

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 Forschungsgelder¹ sowie dienstlich genehmigte Beratungs-² und Referentenhonorare³ von folgenden Arzneimittelherstellern: Actavis¹, Schwarz Pharma¹, Mundipharma³, Pfizer^{1,2}, Jerini¹

Schmerzentstehung, -leitung und -therapeutika

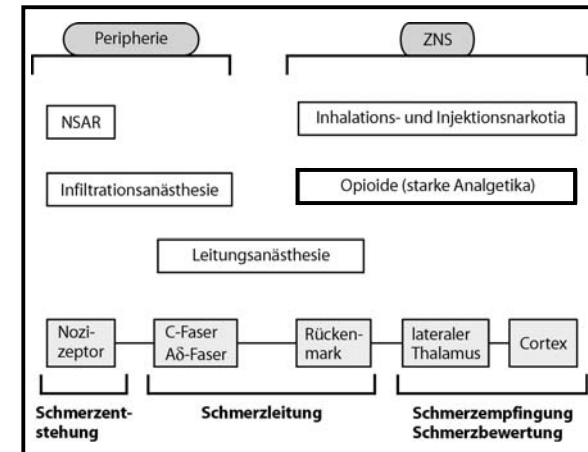


Abb. aus: Kojda G, Pharmakologie Toxikologie Systematisch, UNI-MED Verlag, Bremen, 2. Auflage 2002

Morphin ist ein „pflanzliches Arzneimittel“



Abb. aus: www.sahavate.com

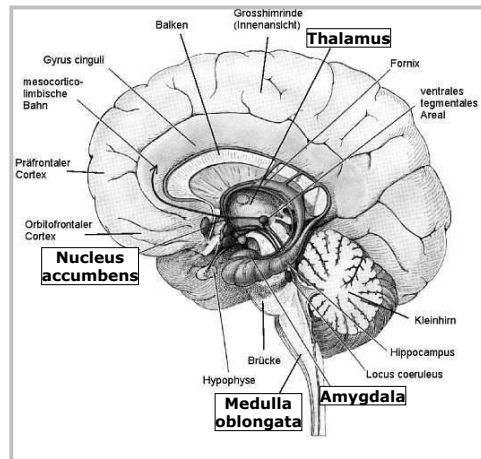
- Bestandteil des Milchsafte von Papaver somniferum
- medizinische Anwendung erstmals dokumentiert durch Theophrastus 300 v.C. (Dysenterien)
- seit 1500 n.C. nach Einführung durch Paracelsus hauptsächlich als Opium-Tinktur verwendet (Laudanum)
- Isoliert 1803 durch den Apotheker Friedrich Wilhelm Adam Ferdinand Sertürner
- Benannt von Sertürner nach Morpheus, dem „Gott der guten Träume“
- Suchtgefahr seit Jahrhunderten bekannt

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



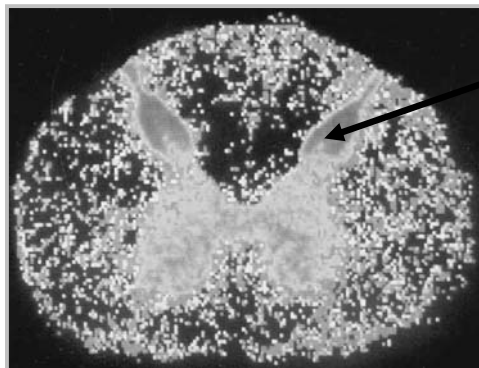
Im **Gehirn** finden sich hohe Rezeptordichten u.a. in der Medulla oblongata, im Thalamus, im Nucleus accumbens und im Nucleus centralis amygdalae. Opiode verändern an dieser Stelle die Schmerzempfindung und Bewertung (supraspinale Analgesie).

Opiode entfalten ihre Wirkung durch Bindung und Aktivierung von spezifischen Rezeptoren

Opioidrezeptoren:

- beeinflussen die Funktion entsprechender Hirngebiete
 - ★ lateraler Thalamus supraspinale Analgesie
 - ★ Area postrema Übelkeit und Erbrechen
 - ★ Nucleus tractus solitarii Atemdepression

Opioidrezeptoren im Rückenmark.



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

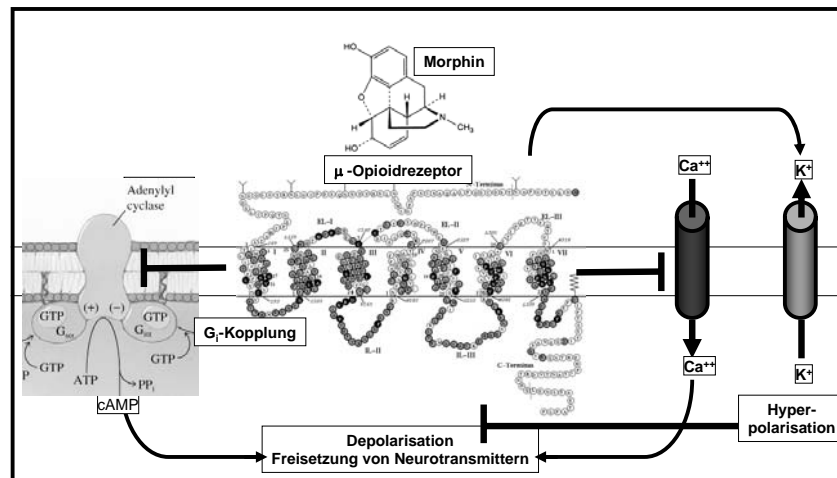
Opiode vermindern an dieser Stelle die Weiterleitung der Signale (spinale Analgesie).

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

Opioidrezeptoren

- existieren in verschiedenen Haupttypen (Zuordnung nach Gensequenz)
 - ★ μ -Rezeptoren - Analgesie (spinale und supraspinal), Atemdepression, Euphorie, Sedation, Obstipation
 - ★ κ -Rezeptoren - Analgesie, Sedation, Obstipation
 - ★ δ -Rezeptoren - Analgesie, Dysphorie, Halluzinationen, Diurese
 - ★ N/OFG-Rezeptoren - Schmerzempfindung, schmerzinduzierte Verhaltensmuster (keine Endorphin/Opioidbindung)
- sind häufig präsynaptisch lokalisiert und vermindern die Reizleitung in dem entsprechenden Neuron durch Eingriff in die synaptische Erregungsübertragung (z.B. bei der Verschaltung peripherer Schmerzsignale auf den Tractus spinothalamicus)
- die weitere Subtypeneinteilung (μ_1 , μ_2) erfolgt bislang auf der Basis von Wirkungen, d.h. keine spezifischen Gene bekannt

Signaltransduktion bei Opioidrezeptoren

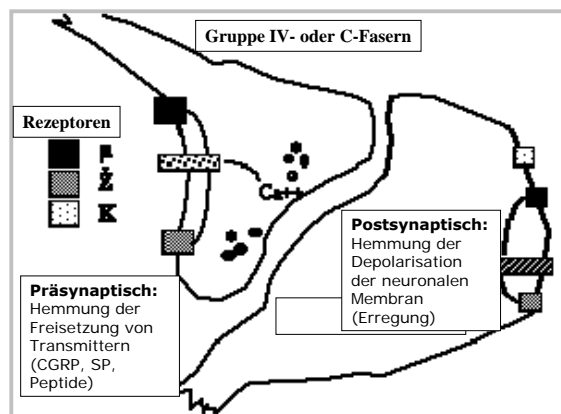


kojda.de

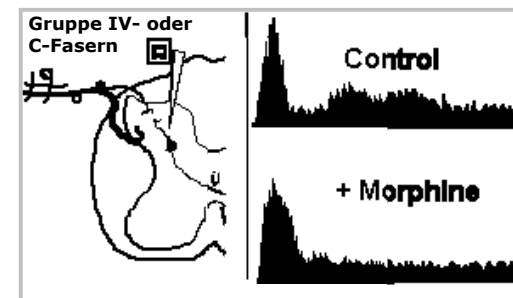
Signaltransduktion bei Opioidrezeptoren
(nicht N/OFQ)

- Aktivierung eines Opioidrezeptors und des damit gekoppelten G-Proteins löst in der Synapse folgende Wirkungen aus:
 - ★ Hemmung der Adenylatzyklase (μ, δ)
 - ★ Aktivierung von Kaliumkanälen (Kaliumausstrom, Hyperpolarisation; μ, δ)
 - ★ Hemmung von spannungsabhängigen Kalziumkanälen (κ)
- Aktivierung durch Opioidrezeptoragonisten und Endorphine
- teilweise Aktivierung durch partielle Opioidrezeptoragonisten
- kompetitive Blockade durch Opioidrezeptorantagonisten

kojda.de

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>

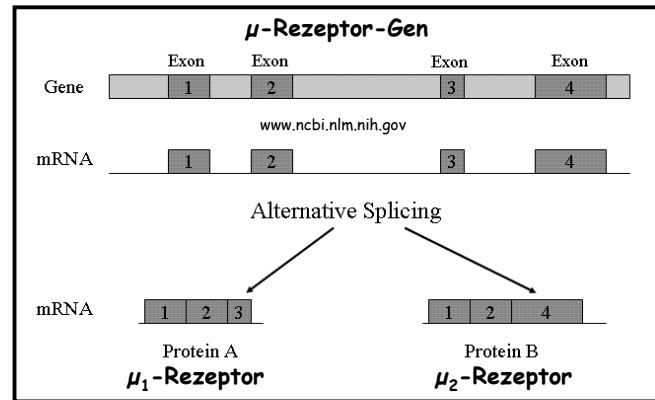
kojda.de

Gruppe III- oder A δ -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

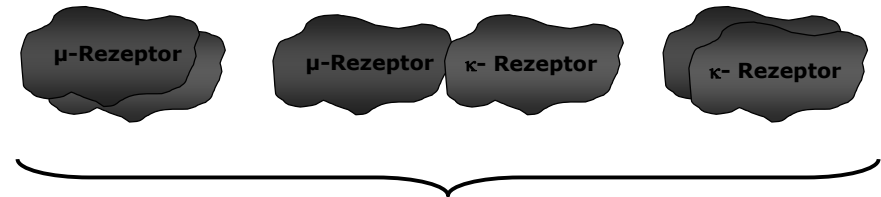
Opioidrezeptorsubtypen

denkbar z.B. durch Splicing Varianten



Opioidrezeptorsubtypen

denkbar z.B. durch Heterodimerisierung



Funktionell differenzierbare Subtypen wie z.B. μ_1 - und μ_2 -Opioidrezeptoren

Opioidrezeptor-Funktionseinschränkung nach Dauerbindung durch Liganden

hängt vom Liganden ab: Opioid nicht gleich Opioid

Desensibilisierung Internalisierung Effekthemmung

Etorphin JA
Morphin NEIN

Etorphin JA
Morphin JA



z.B. durch Phosphorylierung

durch Endozytose unter Beteiligung von β -Arrestin -2

z.B. durch erhöhte Aktivität der Adenylylcyclase

Opioidtoleranz

Endogene Opioidrezeptorliganden

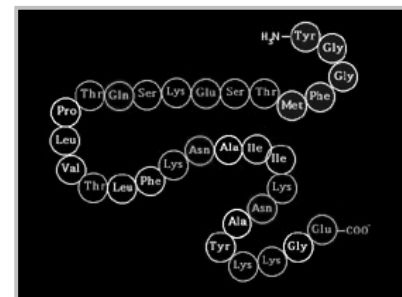


Abb. aus: www.chups.jussieu.fr

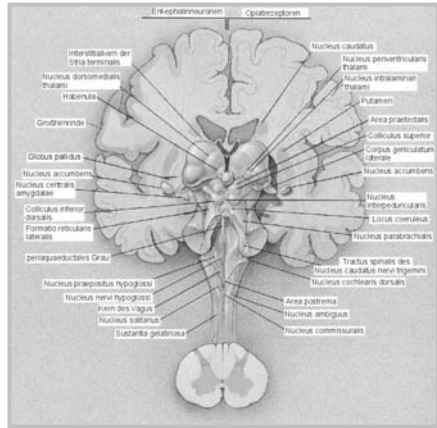
β -Endorphin entsteht aus Proopiomelanocortin (POMC).

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 hydrolisiert, dass sie nur direkt am Synthesort wirken.

Endogenes schmerzhemmendes System



Darstellung von Opioidrezeptoren (rechts, blau) und der Enkephalin-neuronen (links, grün) im zervikalen Rückenmark und in der unteren Medulla.

Die Nervenendigungen der Enkephalinneuronen finden sich in genau den Regionen, die auch eine hohe Dichte an Opioidrezeptoren aufweisen.

Enkephaline sind endogene Liganden an Opioidrezeptoren.

Abb. aus: S.H. Snyder, Chemie der Psyche, Spektrum Verlag Heidelberg (1988)

Endogene Opioidrezeptorliganden

Affinität von Endorphinen für verschiedene Opioidrezeptoren

Endorphin	μ	κ	δ
Met-Enkephalin	██████████	██████████	
Leu-Enkephalin	██████████	██████████	
β-Endorphin	██████████	██████████	
Dynorphin A	██████████		██████████
Dynorphin B	██████████	██████████	██████████
α-Neoendorphin	██████████	██████████	██████████

Endogene Opioidrezeptorliganden mit hoher Selektivität für μ-Rezeptoren (MOR) sind die Tetrapeptide **Endomorphin-1** (Tyr-Pro-Trp-Phe-NH₂) und **Endomorphin-2** (Tyr-Pro-Phe-Phe-NH₂) (Fichna J, 2007)

aus: Kojda G. Allgemeine und Klinische Pharmakologie häufig verwendeter oral verfügbarer Opiode. Bedeutung der Unterschiede für die ambulante Schmerztherapie. Teil 1. Fortbildungsstelegramm Pharmazie 2007;1:1-16 (April 2007)

<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungsstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html>

Endogene Opioidrezeptorliganden

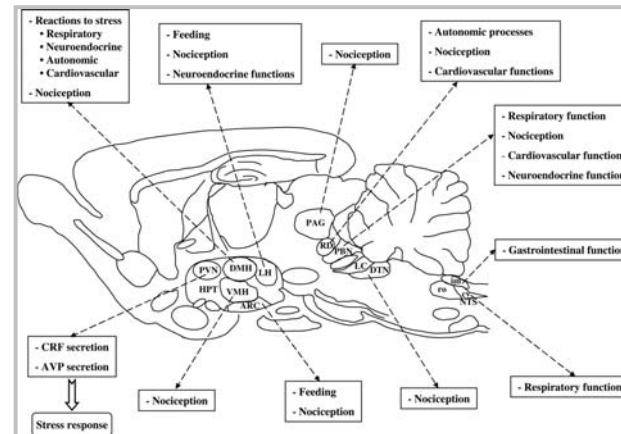


Pharmakologische Effekte von **Endomorphin-1** (supraspinale Analgesie) und **Endomorphin-2** (spinale Analgesie) belegen eine Diversität von μ-Rezeptoren (MOR), die Subtypen wie μ₁- und μ₂-Rezeptoren nahelegen.

Danach werden μ₁-Rezeptoren nur durch **Endomorphin-2** stimuliert (Fichna J, 2007).

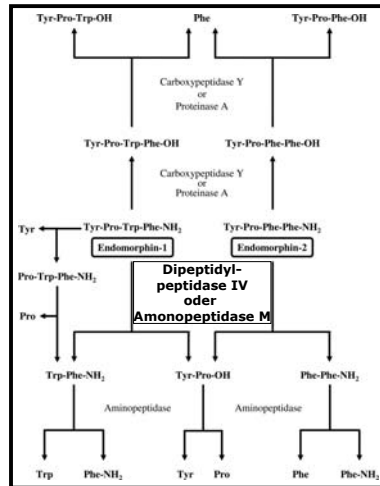
++ = hohe Dichte
+ = mittlere Dichte
- = nicht nachweisbar

Physiologische Effekte von **Endomorphin-1** und **Endomorphin-2** belegen die Bedeutung des Endorphinsystems für viele verschiedene Körperfunktionen.



- ARC, arcuate nucleus;
- DMH, dorsomedial nucleus;
- DTN, dorsal nucleus;
- HPT, hypothalamus;
- LC, locus coeruleus;
- LH, lateral nucleus;
- NTS, nucleus of the solitary tract
- cv, caudal ventrolateral;
- im, intermedial,
- ro, rostral;
- PAG, periaqueductal gray;
- PBN, parabrachial nucleus;
- PVN, paraventricular nucleus;
- RD, caudal dorsomedial part of NTS;
- VMH, ventromedial nucleus

Metabolismus von Endomorphin 1 und 2



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

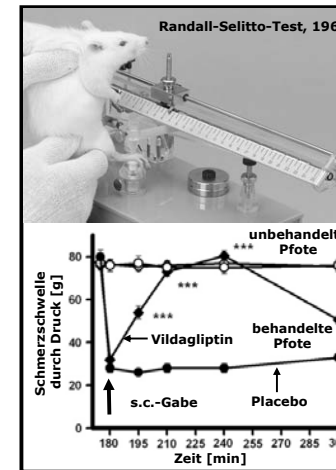
Wichtigste Peptidasen sind DPP IV und Aminopeptidase M.

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[®])
Codein (Codein-Compretten[®], u.a.)
Tramadol* (Tramal[®], u.a.)
Dihydrocodein (Paracodin[®], u.a.)
Pethidin (Dolantin[®])
Tilidin (in Valoron[®], u.a.)
Piritramid (Dipidolor[®])
Tapentadol* (Palexia[®])

Morphin (MST Mundipharma[®], u.a.)

Levomethadon (l-Polamidon[®])
Oxycodon (Oxygesic[®], u.a.)
Heroin
Hydromorphon (Dilaudid[®], u.a.)
Alfentanil (Rapifen[®])
Fentanyl (Fentanyl-Janssen[®], u.a.)
Sulfentanil (Sulfenta[®])

partielle Agonisten (zunehmende Wirkstärke)

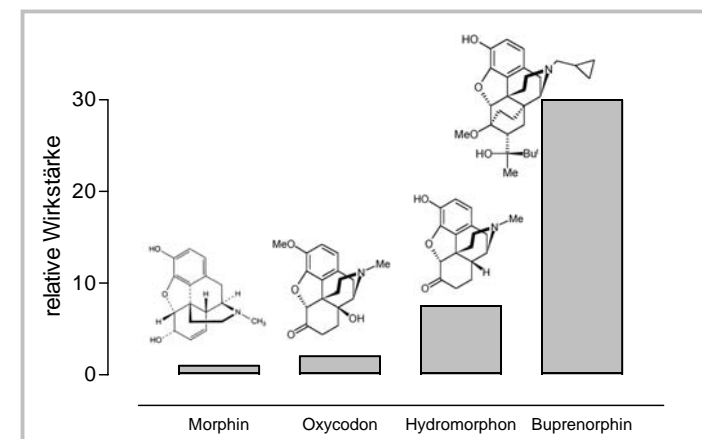
Meptazinol (Meptid[®])
Pentazocin (Fortral[®])
Nalbuphin (Nubain[®])
Buprenorphin (Temgesic[®])

Antagonisten

Naloxon (Narcanti[®])
Naltrexon (Nemexin[®])
Methylnaltrexon (Relistor[®])
Almivopan (Entereg[®])

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

Unterschiede zwischen Opioiden



Partialagonistische Wirkungen von Opioiden

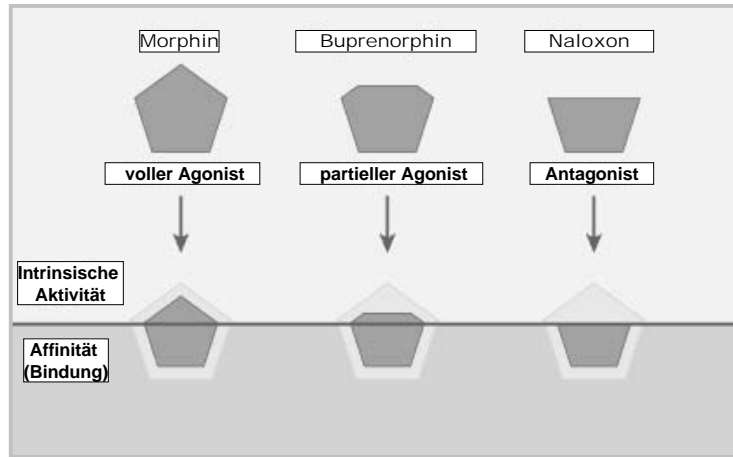
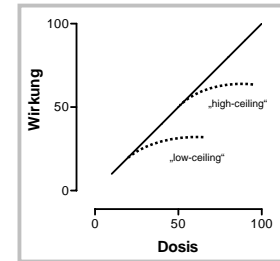


Bild: <http://issues05.emcdda.europa.eu>

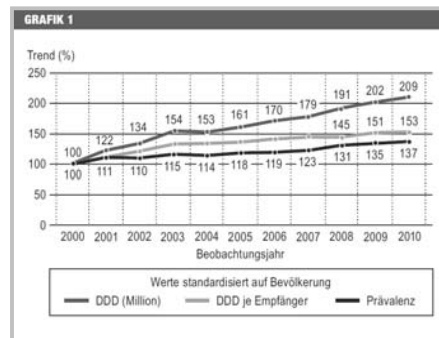
Opioidrezeptorliganden



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.

Zunehmende Verordnungshäufigkeit

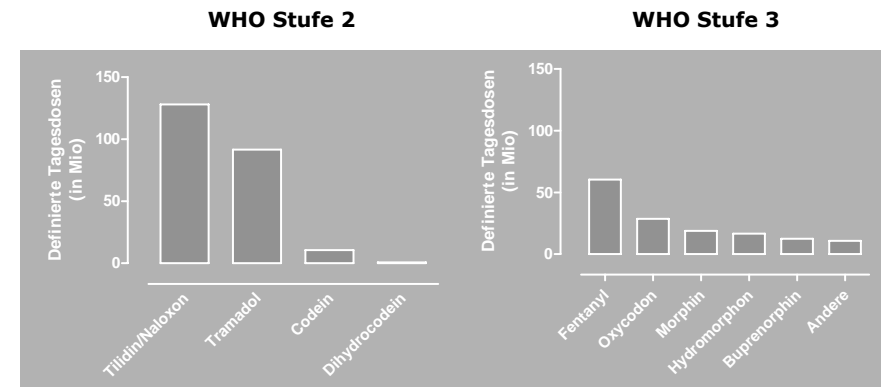


- Anstieg in der Behandlungsprävalenz mit Opioiden und in der Anzahl der Tagesdosen je Empfänger von 2000 bis 2010.
- deutlicher Trend zur Verordnung von WHO-3-Opioiden, besonders bei Nichttumorpatienten.
- Verordnung von nichtretardierten Zubereitungsformen hochpotenter Opiode (WHO-Stufe 3) nimmt zu.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

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

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

Beispiele zur Bioverfügbarkeit oraler Opioiden

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)

Änderung der Bioverfügbarkeit oraler Opioiden

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

Änderung der Bioverfügbarkeit oraler Opioiden

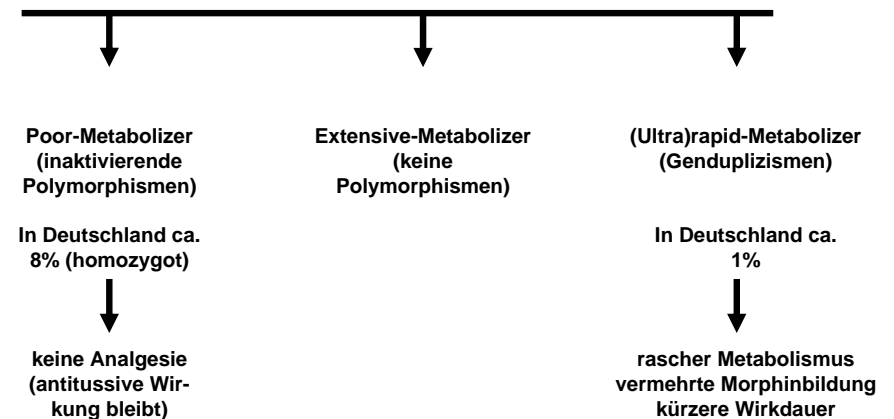
Wirkungsverstärkung

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 Opioiden

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

kojda.de

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

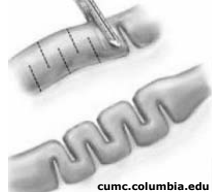
kojda.de

Einschränkung der Resorption bei Kurzdarmsyndrom



Palle & Reddy, Indian J Radiol Imaging, 2010

Serial Transverse Enteroplasty (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, Leberschäden
- 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

*verwendet wird oft Omegaven, Fresenius

Orale Opioiden bei Kurzdarmsyndrom?



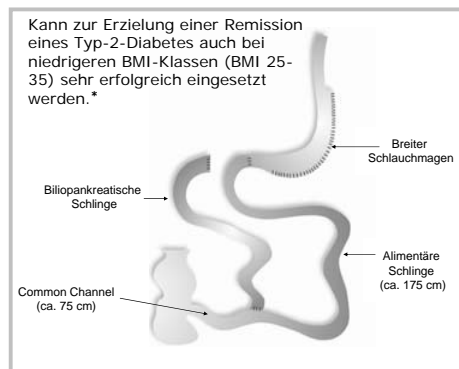
- keine klinische Daten verfügbar
- bei parenteraler Gabe im Tierexperiment ist Buprenorphin deutlich weniger wirksam als Oxymorphon (Opana®, nur in USA)*
- Resorption vermutlich stark vermindert
- Retardierung ist nicht an die kurze Passagezeit angepasst, d.h. ein großer Teil des Wirkstoffs wird wieder 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

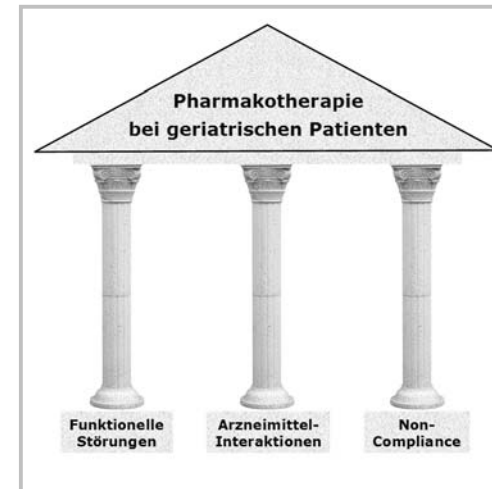
*Gillingham, Contemp Top Lab Anim Sci. 2001

Einschränkung der Resorption nach bariatrischer Chirurgie?



- 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

*Rheinwalt KP. Metabolische Chirurgie – Chancen für schwer Adipöse jenseits von Pharmakotherapie. Fortbildungsprogramm Pharmazie 2011;5(2):39-53



Die sachgerechte Pharmakotherapie bei alten und sehr alten Menschen stellt hohe Anforderungen, weil die Patienten wichtige Besonderheiten aufweisen, die sich in 3 Kategorien zusammenfassen lassen.

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>



Einfluss auf Schmerztherapie

- Bewegungsstörungen
- Beeinträchtigung von Sinnesleistungen und Organfunktionen
- Leichtere kognitive Störungen
- 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>

Die Beeinträchtigung von Organfunktionen hat enorme Bedeutung für die Effektivität und Risiken einer Schmerztherapie



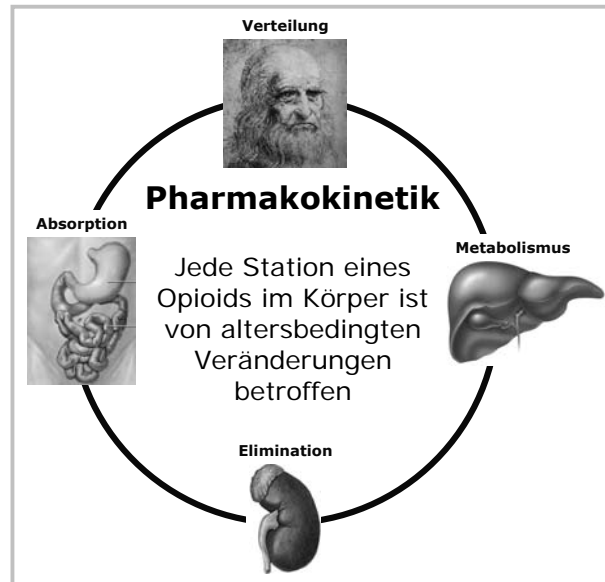
Pharmakodynamik

(was der Arzneistoff mit dem Körper macht)

Pharmakokinetik

(was der Körper mit dem Arzneistoff macht)

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>



Die Beeinträchtigung von Organfunktionen hat Bedeutung für die Resorption von Opioiden



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

verminderte aktive Resorption
verzögerte/verminderte Resorption,
beispielsweise Kalzium, Eisen, Vitamin B₁₂

Die Beeinträchtigung von Organfunktionen hat Bedeutung für die Verteilung von Opioiden

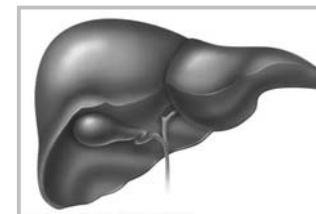


weniger Körperwasser, weniger Skelettmuskel, mehr Körperfett
vermindertes Verteilungsvolumen,
beispielsweise bei **Morphin**

erhöhtes Verteilungsvolumen,
beispielsweise bei Diazepam, Lidocain

vermindertes Plasmaalbumin
verminderte Plasmaeiweißbindung,
beispielsweise Phenytoin, Phenprocoumon

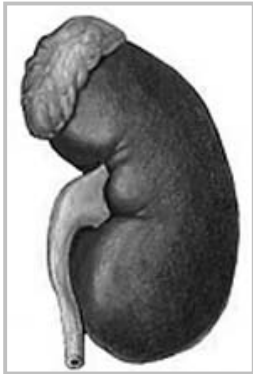
Die Beeinträchtigung von Organfunktionen hat Bedeutung für den Metabolismus von Opioiden



CYP1A2, CYP2C19-Aktivität reduziert
CYP3A4, CYP2C9-Aktivität leicht reduziert

verminderter Phase-I-Metabolismus,
erhöhte Plasmaspiegel
veränderte analgetische Wirkung, z.B.
verminderte Bioaktivierung von **Tilidin**

Die Beeinträchtigung von Organfunktionen hat Bedeutung für die Elimination von Arzneistoffen



weniger funktionelle Nierenkörperchen,
weniger renaler Blutfluss,
Abnahme der GFR

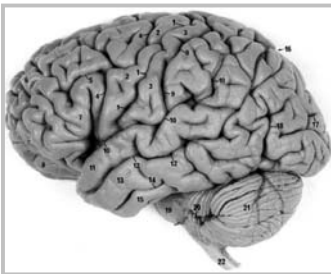
langsamere Elimination (Kumulation), z.B.
wirksames Morphin-6-Glukuronid bis 20-fach

vergleichsweise niedrigere Kreatininspiegel
wegen weniger Skelettmuskel

cave: Überschätzung der nach Cockcroft
geschätzten GFR

Altersbedingte Veränderungen der Pharmakokinetik führen meist zu einer Verstärkung der Wirkungen und Nebenwirkungen von Arzneistoffen.

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



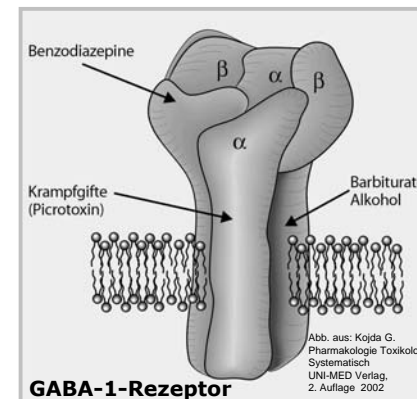
Geriatrische Patienten reagieren empfindlicher auf ZNS-Pharmaka

Benzodiazepine, Opioide

weitere sedierend/hypnotisch wirksame
Pharmaka
(z.B. Neuroleptika, Antidepressiva),

Nebenwirkungen ZNS-gängiger Pharmaka,
beispielsweise können ZNS-gängige β -
Blocker Depressionen
auslösen/verstärken*

Effekte von Arzneistoffen im zentralen Nervensystem Beispiel Benzodiazepine



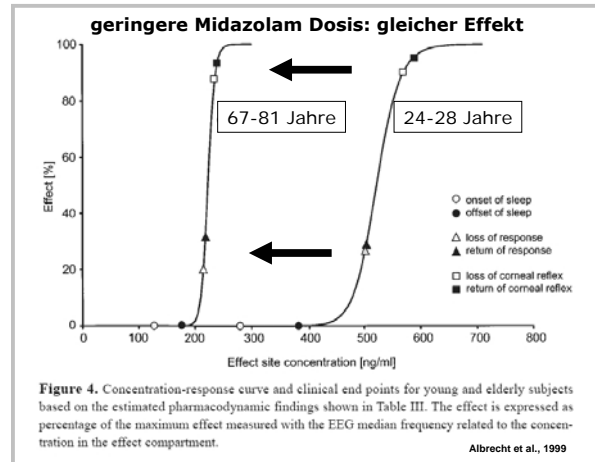
Geriatrische Patienten reagieren empfindlicher auf Benzodiazepine (Beers!)

sedierend, hypnotisch
muskelrelaxierend, anxiolytisch,
(antikonvulsiv)

paradoxe Reaktionen

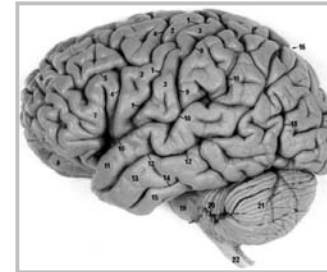
cave: Selbstmedikation,
Alkohol,
Interaktionen

Effekte von Arzneistoffen im zentralen Nervensystem Beispiel Benzodiazepine



kojda.de

Effekte von Arzneistoffen im zentralen Nervensystem Beispiel Benzodiazepine



Geriatrische Patienten reagieren empfindlicher auf Benzodiazepine

sedierende, hypnotische und muskelrelaxierende Wirkung sind problematisch

Somnolenz
kognitive Einschränkungen (Compliance!)
Stürze

kojda.de

Effekte von Arzneistoffen im zentralen Nervensystem Beispiel Opioide



Papaver somniferum

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

Beispiel Morphin

Histaminausschüttung
Blutdrucksenkung
Bronchokonstriktion
Flush-Phänomen
Urtikaria

Magenentleerung verzögert
(cave: Reflux)



Obstipation

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

kojda.de

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

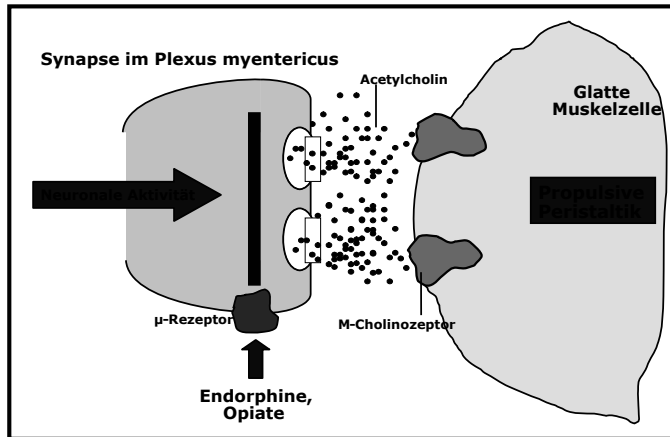


Abb. aus: Kojda G, Pharmakologie häufig verwendeter Opiode, Fortbildungstelegramm Pharmazie 2007;1:1-16
<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel/FTP-Übersicht-Opiate-2007-Teil1-Netz.pdf>

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 **μ-Opioid-rezeptoren** in der Magen-Darmwand

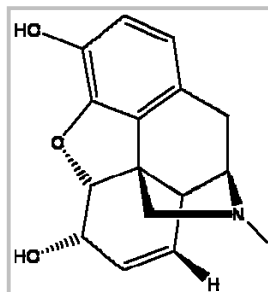
Sie umfasst mehr **Symptome** als „nur“ Obstipation

Sie zeigt **keine Toleranzentwicklung**

kojda.de

www.netzwerk-palliativmedizin-essen.de

Symptome nach Aktivierung gastrointestinaler μ-Opioidrezeptoren

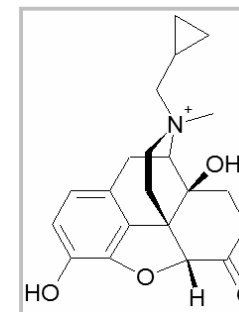


Morphin

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

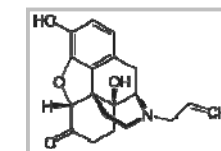
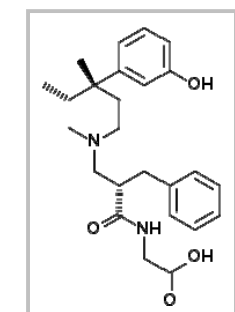
kojda.de

Neue Laxantien mit eingeschränkter Indikation



Methylnaltrexon (Relistor®)

EMA-Zulassung 2008

Naloxon ret.
(in Targin®)BfArM-Zulassung 2006
EMA-Zulassung 2009

Alvimopan (Entrareg®)

FDA-Zulassung 2008
EMA-Zulassung 2009

kojda.de

Wirkungsmechanismus neuer Laxantien zur Behandlung der Opioid-Obstipation

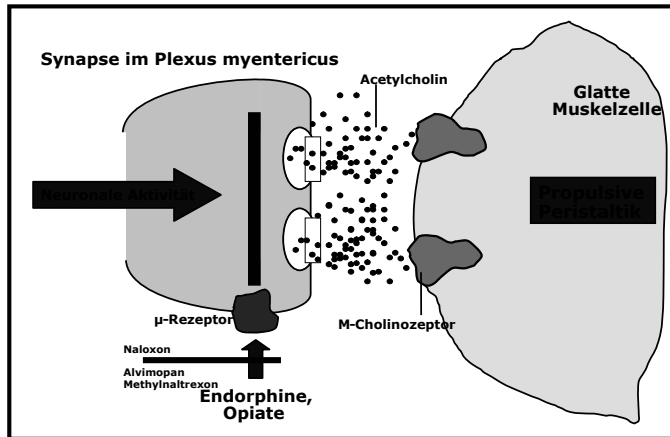


Abb. aus: Kojda G, Pharmakologie häufig verwendeter Opiode, Fortbildungstelegramm Pharmazie 2007;1:1-16
Kostenlos erhältlich unter:
<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel/FTP-uebersicht-Opiate-2007-Teil1-Netz.pdf>

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

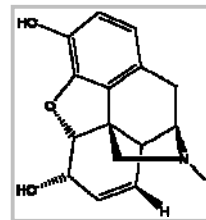
Folgende Gründe schränken die Verwendung von Morphin bei geriatrischen Patienten ein*:

Höhere Empfindlichkeit gegenüber Opioideffekten

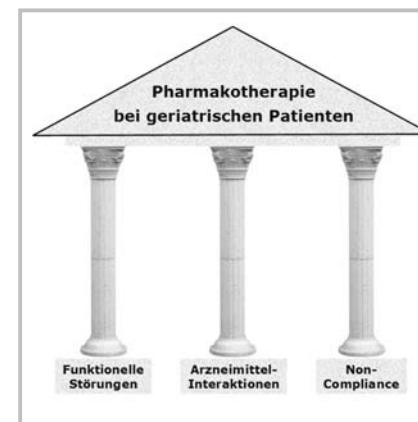
Häufige Überschätzung der Nierenfunktion

Häufigkeit des Vorkommens eingeschränkter Nierenfunktion

Wenig Kontrollmechanismen in der Praxis der ambulanten Versorgung



Empfehlung: Start low, Go slow, Keep low



Komplette Arzneimittelanamnese
Strenge Indikationsstellung
vorsichtig dosieren
laufende Therapie immer überprüfen
Verschiebungskaskaden vermeiden
Leitlinien bei prognostischen Therapien meist nicht für geriatrische Patienten gültig
Rabattverträge beachten
Apotheken einbeziehen
Angehörige einbeziehen

Strukturelle Barrieren sind Vorschriften und Gesetze, die nicht zuerst der Gesundheit sondern der Kostenersparnis dienen!

- Zwangsbelieferung mit Heil- und Hilfsmitteln durch Krankenkassen
- (Praxisgebühr)
- hohe Zuzahlung bei verordneten Arzneimitteln (z.T. auch bei Rabattvertragsarzneimitteln!)
- Selbstzahlungspflicht für apothekenpflichtige Arzneimittel
- **Rabattverträge**
- **Me-Too-Listen**
- etc.

www.die-berliner-mauer.de

Schwierig einzustellende Therapien

- Therapie der Epilepsie
- **Therapie chronischer bzw. starker Schmerzen**
- Therapie von Herzrhythmusstörungen
- Therapie venöser Thrombosen (antikoagulatorische Therapie)
- Therapie (systemisch) von Mykosen
- Therapie der HIV-Infektion
- Therapie von Tuberkulose und Malaria
- Therapie chronisch entzündlicher Erkrankungen
- Therapie der Schizophrenie
- Therapie der Depression (auch „burn-out“-Syndrom)

nach: Kojda G, Bedenkenloser Austausch bei Problem-Arzneistoffen und Therapien? Pharm Ztg 2008;153:2532-2536
[http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=5982&no_cache=1&sword_list\[0\]=kojda&sword_list\[1\]=georg](http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=5982&no_cache=1&sword_list[0]=kojda&sword_list[1]=georg)

„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)

Besonderheiten beim Austausch von Opioiden

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

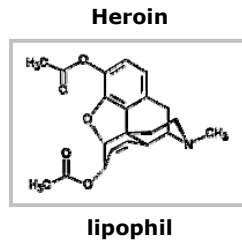
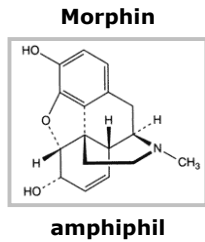
Als Basistherapie sind Retardpräparate, also beim Austausch problematische Zubereitungen, unverzichtbar.

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-pharmatehrbuch/FortbildungsprogrammPharmazie/SerieApothekenpraxis/Aut_Idem_Opiode_fuer_FORTE_PHARM2007.pdf

Zentrale Wirkungen von Opioiden
(euphorische Effekte, Pharmakokinetik und Suchtinduktion)



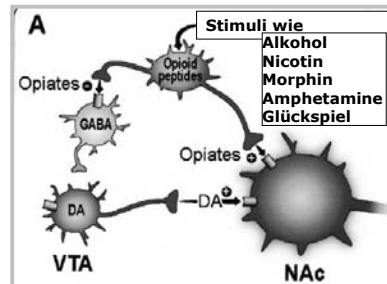
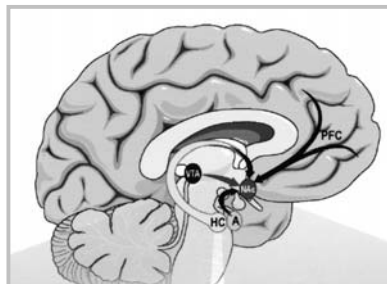
Aktivierung von Opioidrezeptoren nach Rauchen einer Zigarette!

"It appears that smokers have an altered opioid flow all the time, when compared with non-smokers, and that smoking a cigarette further alters that flow by 20 to 30 percent in regions of the brain important to emotions and craving." (D.J. Scott)



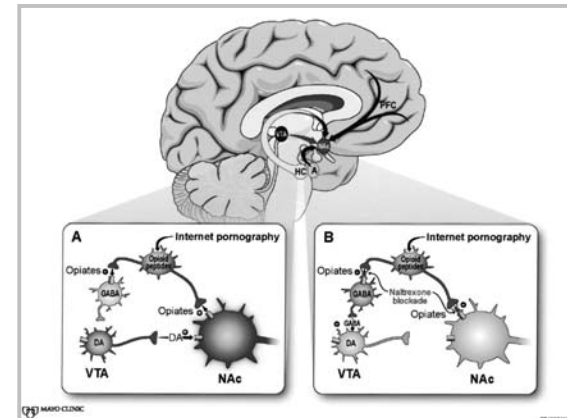
"Just as with the 'hard' drugs of abuse, such as heroin and cocaine, the phenomena of pleasure, addiction, increased tolerance and craving from tobacco are firmly rooted in neurochemistry." (J.K. Zubieta, MD)

Endorphine als Mediatoren der „Glücks(Sucht)achse“
(„incentive salience circuitry“, Belohnungssystem)



VTA= ventrales tegmentum
HC=Hippocampus
Nac=Nucleus accumbens
A=Amygdala
DA=Dopamin
PFC=präfrontaler Cortex

Naltrexon zur Suchttherapie
(Beeinflussung des Belohnungssystems)



Der Fall:

Mann 33 Jahre stellt sich wiederholt mit „Sexsucht“ und Angst vor Verlust von Ehefrau und Job vor.

extensiver Gebrauch von Internetpornographie wiederholt ungeschützter Verkehr mit Internet-bekanntschäften

Verlust mehrerer Jobs, kein ehelicher Sex wegen Gefahr der Ansteckung der Ehefrau

depressive Phasen

Sertralin ohne anhaltende Wirkung auf die Sucht

nach zusätzlicher Gabe von Naltrexon für 3 Jahre nahezu beschwerdefrei*

*„I wasn't being triggered all the time. It was like paradise.“

Opioidentzug

Zeit	Symptomatik
6 - 12 h	Ruhelosigkeit, Schwitzen, Schwitzen, Nasen- und Tränenfluss, Gähnen
12 - 24 h	stärkere motorische Unruhe, Tremor, weite Pupillen, starke Reizbarkeit, Appetitlosigkeit, leichtere Schmerzen (Abdominalbereich)
24 - 72 h	o.g. Symptome verstärkt, Schwäche, Depression, Übelkeit/Erbrechen, abdominelle Krämpfe, z.T. starke Schmerzen verschiedener Art, erhöhte Herzfrequenz, erhöhter Blutdruck, z.T. Kreislaufversagen, Dehydratation
> 72 h	unveränderte psychische Abhängigkeit, sich langsam bessernde Symptomatik, nach 7. - 10. Tag nur noch leichte Beschwerden, die noch nach 6 Monaten auftreten können

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

kojda.de

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 suchtägliches Verhalten

kojda.de

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 Wirbelsäuleverwachsungen, geringe Trächtigkeitsrate, daher auch Konzeptionsschutz)*

● **Anwendung im 2. und 3. Trimenon**

strenge Indikationsstellung (bessere Alternativen sind Paracetamol, Ibuprofen, Codein, Buprenorphin)
kurze Anwendungsdauer (Konstriktion der placentaren 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)
- tierexperimentell 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.solt3.org/life.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)

Fachinformation Codicaps® mono, Celtech
Pharma GmbH & Co KG, Essen, Stand Januar 2003

kojda.de

Effektivität von Opioiden

Opiode sind gut wirksam bei:

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

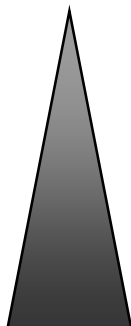
Opiode sind weniger gut wirksam bei:

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

kojda.de

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)

kojda.de

Non-Compliance

Geriatric

2. Jahrgang, Juli/August 2008, 130-138

Fortbildungstelegramm Pharmazie

Zertifizierte Fortbildung FORTE-PHARM

Inhaltsübersicht zur Ausgabe Juli/August 2008

Periphere arterielle Verschlusskrankheit
Unterdiagnostiziert, unterbehandelt und
wiederkürbar.

Non-Compliance bei
Arzneimitteltherapie
Epidemiologie, Risikofaktoren,
Erkennung und mögliche
Interventionen

2 Fortbildungspunkte

kojda.de

2. Jahrgang, September 2008, 139-142

Fortbildungstelegramm Pharmazie

Zertifizierte Fortbildung FORTE-PHARM

Inhaltsübersicht zur Ausgabe September 2008

Der geriatriche Patient in der Apotheke.
Empfehlungen zur Unterstützung der
Arzneimittelsicherheit bei alten Menschen

Fallbeispiele zur pharmazeutischen
Beratung bei Raucherstop.
„Wie gut ist Ihr guter Rat?“

2 Fortbildungspunkte

kojda.de

kostenlos unter:
www.kojda.de