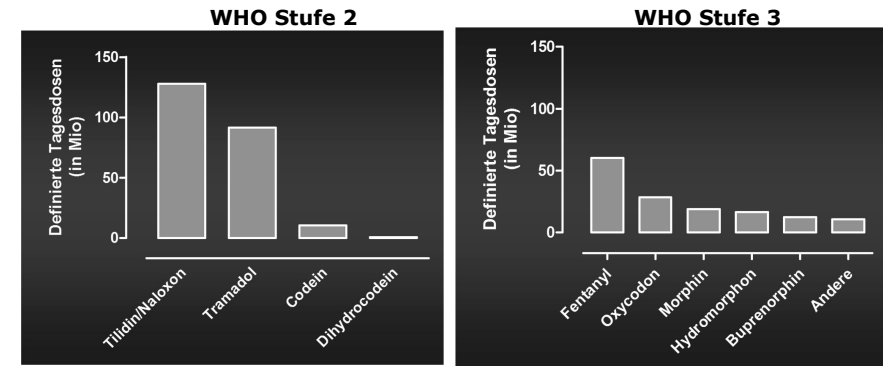
Dtsch Arztebl Int 2013; 110(4): 45-51

kojda.de

- Anstieg in der Behandlungsprävalenz mit Opioiden und in der Anzahl der Tagesdosen je Empfänger von 2000 bis 2010.
- deutlicher Trend zur Verordnung von WHO-3-Opioiden, besonders bei Nichttumortpatienten.
- Verordnung von nichtretardierten Zubereitungsformen hochpotenter Opiode (WHO-Stufe 3) nimmt zu.
- Anteil der Opioid-Verordnungen für Nichttumortpatienten überwiegt
- Die Anzahl der Langzeitbehandlungen mit Opioiden bei Nichttumorerkrankung steigt trotz unzureichender Evidenz an.

## Marktbedeutung nach GKV

Der Anteil von Morphinverordnungen innerhalb der BTM-pflichtigen Opiode beträgt lediglich 12,7 %



Zahlen aus Schwabe Paffrath, Arzneiverordnungen in 2010, Seiten 262-273

kojda.de

## Beispiele zur Bioverfügbarkeit oraler Opiode

Die Bioverfügbarkeit wird bestimmt durch die Resorptionsquote und die hepatische Metabolisierung (first-pass-Effekt):

## hepatische Metabolisierung und Bioaktivierung

bewirkt Bildung der für die Wirkung notwendigen wirksamen Metaboliten:

**Codein** (CYP2D6: Morphin, CYP3A4: Norcodein, unwirksam),  
**Dihydrocodein** (CYP2D6: Dihydromorphin, CYP3A4: Nordihydrocodein)  
**Tramadol** (CYP2D6: O-Desmethyltramadol),  
**Tilidin** (CYP2C19/CYP3A4: Nortilidin)

aus **Morphin** entsteht u.a. der wirksame Metabolit Morphin-6-Glukuronid, welcher 2-Mal stärker wirksam ist und u.a. wegen der 2,5-fach längeren Halbwertszeit in 5-Mal höherer Plasmakonzentration vorliegt, cave: Kumulation bei Niereninsuffizienz (3-Glukuronid unwirksam)

kojda.de

## Änderung der Bioverfügbarkeit oraler Opiode

## Wirkungsabschwächung

bei Codein, Dihydrocodein, Tramadol und Tilidin können **inaktivierende CYP-Polymorphismen** die Bildung der notwendigen wirksamen Metaboliten abschwächen

bei Codein (z.B. Fluoxetin, Paroxetin), Tramadol (wie Codein) und Tilidin (z.B. Omeprazol) können **CYP-Inhibitoren** die Bildung der notwendigen wirksamen Metaboliten abschwächen

kojda.de

## Änderung der Bioverfügbarkeit oraler Opioide

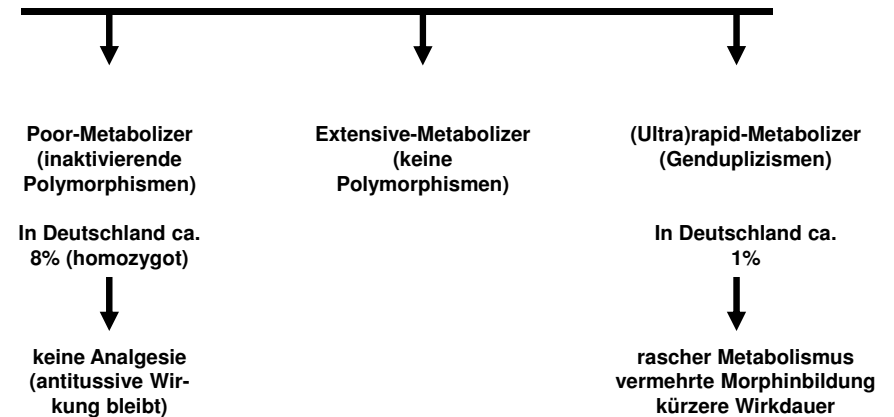
### Wirkungsverstärkung

bei Codein, Dihydrocodein, Tramadol und Tilidin können **aktivierende CYP-Polymorphismen** die Bildung der notwendigen wirksamen Metaboliten beschleunigen und ähnliche Effekte wie das „dose-dumping“-Phänomen auslösen

bei Codein, Dihydrocodein, Tramadol und Tilidin können **CYP-Induktoren** (z.B. Dexamethason für CYP2D6, Carbamazepin für CYP2C19/CYP3A4) die Bildung der notwendigen wirksamen Metaboliten beschleunigen und ähnliche Effekte wie das „dose-dumping“-Phänomen auslösen

bei Codein, Dihydrocodein, Tramadol und Tilidin können **CYP-Inhibitoren** (z.B. bei Codein CYP3A4-Inhibitoren wie Proteasehemmer, Konazole, Clarithromycin etc.) die Bildung der unwirksamen Metaboliten abschwächen und damit die Bildung der notwendigen wirksamen Metaboliten beschleunigen und ähnliche Effekte wie das „dose-dumping“-Phänomen auslösen

## Pharmakogenetisch-pharmakokinetische Arzneimittelinteraktion am Beispiel des CYP2D6-O-Demethylierung von zu Morphin



## Beispiele zur Elimination oraler Opioide

### renale Elimination

unverändert normalerweise nur gering, d.h. <10 %

üblicher Eliminationsweg für Glukuronide, z.B. Morphin- und Hydromorphon-glukuronide, cave Akkumulation bei Niereninsuffizienz (auch bei Codein)

### biliäre Elimination

unverändert bei Buprenorphin (unwirksame Metabolite renal), bei Leberfunktionsstörung evtl. Dosisreduktion

## Die komplexe Pharmakokinetik bei den schwach wirksamen Opioiden Tramadol, Dihydrocodein, Tilidin und Codein ist wichtig für die praktische Anwendung!

### Bei Beschwerden wegen Unwirksamkeit oder bei Beschwerden die Anzeichen einer Überdosierung sind, unbedingt:

- Dosierung und Dosierungsintervall hinterfragen
- nach Interaktionen fahnden (Arzneimittel, Nahrungsmittel)
- evtl. Polymorphismus (Arzneistoffwechsel)
- evtl. falsch eingeschätzte Nierenfunktion

## Hinweise für die Behandlung mit Opioiden bei Suchterkrankungen

● **Analgetikabedarf**

Suchterkrankungen mit psychotropen Substanzen sind häufig (Alkohol, Nicotin) oft bestehen gleichzeitig psychiatrische Komorbiditäten wie Angststörungen oder Depression

erniedrigte Schmerztoleranz erfordert oft höhere Dosierung

Methadongabe bei Opioidabhängigen wirkt nicht analgetisch (eher Hyperalgesie)

ausreichend Schmerztherapie nach WHO Stufenschema (keine Restriktionen)

Compliance prüfen, Familie einbeziehen, enge Patientenführung

● **Kreuzabhängigkeit**

Förderung einer neuen Abhängigkeit bei bereits bestehender Abhängigkeit

ist jedoch kein Grund eine Opioidtherapie zu verweigern

analgetische Unterversorgung fördert suchttähnliches Verhalten

## Hinweise für die Behandlung mit Morphin in der Schwangerschaft

● **Anwendung im 1. Trimenon**

strenge Indikationsstellung, wenig Daten beim Menschen

im Tierexperiment mutagene Wirkungen (Chromosomenschäden, ZNS-Defekte, Rippen- und Vertebraverwachsungen, geringe Trächtigkeitrate, daher auch Konzeptionsschutz)\*

● **Anwendung im 2. und 3. Trimenon**

strenge Indikationsstellung (bessere Alternativen sind Paracetamol, Ibuprofen, Codein, Buprenorphin)

kurze Anwendungsdauer (Konstriktion der placentarer Gefäße)

keinesfalls kurz vor Geburt (Atemdepression, cave: > 32. SSW)

keinesfalls Opioidentzug (vorzeitige Wehen, intrauteriner Fruchttod)

● **Anwendung peri- und postnatal**

bei Kindern von Opioid-abhängigen Müttern schwere Entzugssymptomatik, evtl. Krampfanfälle mit letalem Verlauf,

häufigerer plötzlicher Kindstod bei pränataler Opioidexposition

in der Stillzeit nur kurzfristig anwenden (cave: Kinder mit Apnoe-Neigung)

## Beschriebene schädliche Wirkungen von Codein in der Schwangerschaft



Abb. aus: www.usdoctor.com

- **evtl. fetale Schädigung (geringes Risiko)**
  - Missbildungen des Respirationstraktes (1. Trimenon)
  - tiereperimentell Hinweise für Teratogenität
- **Opiatabhängigkeit beim Neugeborenen**
  - häufigere Anwendung vor allem im 3. Trimenon
- **Atemdepression beim Neugeborenen**
  - Anwendung kurz vor Geburt (> 32. SSW bzw. bei drohender Frühgeburt)

## Hinweise für die Behandlung mit Codein in der Schwangerschaft

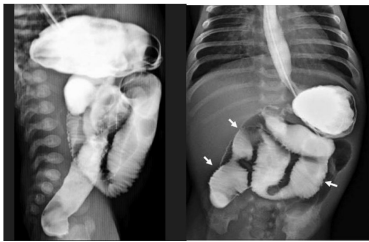


Abb. aus: www.sol3.org/lffc.htm

- **Anwendung nur in Ausnahmefällen**
  - strenge Indikationsstellung,
  - kurze Anwendungsdauer
  - möglichst nicht im 1. Trimenon
  - keinesfalls kurz vor Geburt (cave: > 32. SSW)
- **Einzelhöchstdosis (Erwachsene)**
  - 85-90 mg oral bzw. 3 Kapseln
- **Tageshöchstdosis (Erwachsene)**
  - 198 mg oral bzw. 7 Kapseln
- **Obstipation und Sedierung beachten**
- **keine Fixkombinationen verwenden**
  - erst Paracetamol (1 g), dann Codein!
  - (statt 500 mg Paracetamol/30 mg Codein)

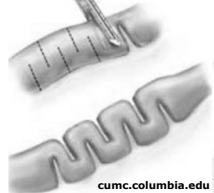


## Einschränkung der Resorption bei Kurzdarmsyndrom



Palle &amp; Reddy, Indian J Radiol Imaging, 2010

## Serial Transverse Entero-plasty (STEP)



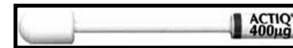
cumc.columbia.edu

- entsteht bei Verlust von > 66 % des Intestinums
- meist durch OP bei CED\*, Mesenterialinfarkt, Tumoren, Strahlenenteritis, Verletzungen  
frühgeburtliche nekrotisierende Enterokolitis
- hereditäre Formen sehr selten,
- verursacht Schmerz, Diarrhoe, Steatorrhoe, Abgespanntheit, Erbrechen, Mangelernährung, Gewichtsverlust, Wachstumsstörung,
- stete parenterale Ernährung wirkt lebensrettend bei Kindern\*, birgt aber Risiken wie Infektionen, Thrombosen, Leberversagen
- Mangelversorgung mit Wasser, Makro- und Mikro-Nährstoffen wie Eiweiß, Fett, Elektrolyte, Calcium, Magnesium, wasser- und fettlösliche Vitamine, insbesondere Vitamin B12 (i.m.-Substitution)
- kurative chirurgische Verfahren (Erprobung) sind STEP (Kinder) und Transplantation

kojda.de

\*chronisch entzündliche Darmerkrankung

## Orale Opioide bei Kurzdarmsyndrom?



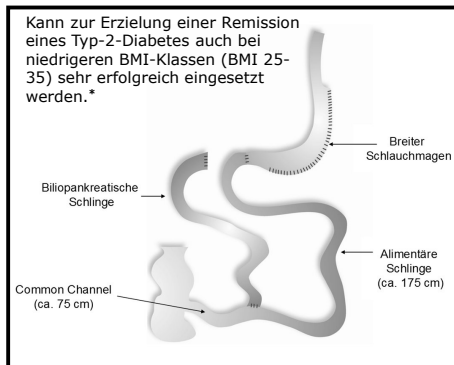
- keine klinische Daten verfügbar
- bei parenteraler Gabe im Tierexperiment ist Buprenorphin deutlich weniger wirksam als Oxymorphon (Opana®, nur in USA)\*
- Resorption vermutlich stark vermindert
- Retardierung ist nicht an die kurze Passagezeit angepasst, d.h. ein großer Teil des Wirkstoffs wird wieder ausgeschieden
- Einstellung der Patienten vermutlich langwierig und oft nicht erfolgreich
- transdermale Therapie mit Fentanyl erscheint als beste Alternative für Basistherapie (nicht bei Tumorkachexie)
- sublinguale Therapie mit Fentanyl erscheint als beste Alternative für Durchbruchschmerz

\*There is limited evidence to suggest that transmucosal fentanyl provides more rapid pain relief for breakthrough pain compared to morphine" Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct 17;(4):CD003868. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17943804>

kojda.de

\*Gillingham, Contemp Top Lab Anim Sci. 2001

## Einschränkung der Resorption nach bariatrischer Chirurgie?



Kann zur Erzielung einer Remission eines Typ-2-Diabetes auch bei niedrigeren BMI-Klassen (BMI 25-35) sehr erfolgreich eingesetzt werden.\*

- wichtigste und häufigste OP ist das Roux-Y-Magenbypassverfahren, bei welchem die Nahrungsaufnahme durch den Magen stark begrenzt wird (restriktives Verfahren bei BMI von 50)
- dabei wird der Dünndarm nicht anatomisch sondern funktionell verkürzt (kaum malresorptiv)
- dennoch Substitution von Vitaminen (A, B,D, E, K), Eisen, Kalzium und Proteinen empfehlenswert
- positive Effekte auf verschiedenste Stoffwechselvorgänge (Fettstoffwechsel, Insulinresistenz, Insulinausschüttung, Reduktion des Hungergefühls)
- Resorption von Arzneimitteln vermutlich nicht eingeschränkt

kojda.de

\*Rheinwalt KP. Metabolische Chirurgie – Chancen für schwer Adipöse jenseits von Pharmakotherapie. Fortbildungsprogramm Pharmazie 2011;5(2):39-53 <http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungsprogrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html>

## Einfluss auf Schmerztherapie

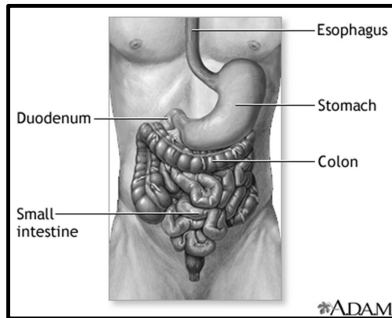
Abb. aus: <http://www.caritasklinik.de>

- Bewegungsstörungen
- Leichtere kognitive Störungen
- Beeinträchtigung von Sinnesleistungen
- Beeinträchtigung von Organfunktionen
- Gerontopsychiatrische Erkrankungen

aus: Kojda G. Der geriatrische Patient in der Apotheke. Fortbildungsprogramm Pharmazie 2008 (September);2:136-151 <http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungsprogrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html>

kojda.de

### Die Beeinträchtigung von Organfunktionen hat Bedeutung für die Resorption von Opioiden

Abb. aus: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus>

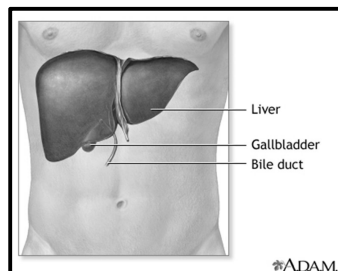
verzögerte Magenentleerung  
erhöhte Transitzeit im Dünndarm  
verzögerte/verminderte Resorption  
beispielsweise **Morphin**

### Die Beeinträchtigung von Organfunktionen hat Bedeutung für die Verteilung von Opioiden

Abb. aus: <http://www.sippe-w.de>

weniger Körperwasser  
weniger Skelettmuskel  
mehr Körperfett  
vermindertes Verteilungsvolumen  
beispielsweise bei **Morphin**

### Die Beeinträchtigung von Organfunktionen hat Bedeutung für den Metabolismus von Opioiden

Abb. aus: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus>

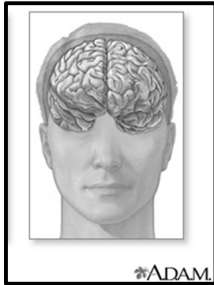
CYP1A2, CYP2C19-Aktivität reduziert  
CYP3A4, CYP2C9-Aktivität leicht reduziert  
verminderter Phase-I-Metabolismus,  
veränderte analgetische Wirkung,  
z.B. verminderte Bioaktivierung von **Tilidin** (weniger Analgesie) oder  
verminderter Abbau von **Codein** (mehr Analgesie)

### Die Beeinträchtigung von Organfunktionen hat Bedeutung für die Elimination von Arzneistoffen

Abb. aus: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus>

weniger funktionelle Nierenkörperchen,  
weniger renaler Blutfluss, Abnahme der GFR  
langsamere Elimination (Kumulation), z.B.  
wirksames Morphin-6-Glukuronid bis 20-fach  
cave: Überschätzung der nach Cockcroft  
geschätzten GFR wegen Verminderung der  
Skelettmuskulatur

### Die Beeinträchtigung von Organfunktionen hat Bedeutung für die Effekte von Arzneistoffen im zentralen Nervensystem



Geriatrische Patienten reagieren empfindlicher auf ZNS-Pharmaka wie Benzodiazepine, Neuroleptika, Antidepressiva und **Opioide**

Dies gilt für Wirkungen (cave: Sturzgefahr) und Nebenwirkungen (z.B. Atemdepression)

kojda.de

### Effekte von Opioiden im zentralen Nervensystem



Geriatrische Patienten reagieren oft empfindlicher auf zentral vermittelte Opioid-Wirkungen

Analgesie  
Atemdepression  
Blutdrucksenkung  
Emesis  
Euphorie (Dysphorie)  
Hustendämpfung  
Hypothalamusdämpfung  
Miosis  
Sedation  
Sucht und Abhängigkeit  
Toleranz

kojda.de

### Geriatrische Patienten reagieren oft empfindlicher auf peripher vermittelte Opioid-Wirkungen

Histaminausschüttung  
Blutdrucksenkung  
Bronchokonstriktion  
Flush-Phänomen  
Urtikaria  
Magenentleerung verzögert  
(cave: Reflux)



#### Obstipation

Pruritus  
Spasmen im Harntrakt  
(Miktionstörungen)  
Spasmen in Gallewegen  
Ductus choledochus  
Sphincter Oddi,  
(cave: Kolik!)

kojda.de

### Wirkungsmechanismus der Opioid-Obstipation entspricht dem Wirkungsmechanismus der Opioid-Analgesie

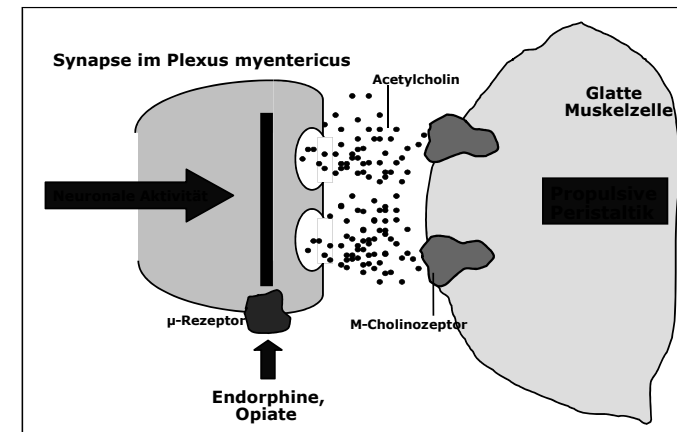


Abb. aus: Kojda G, Pharmakologie häufig verwendeter Opiode, Fortbildungstelegamm Pharmazie 2007;1:1-16  
<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegammPharmazie/Fortbildungsartikel/FTP-uebersicht-Opiate-2007-Teil1-Netz.pdf>

kojda.de

## Opioid-induzierte enterale Dysfunktion



Die Opioid-induzierte enterale Dysfunktion ist auch als „**opioid-induced bowel dysfunction**“ (OBD) bekannt

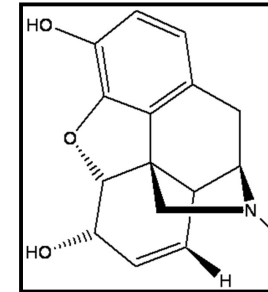
Sie tritt bei bis zu **95 %** aller Opioid-behandelten Patienten mit tumor-bedingten Schmerzen auf

Sie tritt bei **40 - 45 %** aller Opioid-behandelten Patienten mit nicht tumorbedingeten Schmerzen auf

Sie beruht auf einer Aktivierung von  **$\mu$ -Opioid-rezeptoren** in der Magen-Darmwand

Sie umfasst mehr **Symptome** als „nur“ Obstipation

Sie zeigt **keine Toleranzentwicklung**

Symptome nach Aktivierung  
gastrointestinaler  $\mu$ -Opioidrezeptoren

Morphin

- Reflux
- Ösophagitis
- Atembeschwerden
- Krämpfe
- Blähungen
- Obstipation
- Stuhlinkontinenz
- Darmatonie
- Skybala

Zusammenwirken pharmakokinetischer und -dynamischer  
Veränderungen bei geriatrischen Patienten  
Beispiel Morphin

## Kinetik

Bildung von Morphin-6-Glukuronat  
Metabolit flutet im ZNS an  
Metabolit 5-fach höher im Plasma  
bei Niereninsuffizienz 20-fach

## Dynamik

Empfindlichkeit im ZNS höher  
Empfindlichkeit in der Peripherie höher  
(Einschränkungen der Peristaltik)

**Gegenseitige Verstärkung der zentralen und peripheren Wirkungen von Morphin**  
(Alternativen sind Oxycodon und Buprenorphin\*)

## Consensus Statement „Opioids in the Elderly“, 2008

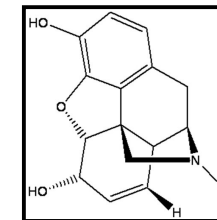
Folgende Gründe schränken die Verwendung von  
Morphin bei geriatrischen Patienten ein\*:

Höhere Empfindlichkeit gegenüber  
Opioideffekten

Häufige Überschätzung der Nierenfunktion

Häufigkeit des Vorkommens  
eingeschränkter Nierenfunktion

Wenig Kontrollmechanismen in der  
Praxis der ambulanten Versorgung



**Besonderheiten beim Austausch von Opioiden**

Die Schmerzempfindung und damit auch die Wirkung der Opioiden wird durch psychosoziale Faktoren stark beeinflusst.

Als Basistherapie sind Retard Präparate, also beim Austausch problematische Zubereitungen, unverzichtbar.

Schwankungen bei Bioäquivalenzparametern werden bei der Schmerztherapie physisch wahrgenommen.

Die meist notwendige Neueinstellung stellt eine besondere Beeinträchtigung der Versorgung von Schmerzpatienten dar.

Kojda, G. Aut-idem bei BTMs - keine Bedenken? Fortbildungsprogramm Pharmazie 2008;2:19-29  
<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungsprogrammPharmazie/SerieApothekenpraxis/Aut-Idem-Opioid-fuer-FORTE-PHARM2007.pdf>

kojda.de

„Opiat-Substitution bedeutet aufgrund der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Unterschiede, auch wirkstoffgleicher Zubereitungen, immer eine Opiat-Rotation, entsprechend einer Neueinstellung.“

Dr. med. Till Wagner, Klinik für Schmerztherapie und Palliativmedizin,  
 Medizinisches Zentrum StädteRegion Aachen GmbH (mit freundlicher Genehmigung)

kojda.de

### Praxis Pharmazeutischer Bedenken Top Ten der Arzneistoffe in NRW (Anteil)

- **Hydromorphon** (8,6 %)
- Ipatropiumbromid (7,0 %)
- **Morphin** (6,7 %)
- **Oxycodon** (6,3 %)
- Estradiol (6,0 %)
- **Fentanyl** (5,5 %)
- Methylphenidat (4,7 %)
- Schilddrüsenhormone + Jodid (3,4 %)
- Levothyroxin-Natrium (3,1 %)
- Phenprocoumon (2,9 %)

Bundesweit werden Pharmazeutische Bedenken bei ca. **1 %** aller infrage kommenden Rezeptzeilen geltend gemacht.

In NRW liegt dieser Anteil derzeit noch bei **0,45 %**.

Insgesamt wurde jedoch ein Trend zum häufigeren Einsatz pharmazeutischer Bedenken beobachtet.

kojda.de

nach: Kammer im Gespräch, Frühjahr 2014, Seiten 20-22

## Vielen Dank für die Aufmerksamkeit



kojda.de