

Pharmakologie der Opiode

Die vorliegende Webversion ist nur zum persönlichen Gebrauch bestimmt.
Es gelten die im „Disclaimer“ (<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/impresum/Disclaimer.html>) aufgeführten Hinweise.

Georg Kojda
Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie,
UniversitätsKlinikum, Düsseldorf

Zertifizierte Fortbildungsartikel mit Fortbildungspunkten zum Thema im
Fortbildungstelegramm Pharmazie
unter www.kojda.de kostenlos erhältlich

„starke“ Analgetika - Opiate

Schmerzentstehung, -leitung und -therapeutika

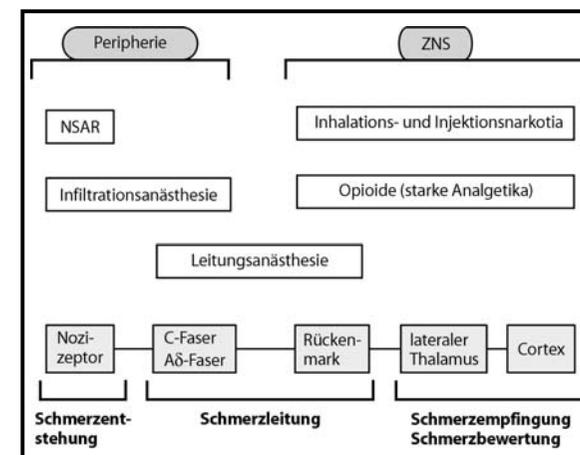


Abb. aus: Kojda G, Pharmakologie Toxikologie Systematisch, UNI-MED Verlag, Bremen, 2. Auflage 2002

„starke“ Analgetika - Opiate

Morphin ist ein „pflanzliches Arzneimittel“



Abb. aus: www.sahavate.com

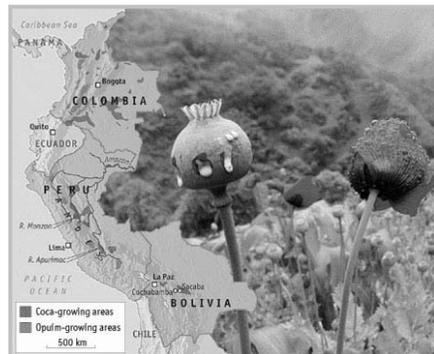
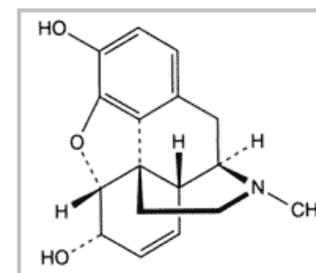


Abb. aus: www.usm.maine.edu

„starke“ Analgetika - Opiate

Morphin



Sehr wichtiges Arzneimittel!

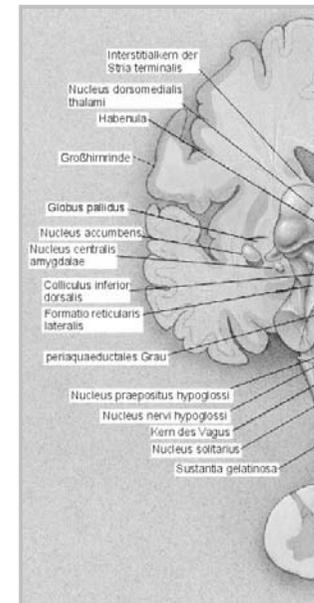
- Bestandteil des Milchsaftes von *Papaver somniferum*
- medizinische Anwendung erstmals dokumentiert durch Theophrastus 300 v.C. (Dysenterien)
- Isoliert 1803 durch den Apotheker Friedrich Wilhelm Adam Ferdinand Sertürner
- Benannt von Sertürner nach Morpheus, dem „Gott der guten Träume“
- Suchtgefahr seit Jahrhunderten bekannt

Opiate entfalten ihre Wirkung durch Bindung und Aktivierung von spezifischen Rezeptoren

Opiatrezeptoren:

- 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)

Darstellung von Opiatrezeptoren (blau) im ZNS



Im Rückenmark findet sich die höchste Rezeptordichte in der Substantia gelatinosa.

Im Gehirn finden sich hohe Rezeptordichten u.a. in der Medulla oblongata, im Thalamus, im Nucleus accumbens und im Nucleus centralis amygdalae

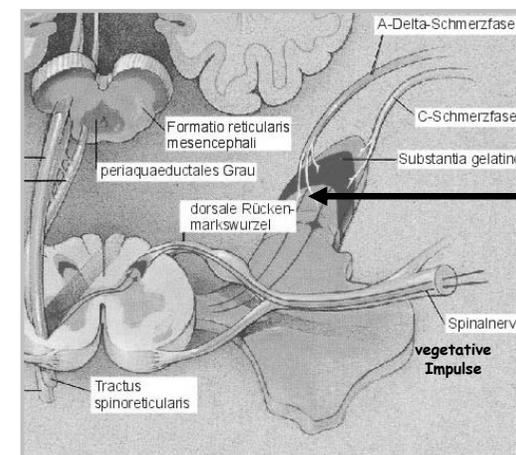
Opiate entfalten ihre Wirkung durch Bindung und Aktivierung von spezifischen Rezeptoren

Opiatrezeptoren:

- können die Funktion entsprechender Hirngebiete beeinflussen

★ lateraler Thalamus	Analgesie
★ Area postrema	Übelkeit und Erbrechen
★ Nucleus tractus solitarii	Atemdepression

Schmerzleitung



In der Substantia gelatinosa findet sich die höchste Rezeptordichte (rot).

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

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

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

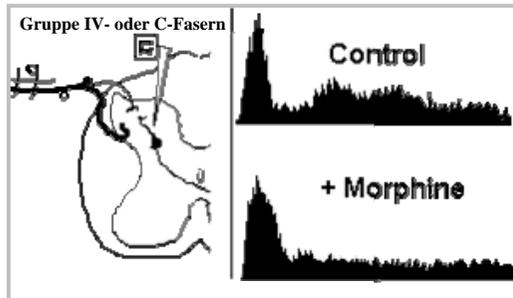


Bild: <http://eurosva.org/Archive/Nice/SpokerAbstracts/Vaksh.htm>

kojda.de

Gruppe IV- oder C-Fasern
nicht myelinisiert
langsame Leitung (0,9 m/s)
übertragen:
viszeralen Schmerz
Tiefenschmerz
verzögerten Oberflächenschmerz

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

Schmerzleitung

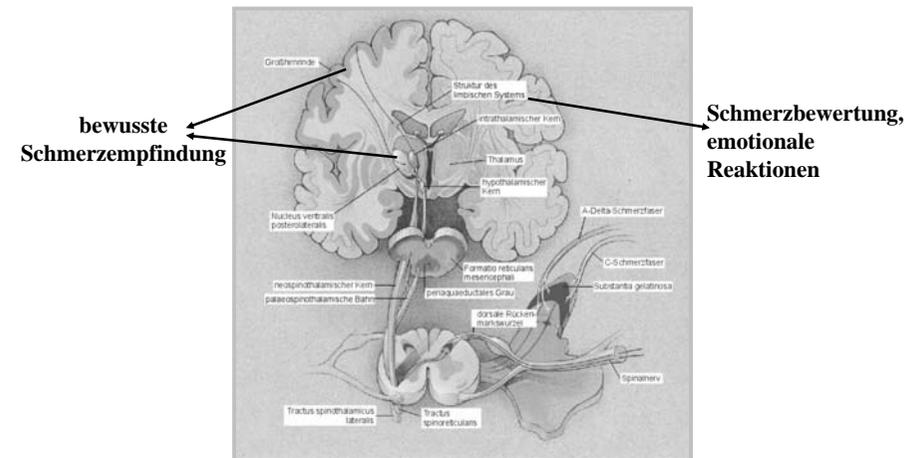


Abb. aus: S.H. Snyder, Chemie der Psyche, Spektrum Verlag Heidelberg (1988)

kojda.de

Opiatrezeptoren

- 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/OFQ-Rezeptoren - Schmerzempfindung, schmerzinduzierte Verhaltensmuster (keine Endorphin/Opiatbindung)
- 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

kojda.de

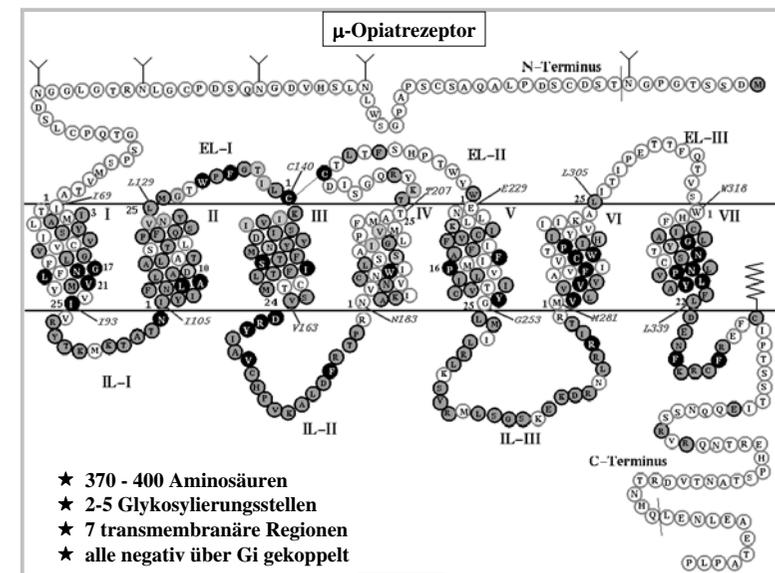
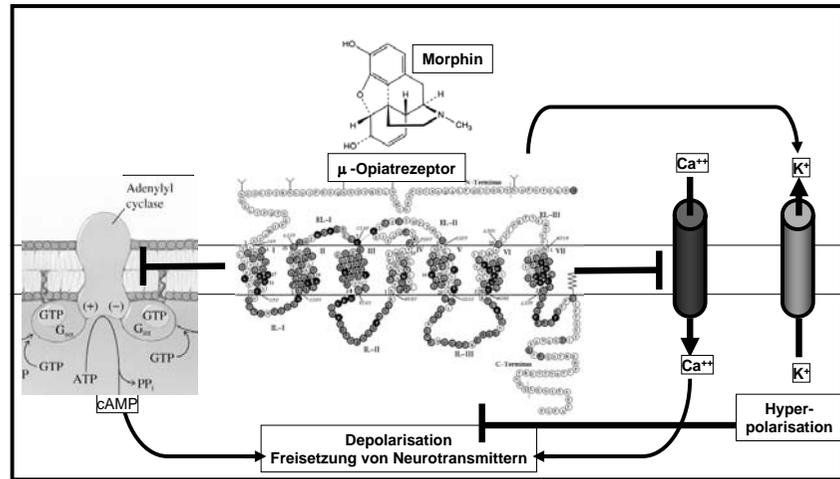


Bild: www.opioid.umn.edu

kojda.de

Signaltransduktion bei Opiatrezeptoren



kojda.de

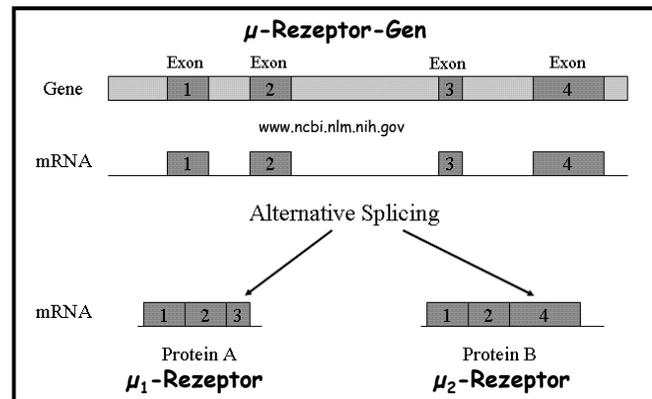
Signaltransduktion bei Opiatrezeptoren
(nicht N/OFQ)

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

kojda.de

Opiatrezeptorsubtypen

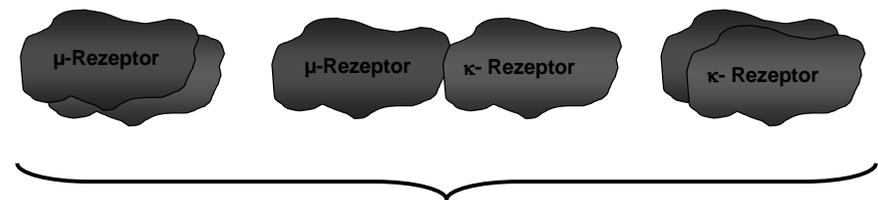
denkbar z.B. durch Splicing Varianten



kojda.de

Opiatrezeptorsubtypen

denkbar z.B. durch Heterodimerisierung



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

kojda.de

Opiatrezeptor-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 Adenylcyclase

Opioidtoleranz

Opiatrezeptoren und Schmerzleitung

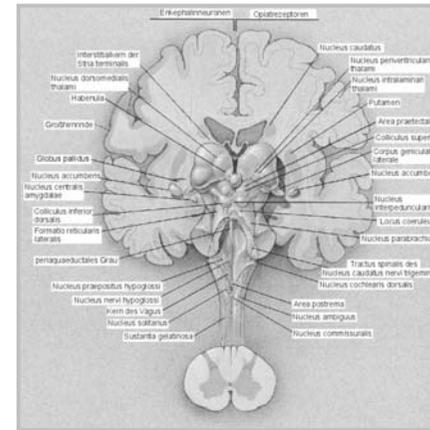


Abb. aus: S.H. Snyder, Chemie der Psyche, Spektrum Verlag Heidelberg (1988)

Darstellung von Opiatrezeptoren (blau) und der Enkephalinneuronen (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.

Endogenes schmerzhemmendes System

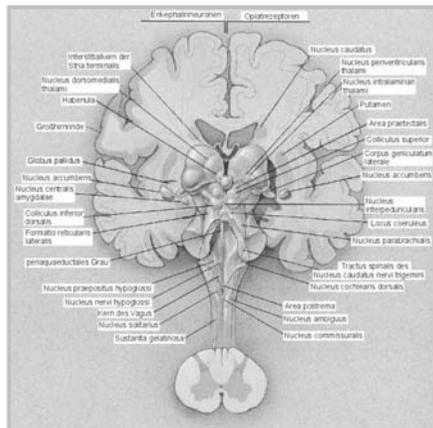


Abb. aus: S.H. Snyder, Chemie der Psyche, Spektrum Verlag Heidelberg (1988)

Darstellung von Opiatrezeptoren (blau) und der Enkephalinneuronen (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.

Endogene Opiatrezeptorliganden

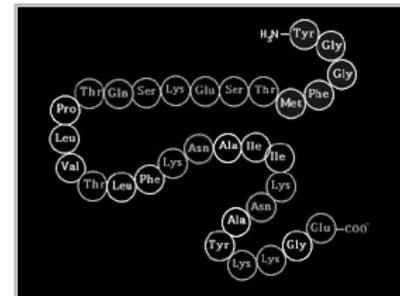


Abb. aus: www.chaps.jussieu.fr

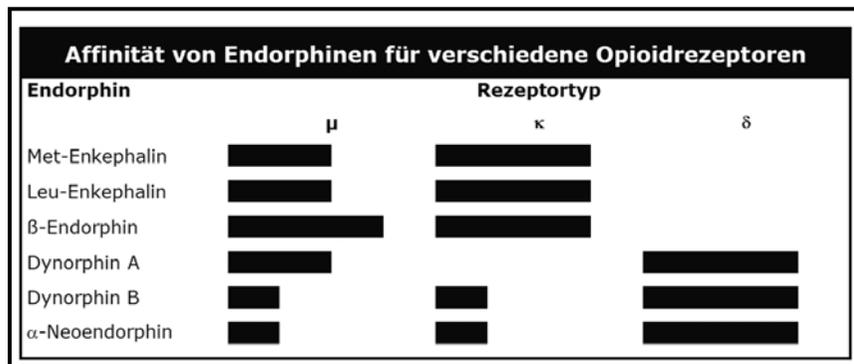
β -Endorphin entsteht aus Proopiomelanocortin (POMC).

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 Synthesort wirken.

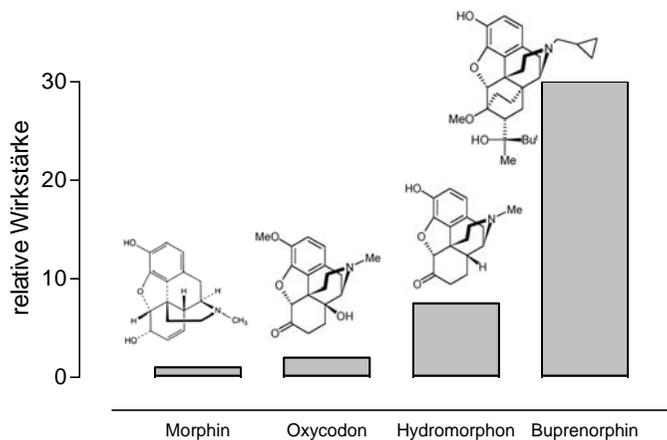
Endogene Opiatrezeptorliganden



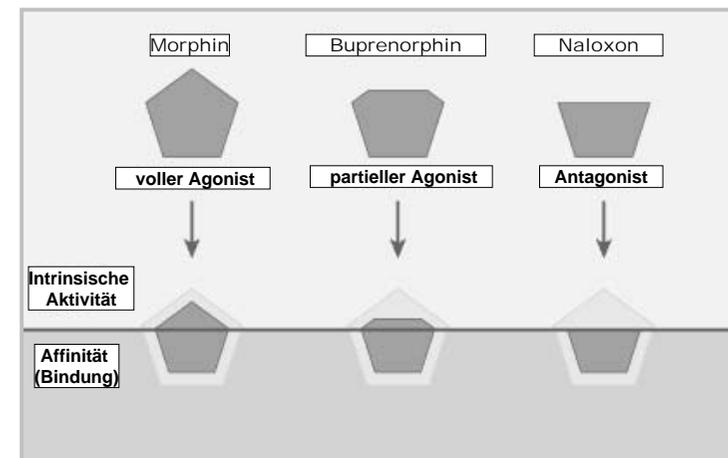
Für die Therapie verfügbare Opiode

- | | |
|--|--|
| Agonisten (zunehmende Wirkstärke) | partielle Agonisten (zunehmende Wirkstärke) |
| Dextropropoxyphen (Develin [®]) | Meptazinol (Meptid [®]) |
| Codein (Codein-Compretten [®] , u.a.) | Pentazocin (Fortral [®]) |
| Dihydrocodein (Paracodin [®] , u.a.) | Nalbuphin (Nubain [®]) |
| Pethidin (Dolantin [®]) | Buprenorphin (Temgesic [®]) |
| Tilidin (in Valoron [®]) | |
| Piritramid (Dipidolor [®]) | Antagonisten |
| Morphin (MST Mundipharma [®] , u.a.) | Naloxon (Narcanti [®]) |
| Levomethadon (I-Polamidon [®]) | Naltrexon (Nemexin [®]) |
| Oxycodon (Oxygesic [®]) | |
| Heroin | |
| Hydromorphon (Dilaudid [®]) | |
| Alfentanil (Rapifen [®]) | |
| Fentanyl (Fentanyl-Janssen [®]) | |
| Sulfentanil (Sulfenta [®]) | |

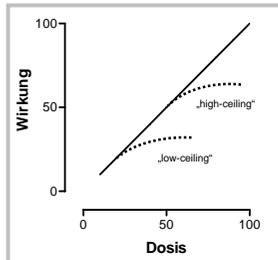
Für die Therapie verfügbare Opiode



Partialagonistische Wirkungen von Opiaten



Opiatrezeptorliganden



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 Opiatabhängigkeit als auch bei therapeutischer Daueranwendung eines Agonisten (z.B. bei Karzinomschmerz) können partielle Agonisten eine Entzugssymptomatik auslösen.

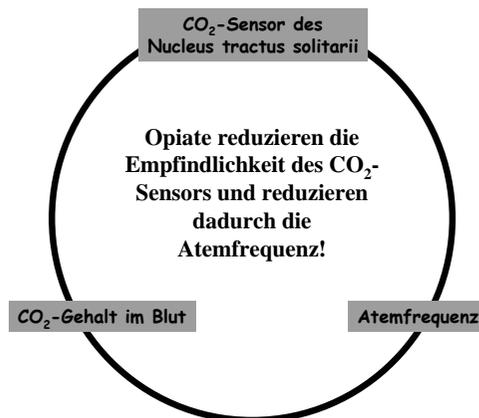
Zentrale Wirkungen von Opiaten

- analgetisch
- sedierend/hypnotisch
- euphorisch/dysphorisch
- atemdepressiv
- antitussiv
- miotisch
- emetisch
- blutdrucksenkend
- Änderung endokriner Funktionen des ZNS (Prolaktin, Somatotropin)
- Induktion von Toleranz
- Induktion von Sucht

Durch Opiate induzierte Atemdepression



www.nbcanesthesia.com



periphere Wirkungen von Opiaten

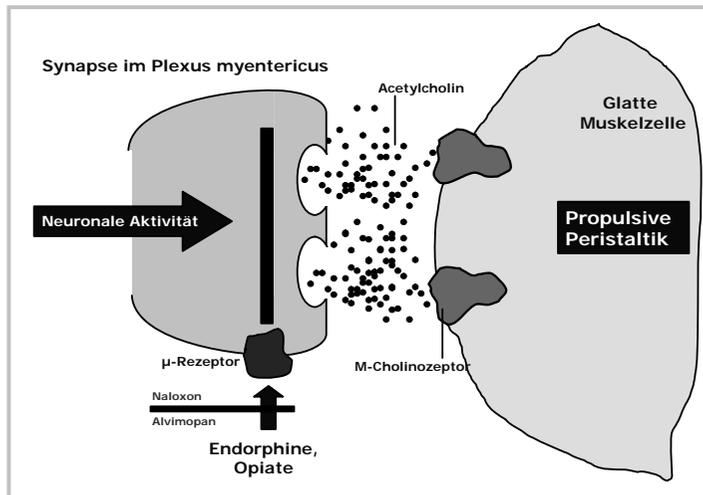
glattmuskuläre Wirkungen:

- verzögerte Magenentleerung
- Obstipation
- Spasmus im Gallenapparat (Kolik)
- Miktionsstörungen (Harnverhaltung)

histaminerge Wirkungen

- Blutdrucksenkung
- "Flush-Phänomen"
- Bronchokonstriktion (Asthmaanfall)
- allergische Reaktionen (Urtikaria)

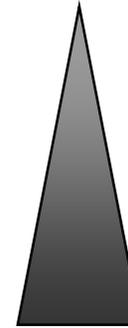
Besonderheiten einzelner Opiate



kojda.de

Opiate im Stufenschema der WHO

(WHO analgesic ladder)



- **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

Effektivität von Opiaten

Opiate sind gut wirksam bei viszeralem Schmerz wie:

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

Opiate sind weniger gut wirksam bei:

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

kojda.de

Applikationsformen von Opiaten



www.ama-cmeonline.com

- oral (z.B. Morphin)
- sublingual (z.B. Buprenorphin, Fentanyl)
- transdermal (z.B. Buprenorphin, Fentanyl)
- intravenös (z.B. Morphin)
- subcutan (z.B. Morphin Infusionspumpe)

kojda.de

Durchbruchschmerzen bei Opiattherapie

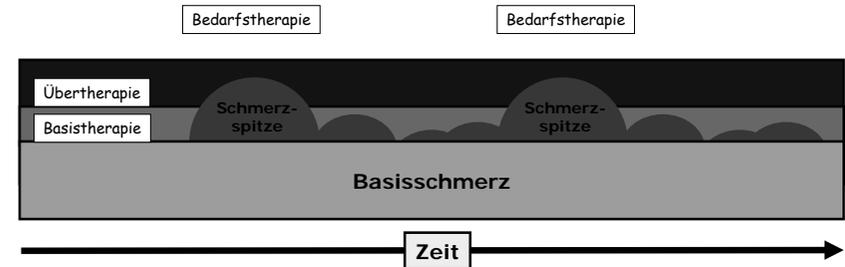
Betrifft 2 von 3 Tumorschmerzpatienten im Mittel 2-4-Mal am Tag für etwa 30-60 Minuten! Dies bedeutet einen erheblichen Verlust an Lebensqualität. Angegeben werden starke bis sehr starke Einschränkungen von Beweglichkeit, Stimmung, sozialen Kontakten, Schlafqualität und Selbstständigkeit.



kojda.de

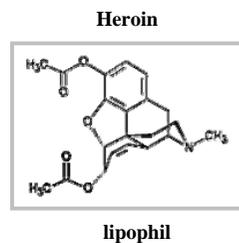
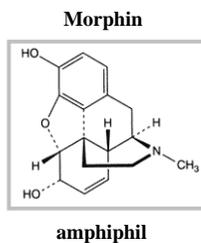
Durchbruchschmerzen bei Opiattherapie

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



kojda.de

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



kojda.de

Besonderheiten einzelner Opiate

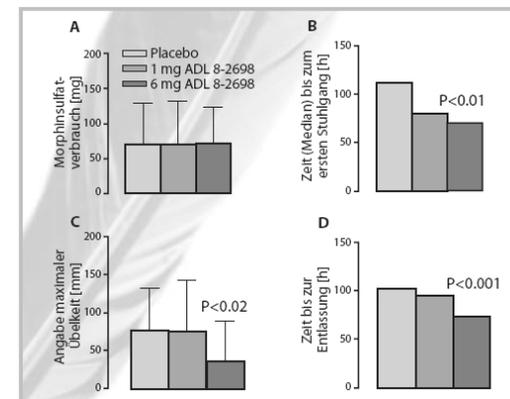


Abb. aus Kojda G., Apothekenmagazin 2001;19:4-5.
<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/apothekenmagazin/Editorials/2001-12.pdf>

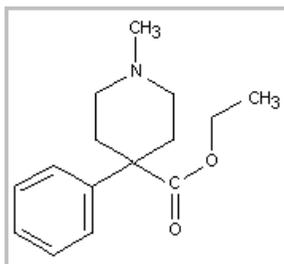
kojda.de

Wirkung des Opiatrezeptorblockers ADL 8-2698 (Alvimopan) auf

(A) den Opiatverbrauch, (B) die Zeit bis zum ersten Stuhlgang, (C) die Angabe max. Übelkeit und (D) die Zeit bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus

bei Patienten nach Hysterektomie (n=63) oder partieller Kolonresektion (n=15). Bei den Medianwerten in (B) und (D) wurde auf die Darstellung der Streuungen verzichtet. Die P-Werte zeigen signifikante Unterschiede. (Daten aus Taguchi et al., N Engl J Med 2001;345:935-949).

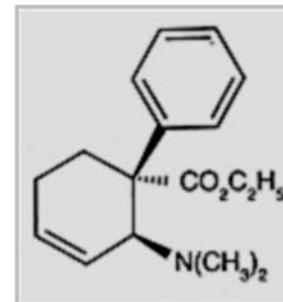
Besonderheiten einzelner Opiate

*Pethidin (0,2-fache Morphinwirkstärke)*

- Metabolit Norpethidin wirkt konvulsiv
- vergleichsweise ausgeprägte Kreislaufwirkung (Tachykardie, Hypotonie)
- unterdrückt Kältezittern und damit auxilläre Wärmeproduktion

kojda.de

Besonderheiten einzelner Opiate

*Tilidin (0,2-fache Morphinwirkstärke)*

- wirksam ist Metabolit Nortilidin
- „ceiling“-Effekt
- nur in Kombination mit Naloxon verfügbar (Naloxon ist oral kaum bioverfügbar; < 1%, first pass)
- beugt Missbrauch vor

kojda.de

Kombinationen von Opiate mit Naloxon

Oxycodon/Naloxon (2-fache Morphinwirkstärke)

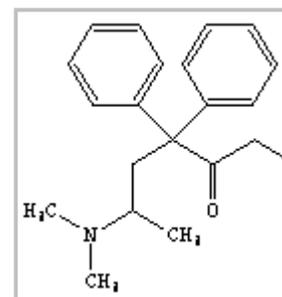
- 1 Ret.-Tabl. = 10 mg Oxycodon-HCl
- 1 Ret.-Tabl. = 5 mg Naloxon-HCl
- Vergleichsdosis Morphin ca. 20 mg
- BTM
- Zusatzindikation: Therapie und/oder Prophylaxe einer Opioid-induzierten Obstipation

Tilidin/Naloxon (0,2-fache Morphinwirkstärke)

- 1 Ret.-Tabl. = 100 mg Tilidin-HCl
- 1 Ret.-Tabl. = 8 mg Naloxon-HCl
- Vergleichsdosis Morphin ca. 20 mg
- Kein BTM
- Indikation starke Schmerzen

kojda.de

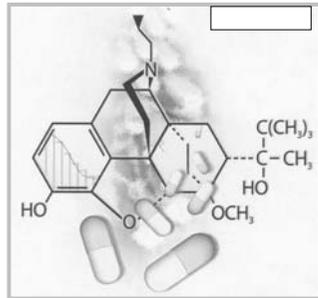
Besonderheiten einzelner Opiate

*Levomethadon (1-fache Morphinwirkstärke)*

- initiale Wirkdauer von 3-5 h ist bei Daueranwendung wesentlich verlängert (Kumulation)
- Ersatzdroge bei Heroinabusus im Rahmen staatlicher Hilfsprogramme
- Heroinsubstitution oder Buprenorphin evtl. besser

kojda.de

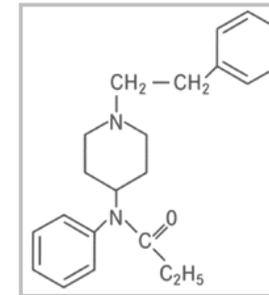
Besonderheiten einzelner Opiate

**Buprenorphin (30-fache Morphinwirkstärke)**

- „ceiling“-Effekt (Partialagonist)
- starke Bindung an Opioidrezeptoren
- Atemdepression mit Naloxon nicht antagonisierbar
- Partialagonist an μ -Opioidrezeptoren
- Antagonist an κ -Opioidrezeptoren
- Basistherapie mit Pflaster möglich (cave: Rescuetherapie evtl. problematisch)

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

Besonderheiten einzelner Opiate

**Alfentanil, Fentanyl, Sufentanil (25-, 75-, 750-fach)**

- starke μ -Rezeptoragonisten
- sehr kurze Wirkdauer (10-25 min)
- i.v.-Anwendung hauptsächlich in der Anästhesie
- Basistherapie mit Fentanylpflaster
- Rescuetherapie mit sublingualem Fentanyl



Nebenwirkungen von Opiaten

Agonisten und partielle Agonisten

alle Wirkungen außer Analgesie und Hustendämpfung, insbesondere

- Atemdepression
- spasmogene Wirkung auf die glatte Muskulatur verschiedener Organe (Obstipation, Koliken, Bronchospasmus)
- Übelkeit und Erbrechen
- Gefahr der Suchtentwicklung

Nebenwirkungen von Opiaten

Antagonisten

- Dysphorie bei ehemals Opioidabhängigen (Depressionen, Angstzustände, Antriebschwäche)
- Auslösung einer z. T. bedrohlichen Entzugssymptomatik
- selten Lungenödeme (Naloxon)
- hepatozelluläre Schäden (Therapie mit Naltrexon in 6-facher Tagesdosis)
- gastrointestinale Beschwerden (Naltrexon)

Kontraindikationen von Opiatrezeptoragonisten

besondere Vorsicht bei

- Schwangerschaft/Geburtshilfe
- Kinder < 1 Jahr
- bestehende bzw. frühere Opioidabhängigkeit

Vorsicht bei

- Bewußtseinsstörungen
- Atemstörungen
- erhöhtem Hirndruck
- Hypotension, Hypovolämie
- Erkrankungen des Gallenapparates
- Harnblasenentleerungsstörungen
- obstruktive und entzündlichen Darmerkrankungen
- Phäochromozytom

Kontraindikationen von Opiatrezeptorantagonisten

- Schwangerschaft und Stillzeit

nur Naltrexon:

- Überempfindlichkeit
- erfolglose Entzugtherapie bei Opioidabhängigkeit
- andauernder Opioidabusus

Sonderhinweise

- BTMVV (heutige Beschränkungen nur noch gering)
- Opioidvergiftung, charakterisiert durch typische Trias
 - ★ Bradypnoe
 - ★ Bewußtlosigkeit
 - ★ Miosis (stecknadelkopfgroße Pupillen)
- Entzugssymptomatik
 - ★ Substitutionstherapie bei fortbestehender körperlicher Abhängigkeit (z.B. mit Levomethadon)
 - ★ Entzugstherapie mit Opioidabstinenz bzw. ausschleichender Substitution mit Methadon und Linderung der Entzugssymptomatik (z.B. Applikation von Clonidin)

Opiatentzug

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

Ende der Veranstaltung

