

Keine Angst vor Opioiden!!!

Prim. Dr. Herbert Tillhof

Statistische Daten der Opioidanwendung:

- Die Verordnungen stiegen von 2000 bis 2010 um 37%
- Die Tagesdosen stiegen sogar um 109%
- Die Behandlungsprävalenz mit retardierten Opioiden der Stufe III hat sich vervierfacht
- Aber: Bei Tumorschmerzen werden Opiode auch heute noch zu spät, zu selten und zu niedrig dosiert eingesetzt.
- Ganz im Gegenteil zu Nichttumorschmerz, dort erfolgen 77% der Opioidverordnungen (Schubert et al. 2013)

Statistische Daten der Opioidanwendung:

- Hochgerechnet erhielten 4,5% der Bevölkerung eine Opioidverordnung
- Aber nur 50% der Tumorkranken erhielten im letzten Lebensquartal ein Opioid
- Nur 2,3% schmerztherapeutisch interessierter Ärzte konnten einen geeigneten Therapieplan aufstellen
- Die Abbruchquote bei OpioidEinstellung beträgt ca. 20%

Morphinmythen und Ansichten darüber:

- Es handelt sich um ein gefährliches Medikament.
 - Es führt zur Sucht.
 - Es tritt rasch Toleranz mit Wirksamkeitsverlust auf.
 - Es führt zur dauernden Bewußtseinstrübung (→ irrige Schlussfolgerung, dass Morphin dem Endstadium vorbehalten ist).
 - Die Schmerzbehandlung lenkt den Onkologen von heilender Therapie ab.
 - Schmerzen sind bei Krebs ein zu erduldetes Schicksal.
- Folgen dieses Mythos sind: Aufsparen der Dosis, Nichteinnahme.

Richtig sind vielmehr folgende Aussagen:

- Frühzeitig gute Symptomkontrolle verlängert das Leben (Temel 2010).
- Sucht gibt es bei korrekter Schmerztherapie von Palliativpatienten so gut wie nie.
- Toleranzentwicklung gibt es überwiegend nur für die Nebenwirkungen, Dosissteigerungen sind selten und ärztlich zu beachten (z. B. Befundfortschreiten oder Opioidhyperalgesie?).
- Eine körperliche Abhängigkeit tritt dagegen ein, daher langsame Dosisreduktion.

Richtig sind vielmehr folgende Aussagen:

- Praktisch keine Organtoxizität: „Es gibt kaum sichere Medikamente in der Langzeitanwendung“.
- Opioide führen zu einer anhaltenden Schmerzlinderung und bessern so die Lebensqualität.
- Durch Schmerzlinderung Ermöglichen von Aktivität → körperliche Aktivität verlängert das Leben.

Opioidanalgetika

- Opiate sind Alkaloide aus dem Saft des Schlafmohns (Morphin, Codein).
- Opioide sind synthetisiert aus Opiaten (Hydromorphon, Dihydrocodein, Oxycodon, Buprenorphin, Heroin) oder vollsynthetisch (Tilidin, Tramadol, Fentanyl, Methadon, Piritramid, Pethidin).

Opioidanalgetika

- Endorphine sind körpereigene Opioide aus der Hypophyse.
- Opioidrezeptoren wirken stets analgetisch, zudem:
 - μ : Euphorie, Atemdepression, Obstipation
 - k: Dysphorie, Sedierung, spinal analgetisch
 - d: Dysphorie, Halluzination, supraspinal analgetisch

Opiodanalgetika

Unterschiede zwischen den Opioiden beruhen auf der Rezeptoraffinität:

- Reine Agonisten: Morphin, Fentanyl, Hydromorphon, Oxycodon, Tramadol, Dihydrocodein.
- Gemischte Agonisten / Antagonisten: Buprenorphin, Tapentadol.
- Reine Antagonisten: Naloxon

Opioideanalgetika

- Grundsätzlich sind alle Opioide im Wirkungs- und Nebenwirkungspotential vergleichbar. Die Wirkung ist analgetisch, anxiolytisch, euphorisierend und antitussiv.
- Beim individuellen Patienten bestehen jedoch erhebliche Unterschiede aufgrund verschiedener Rezeptorkinetik, sodass ein Opioidwechsel bei unzureichender Wirksamkeit oder erheblichen Nebenwirkungen sinnvoll ist.
- Cave: Kombination mehrerer Opioide, insbesondere bei unterschiedlicher Rezeptoraffinität!

Opiodanalgetika

- Opioide sind Medikamente für die Langzeittherapie. Sie haben keine Organtoxizität, die meisten Nebenwirkungen unterliegen einer Toleranz mit Ausnahme der Obstipation.
- Bei Niereninsuffizienz sind Fentanyl und Buprenorphin von Vorteil.
- Die Ergänzung mit Koanalgetika führt zu stärkerer Sedierung, eine Atemdepression ist möglich.

Wirkungen von Morphin als prototypischer Opioid-Rezeptor-Agonist

- Spinale Analgesie Hemmung der synaptischen Übertragung im Hinterhorn
- Supraspinale Analgesie Hemmung der neuronalen Aktivität im Thalamus und Aktivierung hemmender deszendierender Bahnen
- Euphorie Aktivierung mesolimbischer dopaminergener Neurone
- Sedation/Hypnose Hemmung der Formatio reticularis

Wirkungen von Morphin als prototypischer Opioid-Rezeptor-Agonist

- Muskelrigidität Aktivierung nigrostriataler dopaminergere Neurone
- Anxiolyse Hemmung der neuronalen Aktivität im Locus coeruleus
- Krämpfe Hemmung inhibitorischer Interneurone
- Hypothermie Hemmung des hypothalamischen Temperaturzentrums
- Miosis Aktivierung des Nucleus oculomotorius

Wirkungen von Morphin als prototypischer Opioid-Rezeptor-Agonist

- Atemdepression Hemmung der CO₂-Empfindlichkeit des medullären Atemzentrums
- Antitussive Wirkung Hemmung des medullären Hustenzentrums
- Antiemetische Wirkung Hemmung des medullären Brechzentrums
- Blutdrucksenkung Hemmung des medullären Vasomotorenzentrums
- Bradykardie Aktivierung des Nucleus dorsalis nervi vagi

Wirkungen von Morphin als prototypischer Opioid-Rezeptor-Agonist

- Verzögerte Magenentleerung Abnahme der Magenmotilität und Pyloruskonstriktion
- Obstipation Tonussteigerung sowie Hemmung der propulsiven Motorik und der Wasser- und Elektrolytabgabe durch die Mucosa
- Störung des Gallenflusses Kontraktion der Gallenblasenmuskulatur und des Sphinkter Oddii

Wirkungen von Morphin als prototypischer Opioid-Rezeptor-Agonist

- Harnverhalten
 - Hemmung der Wehentätigkeit
 - Emetische Wirkung
- Kontraktion des Sphinkter vesicae
- Abnahmen der Empfindlichkeit des Uterus gegenüber Oxytocin
- Erregung der Chemorezeptor-Trigger-Zone

Grundregeln der Opioidtherapie:

- Neben kausalen und anderen Schmerztherapieformen sollte frühzeitig probatorisch ein Opioid gegeben werden („ex juvantibus“).
- Keine Angst vor hohen Opioiddosen, nur bei schneller Dosisescalation an opioidbedingter Hyperalgesie oder Fehlgebrauch denken.
- Stets muss mit einer niedrigen Dosis gestartet werden, die bis zum gewünschten Effekt titriert werden muss („start low, go slow“).

Grundregeln der Opioidtherapie:

- Sedierung ist eine Anfangsnebenwirkung und sollte durch eine vorsichtige Titration vermieden werden.
- Retardierte Tabletten dürfen in der Regel nicht zerkleinert werden, da der Retardeffekt verloren geht.
- Stets schriftliche Einnahmeanleitung mitgeben.
- Im Zweifel Kollegenrat einholen.

Grundregeln der Opioidtherapie:

Bei der Therapie chronischer Nichttumorschmerzen muss es gute Gründe geben,
Opioide einzusetzen,
bei Tumorschmerzen muss man gute Gründe nachweisen,
um sie nicht einzusetzen.

Morphin:

- Morphin wird aus Opium gewonnen
- Gilt als Referenzsubstanz in seiner analgetischen Wirksamkeit
- Unterliegt bei oraler Gabe einer hohen First-Pass-Elimination mit nur 30%igen Bioverfügbarkeit
- Daher wird Morphin bei oraler Gabe 3-mal höher (30 mg) als bei parenteraler Gabe dosiert
- Wirkungseintritt nach oraler Gabe nach 20 - 40 Minuten und dauert etwa 4 Stunden

Morphin:

- Wirkungseintritt bei retardierten Tabletten 30 - 90 Minuten und eine Wirkdauer von etwa 12 Stunden
- Morphin wird in der Leber an Position 3 und 6 glukuronisiert
- Bei Nierenschaden und hohem Alter kommt es zur Akkummulation von M6G und toxischen Effekten (Atemdepression, Myoklonien, Krampfanfällen)
- Intravenös: 0,1 - 0,2 mg/kg KG, Dosistitration mit fraktionierten Boli von 2-5 mg, Wirkdauer 2-4 Stunden
- Oral: Einzeldosis je nach Vormedikation, z.B. 10-20 mg nicht retardiertes Morphin alle 4h bzw. auch retardiertes Morphin alle 8-12h

Hydromorphon (Hydal):

- Reiner μ -Agonist
- 7,5-fach stärker wirksam als Morphin
- Wird zu Dihydromorphin und zum inaktiven Morphin-3-Glucuronid abgebaut
- Eine Glucuronidierung an Position 6 ist nicht möglich \rightarrow keine Akkumulation bei Nierenschäden
- Unretardiert (alle 4 h) und als 8-12h Galenik verfügbar
- First pass führt zu 40%iger oraler Bioverfügbarkeit

Fentanyl:

- Reiner μ -Agonist
- 100fach stärkere analgetische Potenz als Morphin
- Intravenöse Anwendung bei Narkose mit einer Wirkdauer von 30-60 Minuten
- Transdermale Anwendung erfolgt mittels Matrixpflaster zur chronischen Schmerztherapie
- Start mit 12 - 25 $\mu\text{g/h}$ Pflaster
- 12 $\mu\text{g/h}$ Fentanyl \leftrightarrow 40 - 50 mg Morphin/d

Fentanyl:

- Nachteil: Fentanylpflaster haben eine sehr langsame Kinetik (Anflutungszeit 12 h, Pflasterwechsel alle 48-72 h), nach Abziehen 17 h Nachwirkung
- Vorteil: Unabhängig vom Gastrointestinaltrakt, stabilere Wirkspiegel, weniger gastrointestinale Nebenwirkungen.
- Pflaster ist bei Patienten beliebter, häufigstes Stufe-III-Opioid in Deutschland, klarer Vorteil bei Patienten mit Schluckstörungen.
- Fieber und lokale Wärmeeinwirkung → erhöhte Resorption

Fentanyl:

- transmukosale Anwendungen (sublingual, nasal, bukkal) stehen in Dosierungen zwischen 200 und 1600 µg zur Verfügung. Sie wirken rasch und sind zur Behandlung des Durchbruchschmerzes mit 1/6 bis 1/10 der Morphintagesdosis geeignet.
- Fentanyl wird über das Enzymsystem CYP3A4 zum unwirksamen Norfentanyl metabolisiert → cave Kombinationen von CYP3A4-Inhibitoren wie z. B. Antibiotika, Antimykotika.
- Die Halbwertszeit von Fentanyl (3-12 h nach intravenöser, 17 h nach transdermaler Gabe) steigt mit chronischer Fentanylapplikation.

Buprenorphin:

- Partialagonistisch am μ - und antagonistisch am kappa-Rezeptor
- Möglicherweise weniger atemdepressiv
- Charakteristisch ist seine langsame Bindung und Dissoziation vom μ -Opioidrezeptor \rightarrow verzögerter Wirkungseintritt und verlängerte Wirkdauer

Buprenorphin:

- 10 - 50fach stärker wirksam als Morphin
- Kann parenteral (meistens i.v.), sublingual oder transdermal verabreicht werden
- Transdermale Matrixpflaster in Dosierungen zwischen 17,5 - 70 $\mu\text{g}/\text{h}$ entsprechen einer Morphintagesdosis zwischen 30 - 120 mg.

Tramadol:

- Schwacher μ -Agonist
- Geringe analgetische Potenz (10% des Morphins)
- Die opioide Wirkung wird vor allem durch seinen aktiven Metaboliten O-Desmethyltramadol über CYP2D6 Enzymsystem vermittelt (bei 10 -15% der europäischen Bevölkerung ist durch Polymorphismen dieses Enzymsystem inaktiv \rightarrow Tramadol ist weniger wirksam).
- Hemmung der Serotonin- und Noradrenalinwiederaufnahme
- Start mit 3 X 50 mg retard, Maximaldosis 600 mg;

Dihydrocodein:

- Prodrug
- Reiner μ -Agonist, analgetische Wirkung 1,5 mal stärker als Codein
- Wird in der Leber zu Dihydromorhin, dem eigentlichen aktiven Stoff, durch das CYP2D6-Enzymsystem metabolisiert
- Dosierung 2 X 60 mg
- 60 mg Dihydrocodein \leftrightarrow 15 mg Morphin
- Gut antitussiv, starke Obstipation

Äquianalgetische Dosisangaben von Opioiden (bestenfalls „Näherungswerte“):

Morphin i.v.	10 mg
Morphin p.o.	30 mg (1/3)
Tramadol p.o.	100 mg (1/10)
Dihydrocodein p.o.	30 mg (1/5)
Oxycodon p.o.	20 mg (1/2)
Hydromorphon	1,5 mg (x 7,5)
Fentanyl TTS	12,5 µg (X 100)
Buprenorphin TTS	35 µg (X 35)

WHO-Stufenplan zur Therapie chronischer Schmerzen

1. Nichtopioide + Adjuvanzien: Acetylsalicylsäure, Ibuprofen, Diclofenac, Paracetamol
2. Schwache Opioide + Nichtopioide + Adjuvanzien: Codein, Dihydrocodein (retard), Tramadol
3. Starke Opioide + Nichtopioide + Adjuvanzien: Morphin (retard), Hydromorphon (retard), Fentanyl (transdermal), Buprenorphin (transdermal)

WHO-Stufenplan zur Therapie chronischer Schmerzen

- By the mouth: geeignete Galenik (Tbl., Tropfen, Supp., Pflaster), wenn möglich nicht parenteral. Handling überprüfen!
- By the clock: prophylaktisch statt reaktiv, Dauertherapie statt auf Verlangen
- By the ladder: Stufenleiter zum Aufsteigen, nicht stehen bleiben

WHO-Stufenplan zur Therapie chronischer Schmerzen

- Typischerweise wird eine Stufe nach der anderen beschritten.
- In jeder Stufe sollte darauf geachtet werden, dass die Dosierung ausreichend hoch ist.
- Das Motto, besonders für Opioide, lautet: **Soviel wie möglich, so wenig wie nötig.**

Nebenwirkungen der Opioide:

Übelkeit und Erbrechen:

- Sie treten etwa bei jedem 3. Patienten in der 1. Woche auf.
- Eine Routineprophylaxe ist obsolet (Inkaufnahme weitere Nebenwirkungen wie Sedation bei 2/3 der Patienten).
- Mittel der Wahl sind Haloperidol oder Metoclopramid.

Obstipation:

- Obstipation tritt nahezu immer auf, es besteht keine Toleranz → prophylaktisch Laxantien aufschreiben.

Nebenwirkungen der Opioide:

Atemdepression:

Atemdepression tritt vor allem auf bei:

- Schneller Anflutung (intrathekale Anwendung)
- Erheblicher Überdosierung
- Kumulation (Niereninsuffizienz)
- Zusatzdosierung von Sedativa oder
- Schmerzreduktion auf andere Weise (Lokalanästhetika, Koanalgetika)

Nebenwirkungen der Opioide:

Atemdepression:

- Pro 5000 Behandlungen kommt es zu 1 Todesfall.
- Solange ein Patient noch Schmerzen hat, ist die atemdepressive Wirkung antagonisiert.

Opioidintoxikation:

Trias: Miosis, Bradypnoe, Koma

Therapeutische Maßnahmen:

- Weitere Zufuhr stoppen.
- Ist Therapie angemessen und dem mutmaßlichen Willen entsprechend (Überdosierung oft eher angenehm), gibt es in der Finalphase für eine Dosisreduktion kein Therapieziel.
- Zum Atmen auffordern (Kommandoatmung).
- Ggf. 0,2 mg Naloxon i. v. bis sich Vigilanz bessert. Risiken: Delir oder Entzugssyndrom einerseits, andererseits hat Naloxon kürzere Halbwertszeit als die Opioide, daher ist Rückfall in die Intoxikation möglich.

ZNS-Nebenwirkungen:

Man unterscheidet Minussymptome wie Sedation, Schwindel und Verlangsamung von Plusssymptomen wie Halluzinationen, Myoklonien und Hyperalgesie.

Zu den ZNS-Nebenwirkungen gehören:

- Störung der Aufmerksamkeit und Konzentration
- Anfangs emetisch (1. Woche, ca. 30%), später antiemetisch
- Miosis
- Absenken der Krampfschwelle
- Körperliche und psychische Abhängigkeit.

Nebenwirkungen der Opioide:

Strategien bei persistierenden Nebenwirkungen (Sedierung, Halluzinationen, Pruritus, Schwitzen):

- Dosisreduktion des Opioids möglich?
- Ergänzung durch Nicht-Opioid-Analgetikum
- Opioidwechsel
- Fahrverbot aussprechen und dokumentieren.

Opioidentzugssyndrom:

Ein Entzugssyndrom entwickelt sich regelhaft bei Dosisreduktion. Daher sollte die Dosis pro Woche maximal um 30% reduziert werden.

Die häufigsten Ursachen sind:

- Belieferung vor dem Wochenende hat nicht geklappt
- Tablette vergessen
- Schluckstörungen
- Anwendungsfehler (Pflaster: Abziehfolie vor Aufkleben belassen)
- Umstellung auf oder von Partialagonisten.

Opioidentzugssyndrom:

Klinik des Entzugssyndroms:

- Schmerzen
- Gähnen
- Unruhe
- Schweißausbruch
- Diarrhö
- Muskelschmerzen
- Delir

Einstellung der Opioidtherapie:

- Nichtretardierte Form (z. B. Morphintropfen stündlich in „Titrierender Dosisescalation“ bis ungefähre Tagesdosis ermittelt ist → Umstellung auf gleiches Retardopioind, z. B.: Morphin 2% Tropfen 5 gtt wenn nicht besser nach einer Stunde 10 gtt, dann vierstündlich steigern 20 - 40 - 60 - 90 bis zur angemessenen Linderung.
- Verordnung eines Retardopioids in niedriger Dosis in seinem entsprechenden Intervall, ggf. tägliche Dosissteigerung um 30-50%, zusätzliche Verordnung einer Durchbruchschmerzmedikation (bei starken Schmerzen nasales Fentanyl bis alle 5 - 10 Minuten einnehmen)

Einstellung der Opioidtherapie:

- Alles genau dokumentieren (Schmerztagebuch) und anfangs tägliche (Telefon-)Visite.
- Alternativ: intravenöse Titration mit Morphin. Sie geht am schnellsten, ist aber zumeist nur unter stationären Bedingungen praktikabel.
- Falls Patient eine Schmerzeinnahme verpasst - nachträglich einnehmen und Einnahmezeiten nicht ändern.

Einstellung der Opioidtherapie:

- Bei unzureichender Wirkdauer des Retardopioids ist meist eine Dosissteigerung sinnvoller als eine Verkürzung des Applikationsintervalls.
- Bei häufiger Bedarfsanforderung (> 4 pro Tag) die Basismedikation täglich um 25 - 50% steigern.

Opioidbedingte Hyperalgesie:

- Bei Tumorpatienten eher selten (Teuteberg 2010)
- Hinweis durch rasche nicht erklärbare Dosisescalation.
- Opioidwechsel und Dosisreduktion („Reset“).
- Versuche NMDA-Rezeptorantagonist (Methadon, Ketamin) oder Clonidin, Gabapentin, Pregabalin.

Opiooidwechsel (Knotkova et al. 2009):

- Indikation: hohe Dosen mit nicht ausreichender Schmerzreduktion oder zu starken Nebenwirkungen.
- Grundlage: hohe individuelle Variabilität gegenüber verschiedenen Opioiden.
- Opiooidwechsel sinnvoll wegen inkompletter Kreuztoleranz.
- Erfolgsrate des Opiooidwechsels: 40 - 80 %
- Umrechnungstabelle gibt nur grobe Anhaltspunkte, Einstieg mit 50% des errechneten Wertes und Verordnung einer Bedarfsmedikation.
- Frühere Bezeichnung „Opiooidrotation“ obsolet, da ein Wechsel und keine Rotation.

Problematische Schmerztherapie:

Oft liegen folgende negative Prognosefaktoren für eine unzureichende Schmerztherapie vor:

- Neuropathischer Schmerz
- Stark wechselndes Schmerzniveau / Durchbruchschmerz
- Psychosoziale Konflikte
- Opioidtoleranz und Abusus in der Vorgeschichte
- Rasche Dosisescalation
- Nicht opioidsensibler Schmerz
- Inadäquate Monotherapie, Unterdosierung, Vorenthalten von Opioiden, negative Erwartungshaltung in Bezug auf Analgetika
- „Packungsbeilage-genau-Studierer“ und „Jede-Nebenwirkung-Bekommer“

Schmerztherapie bei Patienten mit Suchtanamnese:

- Ein Arzt leitet die Schmerztherapie alleine (hier sinnvoll, da Patient dann stärkere Bindung erhält und strenger geführt wird)
- Therapieprinzipien mit Patient und seiner Familie besprechen
- Vereinbarungen (Einnahmen nur nach schriftlicher Vorschrift, Dosissteigerungen nur nach Rücksprache)
- Verschreibung angemessener Packungsgrößen
- L-Methadon von Vorteil
- Engmaschige Therapie und Nebenwirkungskontrolle

Schmerztherapie in der Finalphase:

- Analgesie ist Basisversorgung (und damit grundsätzlich immer indiziert wie die menschenwürdige Unterbringung, Zuwendung etc.)
- Die Schmerztherapie erfolgt in der Finalphase oft nicht konsequent genug, hier muss sie stets individuell angepasst werden. Je ein Drittel der Menschen benötigt höhere, gleiche oder niedrigere Dosis → immer individuelle Entscheidung notwendig.
- Entspricht eine Opioidreduktion bei fraglicher opioidbedingter Sedation, Euphorie oder Anxiolyse dem Patientenwillen bzw. gibt es dieses Therapieziel? Gleichwohl wird die Dosis oft wegen der Bewusstseinsstörungen in der Finalphase reduziert.

Schmerztherapie in der Finalphase:

- Fehlen Bradypnoe und Miosis → Dosis nicht reduzieren!
- Die Schmerztherapie muss regelmäßig und stetig überwacht werden.
- Zusätzliche Durchbruchschmerzmedikation ist für den Notfall bereitzustellen.
- Invasive oder belastende Therapieverfahren sind zumeist nicht mehr sinnvoll.

Systemische invasive Verfahren:

- Es gibt externe und interne (implantierbare) Pumpen.
- Moderne Spritzenpumpen können eine Basalrate und eine Schmerzspitzenmedikation abgeben.
- Die Basalrate des Opioids fängt den Dauerschmerz ab.
- Die Patienten können eine Zusatzmedikation durch einen Druckknopf anfordern („patient controlled analgesia“, PCA).
- Die PCA-Pumpe sind so programmierbar, dass diese Dosen nicht zu hoch und nicht zu oft gegeben werden.

Systemische invasive Verfahren:

Subcutane Applikation:

- besser als intravenös
- Ein Wechsel der subcutanen Nadel ist erst nach 7 Tagen nötig.

Intravenöse Applikation:

- besser zur Titration, insbesondere im stationären Bereich.
- Möglichst nicht peripher venös, sondern via Port (kann Pflegedienst übernehmen) oder liegenden Zentralvenenkatheter.
- Untertunnelte Zentralvenenkatheter sind bei Infektionsrisiko den Portsystemen überlegen.

Intramuskuläre Applikation: obsolet

Systemische invasive Verfahren:

Dosisfindung:

- Es gibt keine klaren Schlussfolgerungen für eine Dosisempfehlung
- Sorgfältig Titrieren, wie Pat es benötigt
- Morphine führen zu keiner Lebensverkürzung

Indikationen:

- Leiden ist intensiv
- Schmerzsymptome sind therapierefraktär
- Tod ist in Stunden oder Tagen wahrscheinlich
- Entspricht ausdrücklich dem Willen des Patienten und es besteht eine Indikation

Danke für Ihre
Aufmerksamkeit