



SchmerzNetz NRW e.G.
 Aachener Str. 75
 50931 Köln
 Tel.: 0221-16894409
 Fax: 0221-94657248
 info@schmerznetznrw.org

Morphin – der Goldstandard?

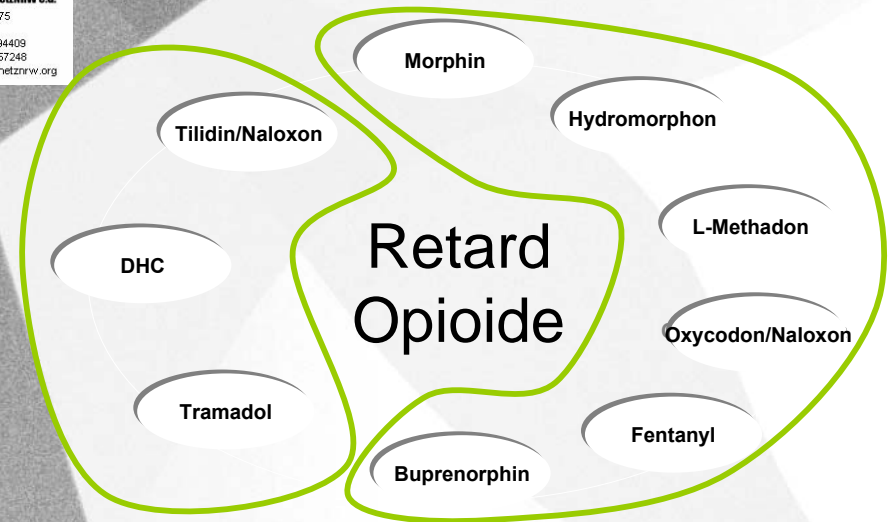
Überlegungen zum indikationsgerechten Einsatz hochpotenter Opiode

Dr. med. Klaus Strick



SchmerzNetz NRW e.G.
 Aachener Str. 75
 50931 Köln
 Tel.: 0221-16894409
 Fax: 0221-94657248
 info@schmerznetznrw.org

Morphin – der Goldstandard?



Dr. med. Klaus Strick



SchmerzNetz NRW e.G.
 Aachener Str. 75
 50931 Köln
 Tel.: 0221-16894409
 Fax: 0221-94657248
 info@schmerznetznrw.org

Morphin – der Goldstandard?

WHO: „Treatment of chronic [cancer] pain“

Morphin = Weltweite Verfügbarkeit



by the ladder
 by mouth
 by the clock
 for the individual
 attention to detail

Stufenweise Orientierung an der Schmerz-Intensität

...um den Patienten unabhängig von der Versorgung durch Dritte zu halten.

...um durch gleichmäßige Analgesie „Schmerzlöcher“ zu vermeiden, da diese Dosisescalation und psychische Konditionierung begünstigen.

...um die individuelle Situation des Pat. zu berücksichtigen, z.B. keine Standarddosis

...um das beste Nutzen-Risiko-Balance für den Patienten zu erreichen.

Dr. med. Klaus Strick



SchmerzNetz NRW e.G.
 Aachener Str. 75
 50931 Köln
 Tel.: 0221-16894409
 Fax: 0221-94657248
 info@schmerznetznrw.org

Morphin – der Goldstandard?

Es besteht keine Überlegenheit anderer Opiode zu Morphin!

Stimmt das? ... wie steht es mit ...

- Biologischer Äquivalenz
- Pharmakologisch aktiven Metaboliten
- Gewinn an Lebensqualität des Patienten
- Zu erwartenden Nebenwirkungen
- Einer Toleranzentwicklung
- Schluck- und intestinale Resorptionsstörung
- Nieren- und Leberfunktionsstörung



Dr. med. Klaus Strick



Morphin – der Goldstandard?

SchmerzNetzNRW e.G.
Aachener Str. 75
50931 Köln
Tel.: 0221-16894409
Fax: 0221-94657248
info@schmerznetznrw.org

Thema : Therapiesicherheit/ Nebenwirkungen

Nebenwirkungs-Inzidenzen, wie in den Fachinformationen angegeben:

| | | |
|--------------|----------------|----------------------------|
| sehr häufig | > 10% | |
| häufig | 1% - 10% | D.h. pro Stufe Unterschied |
| gelegentlich | 0,1% - 1% | bis Faktor 10 |
| selten | 0,01% - 0,1% | |
| sehr selten | 0,001% - 0,01% | |

| Nebenwirkung | Inzidenzen nach aktueller Fachinformation | | |
|-------------------|---|-------------------------------------|---|
| | Transteo Pro Stand FI: 07/2004 | Durogesic SMAT Stand FI: 03/2004 | Morphin-Mustertext Stand FI: 02/2005 |
| Gallenkoliken | - | - | selten |
| Nierenkolik | - | - | selten |
| Pankreatitis | - | - | selten |
| Obstipation | häufig | sehr häufig | sehr häufig, andauernd |
| Ileus | - | - | sehr selten |
| Miktionsstörungen | gelegentlich | - | häufig |
| Harnverhalt | - | gelegentlich | häufig |
| Bronchospasmen | - | - | Selten* Mo = Histaminliberator |

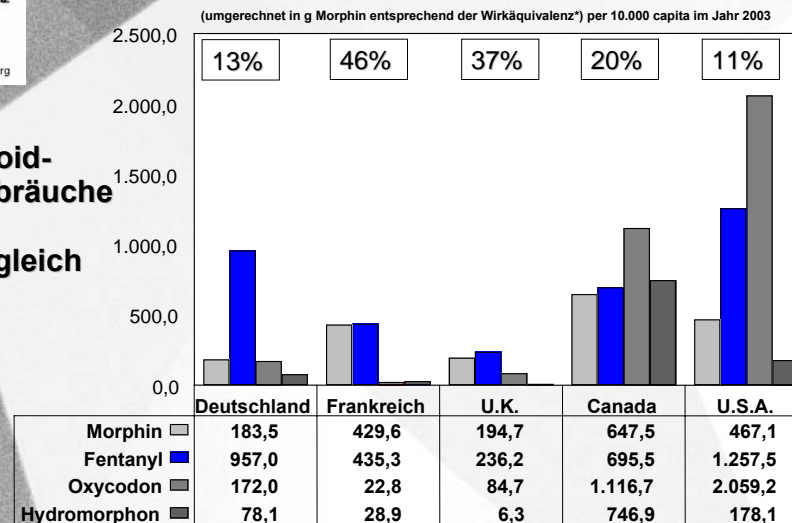
Dr. med. Klaus Strick



Morphin – der Goldstandard?

SchmerzNetzNRW e.G.
Aachener Str. 75
50931 Köln
Tel.: 0221-16894409
Fax: 0221-94657248
info@schmerznetznrw.org

Opioid-Verbräuche im Vergleich



Quelle: International Narcotics Control Board „Consumption of narcotics drugs; 2003

Dr. med. Klaus Strick

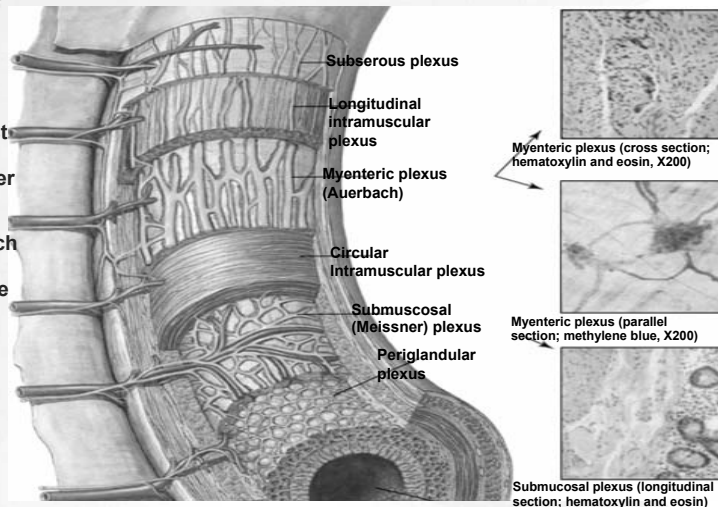


Morphin – der Goldstandard?

SchmerzNetzNRW e.G.
Aachener Str. 75
50931 Köln
Tel.: 0221-16894409
Fax: 0221-94657248
info@schmerznetznrw.org

Problem: Obstipation

Die Obstipation ist häufigste Nebenwirkung einer Opioidtherapie, die sich gelegentlich schwieriger als die eigentliche Schmerztherapie gestaltet.



Dr. med. Klaus Strick



Morphin – der Goldstandard?

SchmerzNetzNRW e.G.
Aachener Str. 75
50931 Köln
Tel.: 0221-16894409
Fax: 0221-94657248
info@schmerznetznrw.org

Problem: Obstipation

Status quo in Deutschland:

- Hohe Dunkelziffer
- Demographie führt zur Zunahme des Problems
- 800.000 Arztbesuche wegen Obstipation
- 25 – 50 % nehmen Laxantien ein
- 33 Millionen verkaufte Packungen

Daten aus den USA:

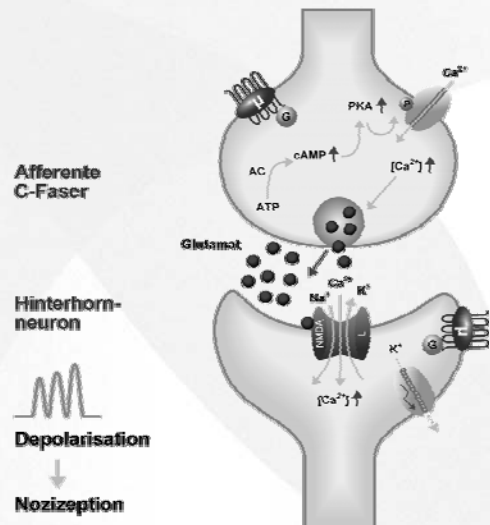
- 100.000 stationäre Behandlungen pro Jahr
- davon 1.000 Todesfälle infolge der Obstipation

Dr. med. Klaus Strick



Morphin – der Goldstandard?

SchmerzNetzNRW e.G.
Aachener Str. 75
50931 Köln
Tel.: 0221-16894409
Fax: 0221-94657248
info@schmerznetznrw.org



Dr. med. Klaus Strick



Morphin – der Goldstandard?

SchmerzNetzNRW e.G.
Aachener Str. 75
50931 Köln
Tel.: 0221-16894409
Fax: 0221-94657248
info@schmerznetznrw.org

Induzierte Zellreaktionen

| Wirkung | Rezeptortyp | | | |
|--------------------------|-------------|-----|----|-----|
| | | μ | δ | κ |
| Analgesie | supraspinal | +++ | - | - |
| | spinal | ++ | ++ | + |
| | peripher | ++ | - | ++ |
| Atemdepression | | +++ | ++ | - |
| Miosis | | ++ | - | + |
| Abnahme der GI-Motilität | | ++ | ++ | + |
| Euphorie | | +++ | - | - |
| Dysphorie | | - | + | +++ |
| Sedierung | | ++ | - | ++ |
| körperliche Abhängigkeit | | +++ | - | + |

Rang, Dale, Ritter, Moore: Pharmacology, 5th edition, Churchill Livingstone 2003

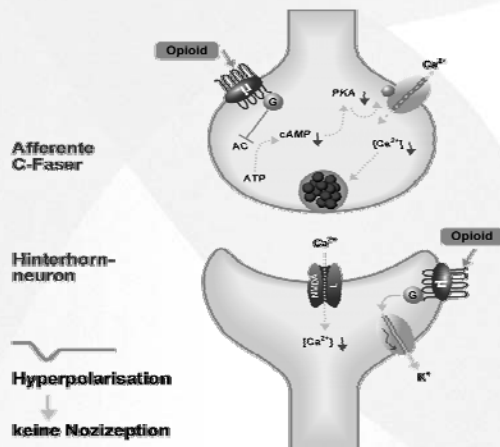
Dr. med. Klaus Strick



Morphin – der Goldstandard?

SchmerzNetzNRW e.G.
Aachener Str. 75
50931 Köln
Tel.: 0221-16894409
Fax: 0221-94657248
info@schmerznetznrw.org

Neurotransmitter-Retention und Hyperpolarisation



Dr. med. Klaus Strick



Morphin – der Goldstandard?

SchmerzNetzNRW e.G.
Aachener Str. 75
50931 Köln
Tel.: 0221-16894409
Fax: 0221-94657248
info@schmerznetznrw.org

Welche Opiode stehen zur Verfügung?

Einteilung nach Wirkstärke

| schwache | starke | sehr starke |
|---------------------|-----------------------|---------------------------|
| Tilidin (0,05-0,1) | Piritramid (0,7) | Buprenorphin (10-50) |
| Tramadol (0,1-0,2) | Morphin (1,0) | Oxymorphon (12-15) |
| Pethidin (0,1-0,15) | Oxycodon (2,0) | Alfentanil (40-50) |
| Dihydrocodein (0,2) | Methadon (1,5) | Remifentanil (100) |
| Pentazocin (0,3) | Levomethadon (4,0) | Fentanyl (100-300) |
| | Hydromorphon (7,5) | Sufentanil (1.000) |

Die Zahlen in Klammern geben die Wirkstärke im Vergleich zu Morphin an.

Quelle: Schulte am Esch J, Bause H, Kochs E: Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie. Stuttgart 2006

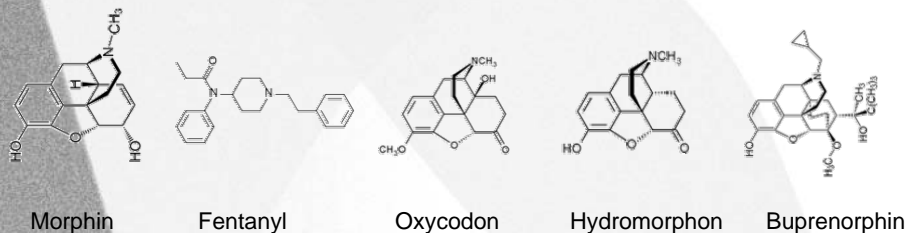
Dr. med. Klaus Strick



Morphin – der Goldstandard?

SchmerzNetzNRW e.G.
Aachener Str. 75
50931 Köln
Tel.: 0221-16894409
Fax: 0221-94657248
info@schmerznetznrw.org

Welche Opiode stehen zur Verfügung?



Dr. med. Klaus Strick



Morphin – der Goldstandard?

SchmerzNetzNRW e.G.
Aachener Str. 75
50931 Köln
Tel.: 0221-16894409
Fax: 0221-94657248
info@schmerznetznrw.org

Welche Opiode stehen zur Verfügung?

| Nebenwirkung | Morphin | Fentanyl | Oxycodon | Hydromorphon | Buprenorphin |
|--------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------|
| Psyche | Dysphorie, Verwirrtheit | Verwirrtheit | Dysphorie Verwirrtheit | Verwirrtheit | Selten Dysphorie |
| Nervensystem | Kopfschmerz, Schwindel | Müdigkeit Schwindel | Kopfschmerz Schwindel | Schwindel | Müdigkeit |
| Augen | | Doppeltsehen, Verschwommen sehen | Diverse Sehstörungen | Verschwommen sehen | Doppeltsehen |
| GI-Trakt | Übelkeit, Obstipation, Erbrechen | Erbrechen, Übelkeit | Übelkeit, Mundtrockenheit | Übelkeit, Mundtrockenheit | Erbrechen, Übelkeit |
| Haut | Pruritus, Schwitzen, Urtikaria | Schwitzen | Pruritus | Schwitzen | Schwitzen |
| Kreislauf | Blutdruckabfall | Blutdruckabfall | Blutdrucksenkung | Blutdrucksenkung | Blutdrucksenkung |
| Atmung | Hypoventilation | Hypoventilation | Dyspnoe | | Hypoventilation |



Morphin – der Goldstandard?

SchmerzNetzNRW e.G.
Aachener Str. 75
50931 Köln
Tel.: 0221-16894409
Fax: 0221-94657248
info@schmerznetznrw.org

Welche Opiode stehen zur Verfügung?

| | Morphin | Oxycodon | Hydromorphon | Buprenorphin |
|-----------------------|---|-------------------------------|---------------------|------------------------|
| Bioverfügbarkeit | 24% | 80% | 42% | 55% |
| Plasma-Eiweiß-Bindung | 35% | 45% | 7% | 96% |
| Metabolismus | Aktiver Metabolit: Morphin-6-Glucuronat = Kumulation | Oxymorphon = unwirksam | | |
| Elimination | renal | Renal + biliär | Renal, wenig biliär | 27% renal, Rest biliär |

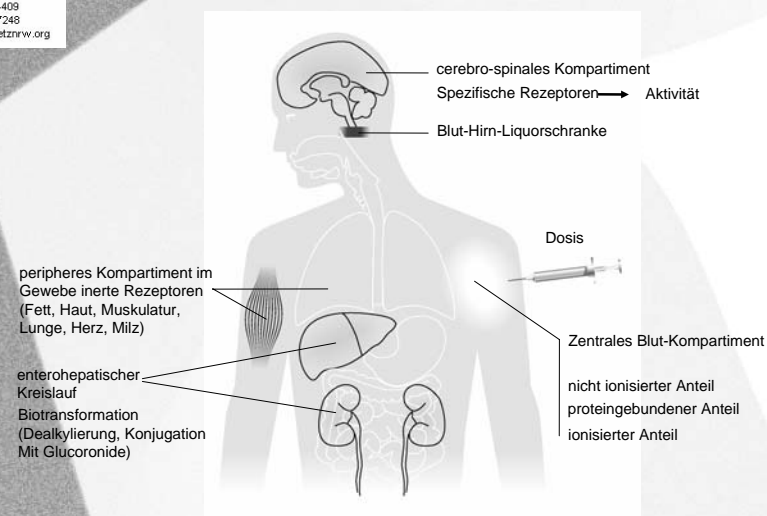
Dr. med. Klaus Strick



Morphin – der Goldstandard?

Kinetik der verschiedenen Opiode

SchmerzNetzNRW e.G.
Aachener Str. 75
50931 Köln
Tel.: 0221-16894409
Fax: 0221-94657248
info@schmerznetznrw.org



Dr. med. Klaus Strick



SchmerzNetzNRW e.G.
Aachener Str. 75
50931 Köln
Tel.: 0221-16894409
Fax: 0221-94657248
info@schmerznetznrw.org

Morphin – der Goldstandard?

Kinetik der verschiedenen Opiode

| Opioid | Molekulargewicht | Nicht-ionisierte Anteile (%) | Lipophilie (Octanol/H ₂ O Verteilgs-Koeff.) |
|--------------|------------------|------------------------------|---|
| Morphin | 285 | 24 | 1.0 |
| Tramadol | 300 | 1 | 1.0 |
| Meptazinol | 289 | 10 | 65 |
| Methadon | 309 | 1 | 57 |
| Fentanyl | 336 | 9 | 955 |
| Buprenorph | 467 | 8 | 2320 |
| Sufentanil | 387 | 20 | 1727 |
| Remifentanil | 413 | 18 | 18 |

Dr. med. Klaus Strick



SchmerzNetzNRW e.G.
Aachener Str. 75
50931 Köln
Tel.: 0221-16894409
Fax: 0221-94657248
info@schmerznetznrw.org

Morphin – der Goldstandard?

Kinetik der verschiedenen Opiode

Eingeschränkte Nierenfunktion

Inaktivierung von Fentanyl erfolgt durch N-Dealkylierung und Hydroxylierung; weniger als 10% werden unverändert über die Niere ausgeschieden.

Fentanyl-Clearance nimmt proportional zur Höhe der Harnstoffkonzentration im Blut ab [Koehtop, Rodman 1997].

Das kann zur Wirkungsverstärkung und -verlängerung bis hin zur Opioid-Intoxikation führen. Möglicherweise ist bei Urämie auch die Metabolisierung von Fentanyl beeinträchtigt [Zenz/Jurna, 2.Aufl.S. 337].

Dr. med. Klaus Strick



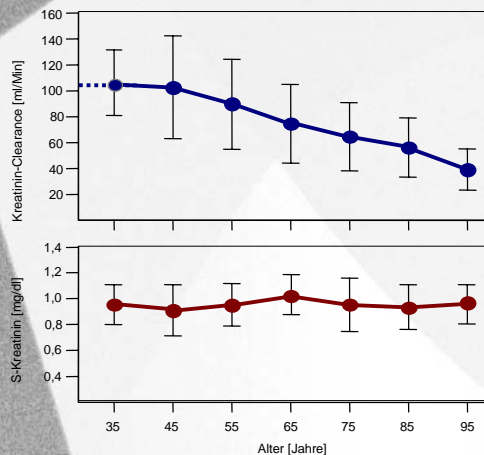
SchmerzNetzNRW e.G.
Aachener Str. 75
50931 Köln
Tel.: 0221-16894409
Fax: 0221-94657248
info@schmerznetznrw.org

Morphin – der Goldstandard?

Kinetik der verschiedenen Opiode

Opiode und Nierenfunktion

Altersphysiologische Abnahme der Nierenfunktion



ab dem 40. Lebensjahr:
Abnahme um 1 ml/min. pro Jahr

Kreatinin-blinder Bereich

[nach D. Platt, 1995]

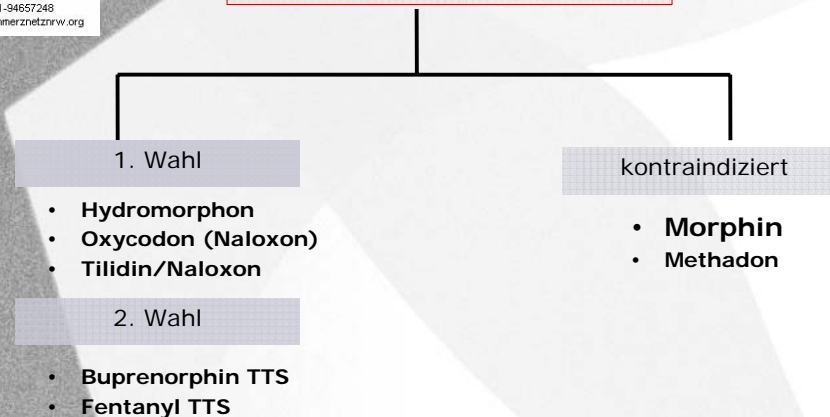
Dr. med. Klaus Strick



SchmerzNetzNRW e.G.
Aachener Str. 75
50931 Köln
Tel.: 0221-16894409
Fax: 0221-94657248
info@schmerznetznrw.org

Morphin – der Goldstandard?

Kognitive Störungen



Quelle: Schulte am Esch J, Bause H, Kochs E: Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie. Stuttgart 2006

Dr. med. Klaus Strick



SchmerzNetzNRW e.G.
Aachener Str. 75
50931 Köln
Tel.: 0221-16894409
Fax: 0221-94657248
info@schmerznetznrw.org

Morphin – der Goldstandard?

Leberinsuffizienz

1. Wahl

- Hydromorphon
- Fentanyl TTS
- Buprenorphin TTS

2. Wahl

- Methadon
- Oxycodon (Naloxon)

kontraindiziert

- Morphin

Dr. med. Klaus Strick



SchmerzNetzNRW e.G.
Aachener Str. 75
50931 Köln
Tel.: 0221-16894409
Fax: 0221-94657248
info@schmerznetznrw.org

Morphin – der Goldstandard?

Niereninsuffizienz

1. Wahl

- Buprenorphin TTS
- Hydromorphon
- Methadon

2. Wahl

- Fentanyl TTS
- Oxycodon (Naloxon)

kontraindiziert

- Morphin

Dr. med. Klaus Strick



SchmerzNetzNRW e.G.
Aachener Str. 75
50931 Köln
Tel.: 0221-16894409
Fax: 0221-94657248
info@schmerznetznrw.org

Morphin – der Goldstandard?

Schluckstörungen

1. Wahl

- Buprenorphin TTS
- Fentanyl TTS

2. Wahl

- Hydromorphon
- Morphin
- Methadon

kontraindiziert

- Oxycodon (Naloxon)
- Tilidin/Naloxon

Dr. med. Klaus Strick



SchmerzNetzNRW e.G.
Aachener Str. 75
50931 Köln
Tel.: 0221-16894409
Fax: 0221-94657248
info@schmerznetznrw.org

Morphin – der Goldstandard?

Polymedikation

1. Wahl

- Hydromorphon

2. Wahl

- Buprenorphin TTS
- Fentanyl TTS
- Oxycodon (Naloxon)
- Methadon

kontraindiziert

- Morphin

Dr. med. Klaus Strick



SchmerzNetzNRW e.G.
Aachener Str. 75
50931 Köln
Tel.: 0221-16894409
Fax: 0221-94657248
info@schmerznetznrw.org

Morphin – der Goldstandard?

Immunologische Probleme

1. Wahl

- Hydromorphon
- Oxycodon (Naloxon)
- Buprenorphin TTS
- Tilidin/Naloxon

kontraindiziert

- Morphin
- Fentanyl TTS
- Methadon

Dr. med. Klaus Strick



SchmerzNetzNRW e.G.
Aachener Str. 75
50931 Köln
Tel.: 0221-16894409
Fax: 0221-94657248
info@schmerznetznrw.org

Morphin – der Goldstandard?

Vorteile:

- Gut erforscht
- Viele galenische Zubereitungen verfügbar
- Zur Dosistitration geeignet

Nachteile:

- Obstipation stärker als bei allen anderen Opioiden
- Juckreiz
- Morphinmythos
- Kumulation aktiver Metabolite
- Immunsuppression

Dr. med. Klaus Strick



SchmerzNetzNRW e.G.
Aachener Str. 75
50931 Köln
Tel.: 0221-16894409
Fax: 0221-94657248
info@schmerznetznrw.org

Morphin – der Goldstandard?

**Morphin ist
nicht mehr
Goldstandard!**

Dr. med. Klaus Strick