

Opioide

Univ. Prof. Dr. Rudolf Likar, MSc

**Vorstand der Abteilung für Anesthesiologie,
allgemeine Intensivmedizin, Notfallmedizin,
interdisziplinäre Schmerztherapie und Palliativmedizin
Klinikum Klagenfurt am Wörthersee
LKH Wolfsberg**

**Lehrabteilung der Medizinischen Universität
Graz, Innsbruck, Wien**

Lehrstuhl für Palliativmedizin SFU

SFU Fakultät für
Medizin

KABEG
KLINIKUM KLAGENFURT
AM WÖRTHERRSEE

Opioide

- **Pharmakodynamik und Hauptwirkung**
- **Pharmakokinetik**
- **Akutschmerztherapie**
- **Chronische Schmerztherapie**
- **Analgosedierung**
- **Opioidantagonisten**

Opioidrezeptoren

Historischer Überblick

- | | |
|----------------|---|
| 1973 | beschrieben von Pert, Terenius, Simon |
| 1973 | Autoradiographischer Lokalisationsnachweis (Kutzar) |
| 1976 | Differenzierung von Opioidrezeptoren (μ, kappa, delta) |
| 1980-81 | Bestimmung der endogenen Liganden
(Endorphin, Enkephalin, Dynorphin) |
| 1992-94 | Klonierung der Opioidrezeptoren |
| 1996 | Beschreibung des „(Orphan-) Opioidrezeptors“ |
| 1998 | Analyse der Struktur des Opioidrezeptorproteins (Schulz) |

Terminologie

- OPIUM :** **Milchsaft der unreifen Fruchtkapsel des Schlafmohns (Papaver somniferum)**
- OPIATE :** **alle Substanzen, aus Opium gewonnen**
Hauptalkaloid: Morphin
Nebenalkaloide: Codein, Thebain
- OPIOIDE :** **Substanzen mit morphinartiger Wirkung, von halbsynthetischer oder synthetischer Herkunft**

Opioidanalgetika

Pharmakodynamik

Affinität

(Bindungsbereitschaft am Rezeptor)

+

Intrinsische Aktivität

(Konformationsänderung)

partialagonistisch

=

agonistisch

Wirkungsstärke (Potenz)

antagonistisch

Agonisten und Antagonisten

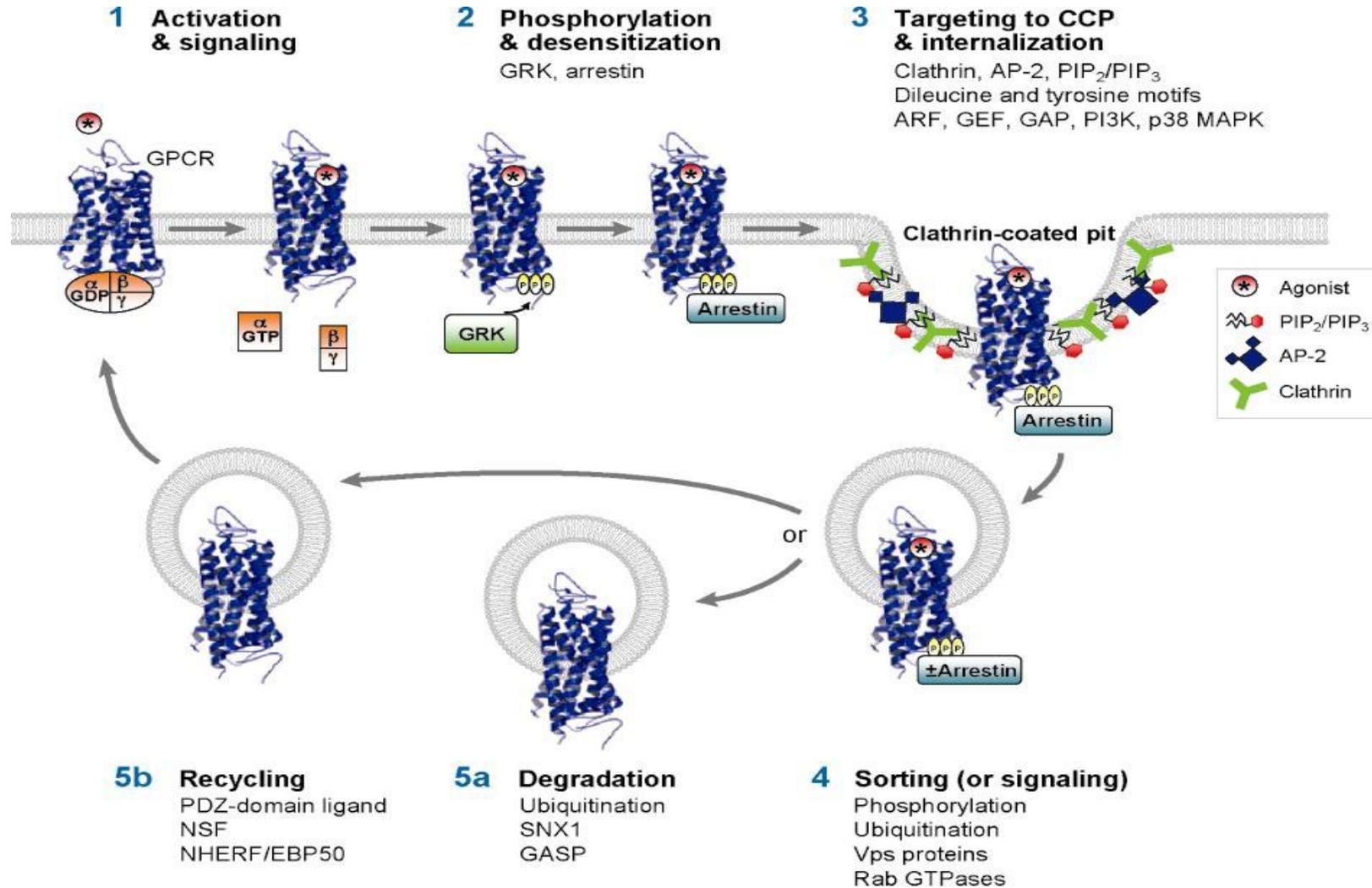
Agonist: besitzt sowohl Affinität als auch "intrinsic activity"

Antagonist: besitzt Affinität, keine "intrinsic activity"

Partial- "intrinsic activity" (und Affinität) vermindert gegenüber agonist: einem Agonisten mit Maximaleffekt am Rezeptor

Agon – Antag je nach Rezeptorbesetzung agonistisch bzw. Antagonist antagonistische Wirkungen

Ceiling-Effekt Eigenschaft einer Substanz, bei Dosissteigerung ein Plateau zu erreichen, bei dem es, trotz weiterer Dosiszunahme, zu keiner Zunahme der Effekte kommt



Opioidrezeptoren

Neue Nomenklatur

mu

MOR1

(Chr.: 6q24-25)

kappa

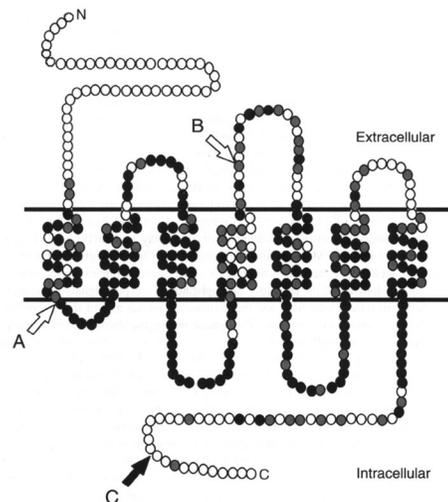
KOR1

(Chr.: 8q11-12)

delta

DOR1

(Chr.: 1p34.3-36.1)



Aufbau:
400 Aminosäuren;
7 transmembrane Domänen;
bis zu 90% der Aminosäuren
identisch

Opioidrezeptoren

Orphan-Opioidrezeptor

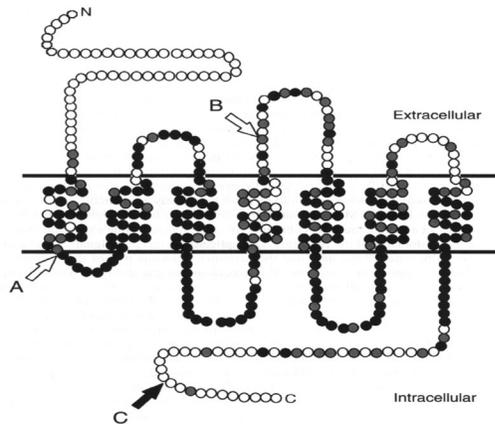
„ORL - 1“

Ligand: Nociceptin

hohe Homologie in der Aminosäure-Sequenz

keine Aktivierung durch Opioide

Wirkung: zentral Hyperalgesie und spinal
Analgesie

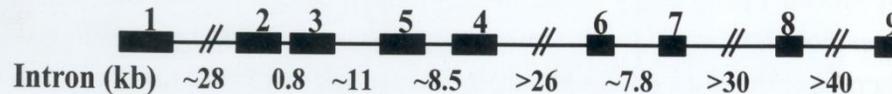


Opioide

Beispiel MOR 1 - Rezeptor

Rezeptorpolymorphismus

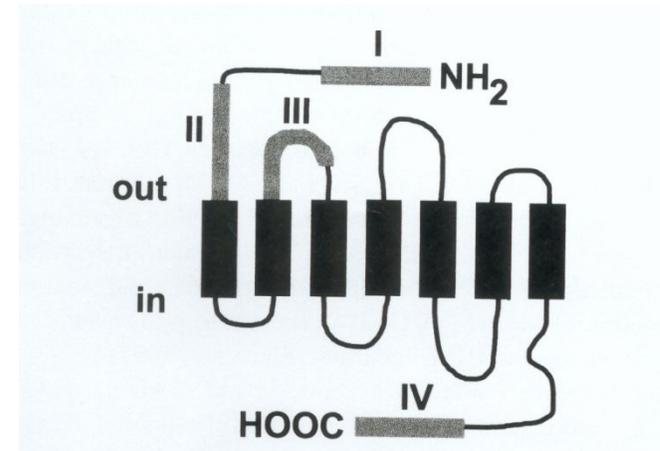
MOR 1 Gene Structure



Alternatively spliced variants

	Exon composition						
MOR 1	1	2	3	4			
MOR 1A	1	2	3				
MOR 1B	1	2	3	5			
MOR 1C	1	2	3	7	8	9	
MOR 1D	1	2	3	8	9		
MOR 1E	1	2	3	6	7	8	9

Fig. 2. Schematic of the MOR1 gene and splice variants.



Neben den Splice-Varianten sind noch unterschiedliche Wirkungen durch Single Nucleotid (SNPs) Variationen beschrieben



IASP

PAIN® 146 (2009) 270–275

PAIN®

www.elsevier.com/locate/pain

Meta-analysis of the relevance of the *OPRM1* 118A>G genetic variant for pain treatment

Carmen Walter, Jörn Lötsch *

pharmazentrum frankfurt/ZAFES, Institute for Clinical Pharmacology, Goethe University, Theodor Stern Kai 7, D-60590 Frankfurt am Main, Germany

Article history:

Received 25 April 2009

Received in revised form 29 June 2009

Accepted 13 July 2009

Keywords:

Pharmacogenetics

Opioid receptors

Meta-analysis

Regard of functional pharmacogenetic polymorphisms may further the success of pain therapy by adopting individualized approaches. The μ -opioid receptor gene (*OPRM1*) 118A>G polymorphism is a promising candidate for both opioid effects and pain because of both biological reasonability and apparent experimental and clinical evidence. We analyzed its importance for pain therapy using a meta-analytic approach to studies relating it to opioid pain therapy. Data from suitable studies selected from hits of a PubMed search for "OPRM1" were independently extracted by two authors. The meta-analysis included phenotypes by *OPRM1* genotype (opioid dosing, pain, and side effects), publication year, diagnostic status, proportion of male study participants, and whether genotype frequencies agreed with Hardy–Weinberg equilibrium. We found no consistent association between *OPRM1* 118A>G genotypes and most of the phenotypes in a heterogeneous set of eight clinical studies. Only weak evidence of an association with less nausea (effect size, Cohen's $d = -0.21$, $p = 0.037$) and of increased opioid dosage requirements ($d = 0.56$, $p = 0.018$) in homozygous carriers of the G allele was obtained. This indicates that despite initially promising results, available evidence of the clinical relevance of the *OPRM1* 118A>G polymorphism does not withhold a meta-analysis. This discourages basing personalized therapeutic concepts of pain therapy on *OPRM1* 118A>G genotyping at the present state of evidence.

© 2009 International Association for the Study of Pain. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

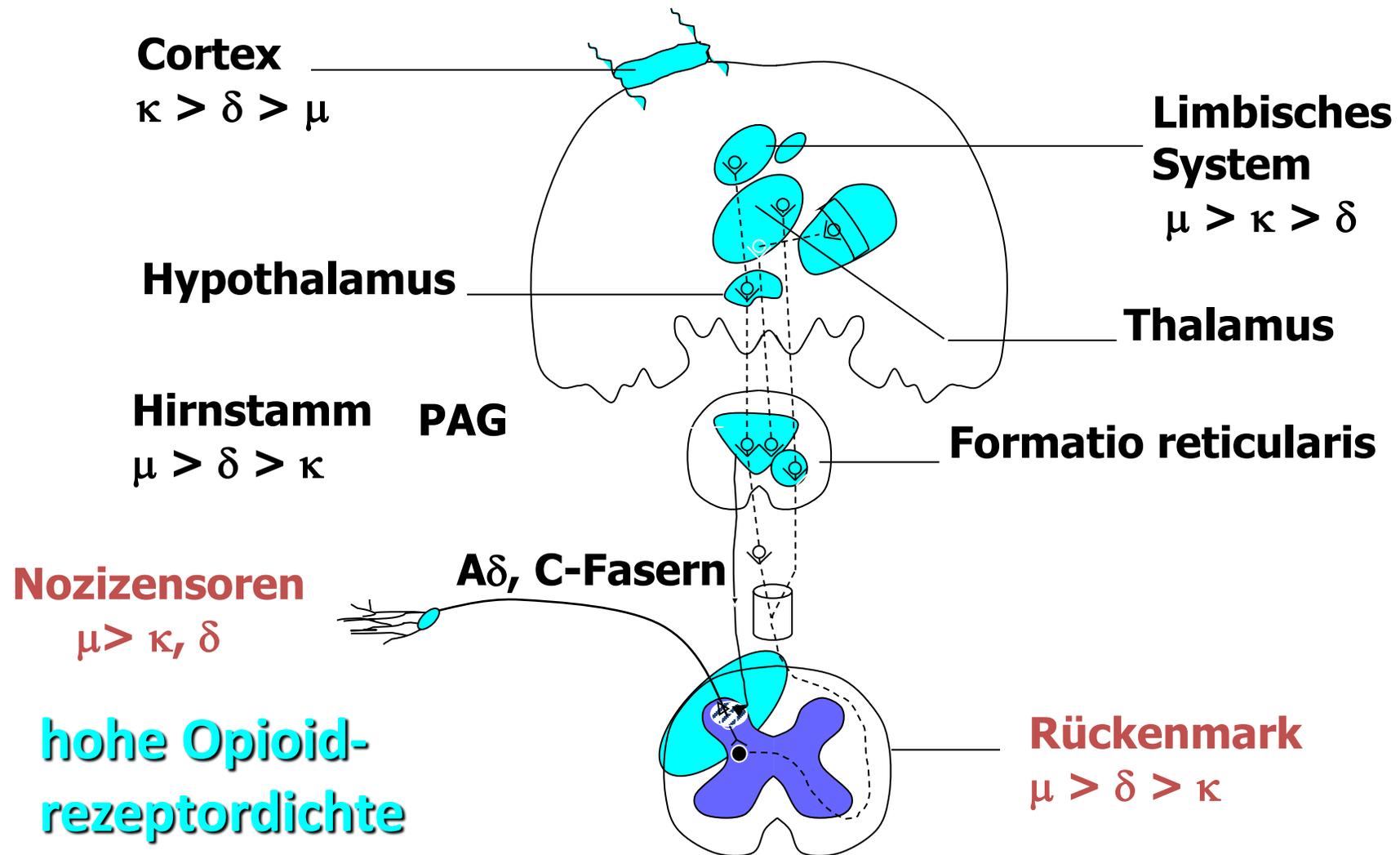
This discourages basing personalized therapeutic concepts of pain therapy on OPRM1 118A>G genotyping at the present state of evidence

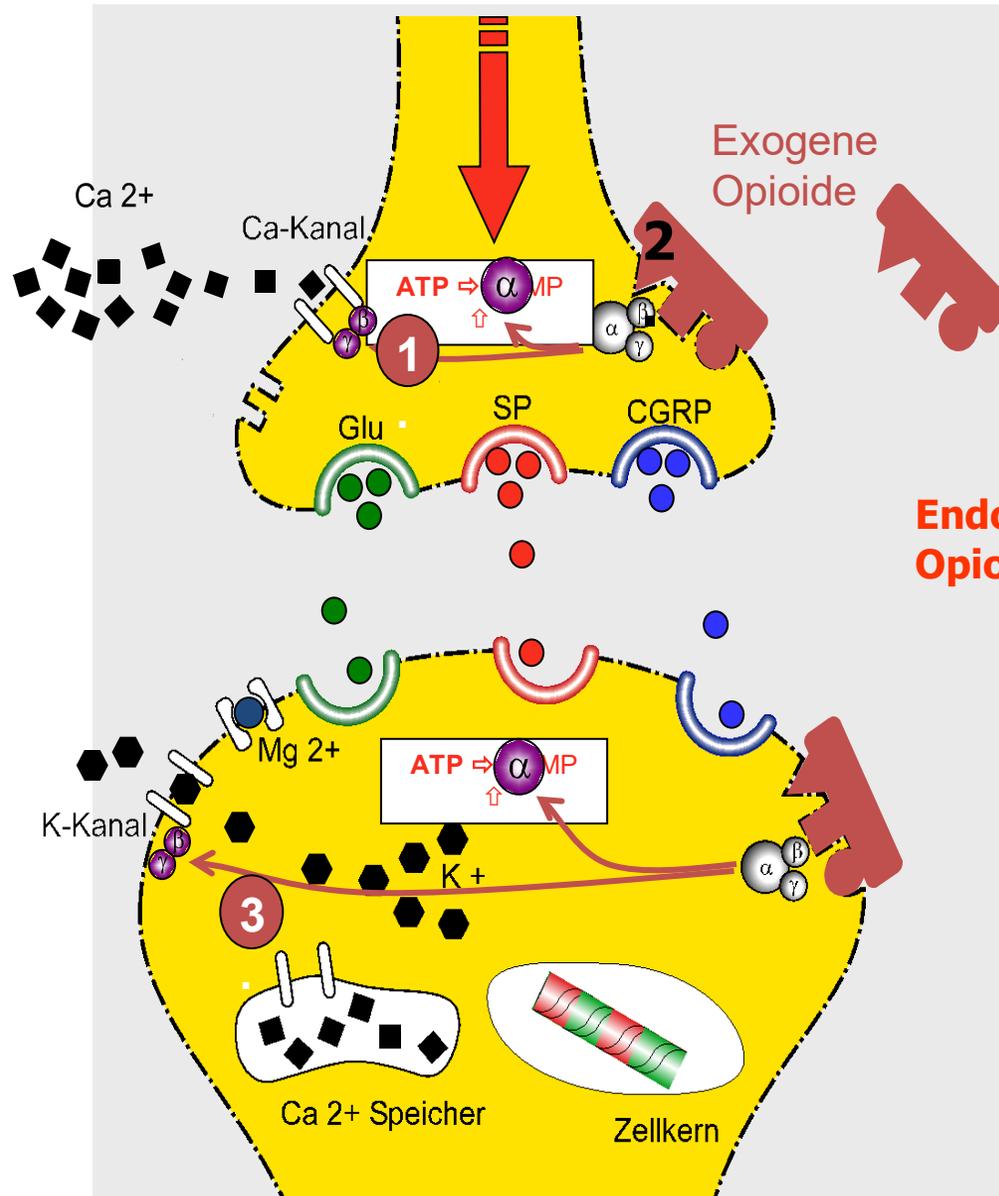
*Meta-analysis of the relevance of the OPRM1 118A>G genetic variant for pain treatment
Walter C et al. PAIN 146 (2009): 270-275*

The need of outpatient therapy of pain of various causes guided by presently known functional genetic variants cannot be convincingly concluded from the present data

*Cross-sectional analysis of the influence of currently known pharmacogenetic modulators on opioid therapy in outpatient pain centers
Lötsch J et al. Pharmacogenetics and Genomics 19 (2009): 429-436*

Opioidrezeptoren Lokalisation





Wirkung von Opioiden spinal

- 1) Hemmung des Ca-Einstroms
- 2) Hemmung der Adenylat-cyclase (cAMP ↓)
- 3) Aktivierung des K-Ausstroms (Hyperpolarisation)
- 4) Enthemmung hemmender enkephalinerger Interneurone

Opioidrezeptoren

		μ (μ_1, μ_2)	Kappa (K_1, K_2, K_3)	Delta (δ_1, δ_2)
Liganden	agonistisch antagonistisch	Morphin, DAMGO Naloxon	Dynorphin, U69 593 Naloxon	Enkephalin, DPDPE Naloxon
Wirkung		μ_1 Analgesie supraspinal Euphorie	Analgesie spinal Sedierung	δ_1 Analgesie spinal Hormonsekretion
		μ_2 Bradykardie Spasmus Glatte Musk. Toleranz psychische Abhängigkeit Miosis Atemdepression Obstipation Hypothermie	Diurese	δ_2 Analgesie supraspinal Atemdepression

Opioidrezeptoren

		(σ)	ϵ	ORL-1
Liganden	agonistisch	SKF 10047	Endorphin	Nociceptin/ Orphanin FQ
Wirkung			Analgesie supraspinal	Analgesie spinal
		Dysphorie Tachykardie Halluzinationen Mydriasis Atemstimulation Exzitation Hyperthermie	Schmerzverarbeitung	Hyperalgesie supraspinal Allodynie

Zentrale Wirkungen

- **Analgesie**
- **Sedierung**
- **Atemdepressive und antitussive Wirkung**
- **Nausea und Emesis**
- **Euphorie (μ) / Dysphorie (κ)**
- **Blutdrucksenkung und Bradykardie**
- **Antidiuretischer Effekt**
- **Miosis**
- **Toleranz / Abhängigkeit**
- **Senkt LH (luteinisiertes Hormon)**

Periphere Wirkungen

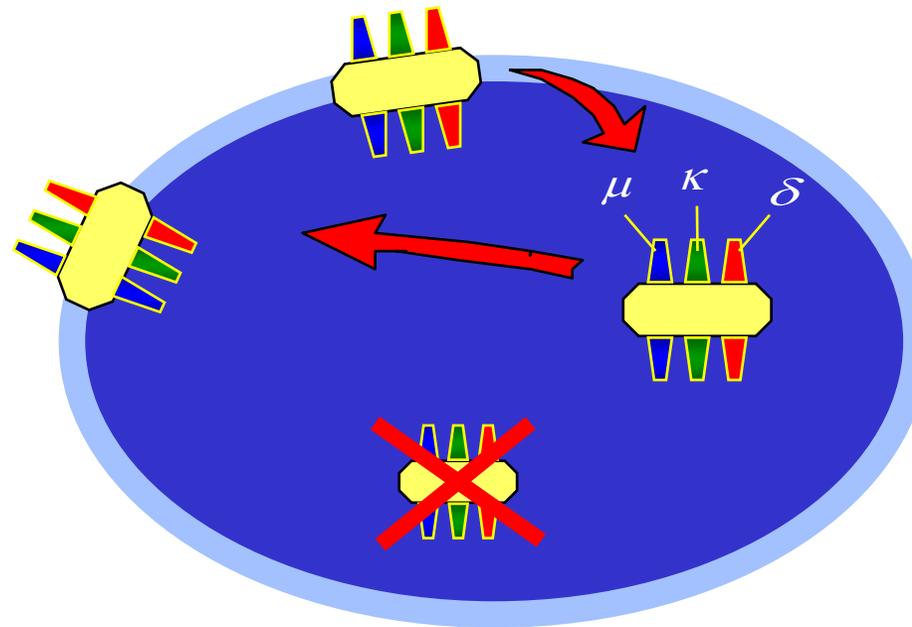
- **Hemmung entzündungsbedingter Schmerzen**
- **Pyloruskonstriktion**
- **Verminderung der Magen/Darmmotilität**
- **Spasmus des Sphinkter Oddi**
- **Spastische Obstipation**
- **Spasmus der Ureteren und des Harnblasensphinkters**
- **Bronchokonstriktion**
- **Histaminfreisetzung – Juckreiz, Urtikaria, Hautrötung**
- **Muskelrigidität**

Endokrinologie und Opioide

- **LH: erniedrigt** → **Libidoverlust, Potenzstörungen, Menstrualbeschwerden (in bis zu 80% der Fälle)**
- **Cortisol/ACTH:** **erniedrigt, v.a. bei Morphin**
→ **intrathekal-zirkadiane Rhythmik nimmt ab**
- **Prolaktin:** **steigt nach ca 10 Tagen**
- **Vasopressin/ADH:** **steigt** → **Ödembildung nimmt zu**
renale prox. Tubuläre Wirkung Na Rückresorption, K Verlust
- **Insulin/Glucagon:** **verzögerte Antwort**
→ **Hyperglykämie möglich**
- **NA/Adrenalin:** **Nalbuphin steigert stark, Morphin etwas weniger**

Rezeptorinternalisation

Abbau oder „Erneuerung“

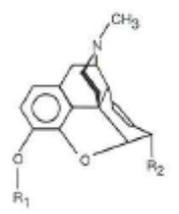
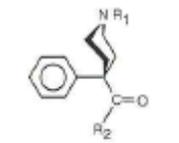
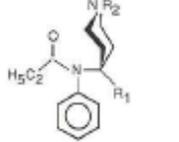
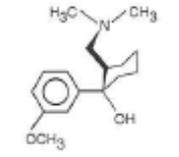
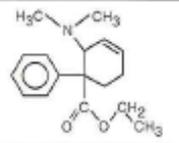
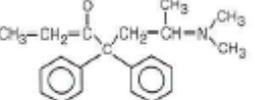


Naloxone and und unexpectedly buprenorphine were found to cause an increase of surface μ -opioid receptors

Opioide

Klassifikation

	Agonist	Agonist / Antagonist
schwach	<p>Tramadol</p> <p>Dextropropoxyphen</p> <p>Dihydrocodein</p>	<p>Pentazocin</p> <p>Nalbuphin</p> <p>Tilidin - Naloxon</p>
stark	<p>Morphin</p> <p>Fentanyl</p> <p>Hydromorphon</p> <p>Oxycodon</p> <p>Methadon</p>	<p>Buprenorphin</p>

Freiname	Strukturformel	R ₁	R ₂
Morphin		R ₁	R ₂
Hydromorphon		- H	- OH
Codein		- H	= O
Dihydrocodein		Doppelbindung an C ₇ -C ₈ hydriert	
Diamorphin		- CH ₃	- OH
		- CH ₃	- OH
		Doppelbindung an C ₇ -C ₈ hydriert	
		$\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
Pethidin		R ₁	R ₂
		- CH ₃	
Fentanyl		R ₁	R ₂
Sufentanil		- H	- CH ₂ - CH ₂ - 
		- CH ₂ - O - CH ₃	- CH ₂ - CH ₂ - 
Tramal			
Tilidin → Nortilidin (aktiver Metabolit)			
Levomethadon			

Opioide

Allgemeine Anwendungsregeln

Keine Kombination verschiedener Opioide

- **kein schwacher Agonist + starker Agonist**
z.B. Tramadol + Morphin
- **kein starker Agonist + starker Agonist**
z.B. Piritramd + Morphin
- **kein Agonist/Antagonist + Agonist**
z.B. Pentazocin + Morphin
z.B. Buprenorphin + Morphin (**falsch**)

Schwach wirksame Opioide

Tramadol

- **Wirkmechanismus:**
 - Opioidrezeptor - Agonist
Beeinflussung von Schmerzhemmsystemen (NA, 5-HT)
- **Kinetik:**
 - Bioverfügbarkeit 70%
WD: 4 - 6 Std., 8 Std. (retard)
- **max. Tagesdosis:**
 - 600 mg
- **Nebenwirkungen:**
 - Übelkeit, Schwindel, Schwitzen
Obstipation ↓, Atemdepression ↓
- **Kommentar:**
 - intravenöse Bolusgaben vermeiden
(als KI oder kontinuierlich geben!)

Tramadol

Opioidrezeptoraffinität und Monoaminwiederaufnahmehemmung (KI pM/l)

Substanz	μ	NE	5-HT
[\pm] – Tramadol	2.1	0.78	0.99
[+] – Tramadol	24.8	2.51	0.53
[$\bar{+}$] – Tramadol	1.3	0.43	2.35
[+] – M1	0.01	1.52	5.18
Morphin	0.00034	-	-
Imipramin	3.7	0.0066	0.0021

Raffa et al., 1992

Schmerztherapie

Opioide - Tramadol

- **hohe respiratorische Sicherheit**
- **geringe Obstipation**
- **verschiedene Applikationsformen**
- **gute Studienlage**
- **dualer Wirkmechanismus**
- **positiver „immune response“**

Schwach wirksame Opioid

Dihydrocodein (Codidol®)

- **Wirkmechanismus:** - Opioidrezeptor - Agonist
- **Kinetik:** - Bioverfügbarkeit 20%
WD 8- 12 Std. (Retardpräparat)
- **max. Tagesdosis:** 240 mg
- **rel. MÄ:** 1 : 8
- **Dosis:** 2 x täglich 1 Retardtablette
(60 / 90 / 120 mg)
- **NW:** v.a Obstipation, Übelkeit
- **Kommentar:** - 10% wird zu Morphin metabolisiert
- antitussiv
in der Mitte brechbar

Grundlagen der Schmerztherapie

Umstellung von WHO-Stufe II auf III

- **Ermittlung der Äquipotenzdosierung**
 - 600 mg Tramadol oral \cong 400 mg Tramadol i.v.
 - 400 mg Tramadol i.v. \cong 40 mg Morphin i.v.
 - 40 mg Morphin i.v. \cong 120 mg Morphin oral
- **Reduktion der errechneten Dosis um 30 - 50 %**
- **Bereitstellung eines schnell wirksamen Opioids zur Bedarfsmedikation**

Stark wirksame Opioide

Morphin

- **Wirkmechanismus:** - Opioidrezeptor - Agonist
- **Kinetik:** - Bioverfügbarkeit nur ca. 30% bei oraler Einnahme
WD: 4 Std. Retardtablette: 8 - 12 Std.
Besonderheiten: Umwandlung in M-6-Glucuronid (analg.wirksam)
M-3-Glucuronid
- **max. Tagesdosis:** keine
- **Nebenwirkungen:** Obstipation, Sedierung, Übelkeit, Erbrechen, Atemdepression, Schwindel, Pruritus, Harnverhalt
- **Kommentar:** - für PEG-Patienten: Morphin "Granulat" oder Suspension
bei Dauertherapie: Obstipationsprophylaxe
bei Niereninsuffizienz: Gefahr der M-6- Glucuronidkumulation!

Stark wirksame Opioide

Piritramid (Dipidolor®)

- **Wirkmechanismus:**
 - Opioidrezeptor - Agonist
- **Kinetik:**
 - WD 4 - 6 Std.
- **Galenik**
 - nur in Ausnahmefällen erhältlich (1 Amp.= 15 mg)
- **max. Tagesdosis:**
 - keine
- **Nebenwirkungen:**
 - Sedation, Schwindel. Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Atemdepression, Pruritus, Harnverhalt
- **Kommentar:**
 - im Vergleich zu Morphin:
 - Histaminausschüttung ↓
 - Sedation ↑
 - fehlender "Morphinmythos"

Stark wirksame Opioide

Pethidin (Dolantin®)

- **Wirkmechanismus:** - Opioidrezeptor - Agonist
- **Kinetik:** - orale Bioverfügbarkeit 40 - 50%
WD: 3-4 Std. rascher Wirkungseintritt
- **max. Tagesdosis:** keine
- **Nebenwirkungen:** - wie Morphin
geringe Beeinflussung des Sphincter Oddi
weniger Miosis
- **Kommentar:** - tox. Metabolit Norpethidin (ZNS-Krämpfe)
Cave: Nierenfkt. ↓ (Leberfkt. ↓)
Kumulationsgefahr (HWZ 15 - 20 Std.)
atropinähnliche Molekularstruktur
lokanästh. Wirkkomponente bei rückenmarksnaher
Applikation
- **Dosierung:** 4 - 6 x 50 - 100 mg

Medikamentöse Schmerztherapie

Opioide – Oxycodon (Oxycontin/Oxynorm)

- **Mechanismus:** Opioidrezeptor – Agonist
- **Kinetik:**
 - Bioverfügbarkeit : 60-90%
 - WD: 8 - 12 Std.
 - duale Freisetzungskinetik
(initial: HWZ: 0.6 h, dann 6.9 h)
 - rascher Wirkeintritt
- **max. TD:** keine
- **UAW:**
 - wie Morphin
 - geringere Inzidenz von
zentralen NW ? (z.B. Halluzinationen)

Oxycodon Naloxon Kombination (Targin)

Oxycodon 5 / 10/20/40 mg

Naloxon 2,5/ 5/ 10/20 mg

Ziel: Geringere Obstipation durch Naloxonzusatz

Ungelöstes Problem: höhere Dosierungen-

Empfohlene Maximaldosis: 160/80mg

bei höheren Dosierungen: normales Oxycodon

Pat. mit Leberfunktionsstörungen: keine Ergebnisse

Pat. mit Nierenfunktionsstörungen: vorsichtig dosieren

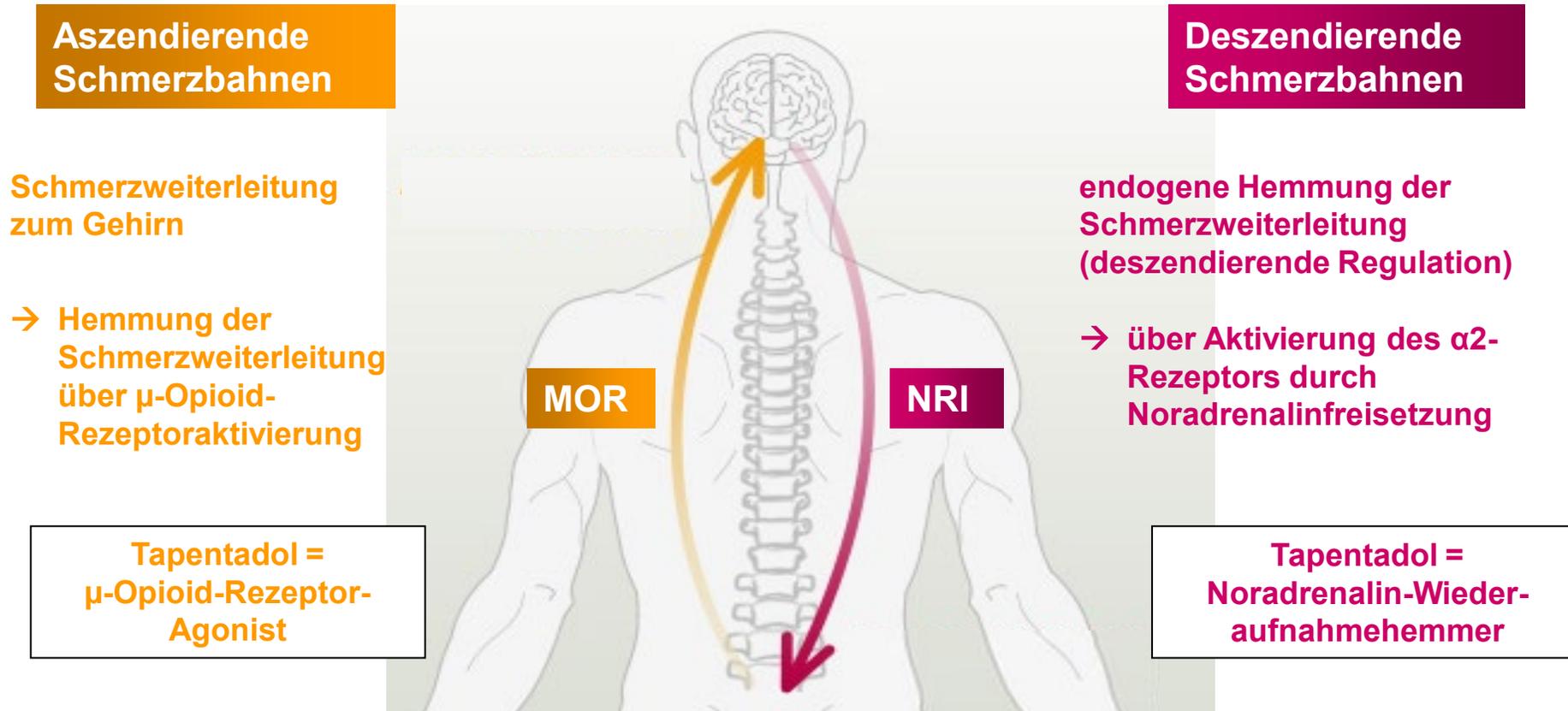
Medikamentöse Schmerztherapie

Opioide – Hydromorphon (Hydal)

- **Mechanismus:** Opioidrezeptor - Agonist
- **Kinetik:** Bioverfügbarkeit 30% - 50%
WD: Retardtablette: 8 - 12 Std.
nicht ret. Kps. 1,3/ 2,6 mg
- **max. TD:** keine
- **UAW:** wie Morphin, geringere Inzidenz von gastrointestinalen NW
- **Kommentar:** keine klinisch relevanten Metabolite

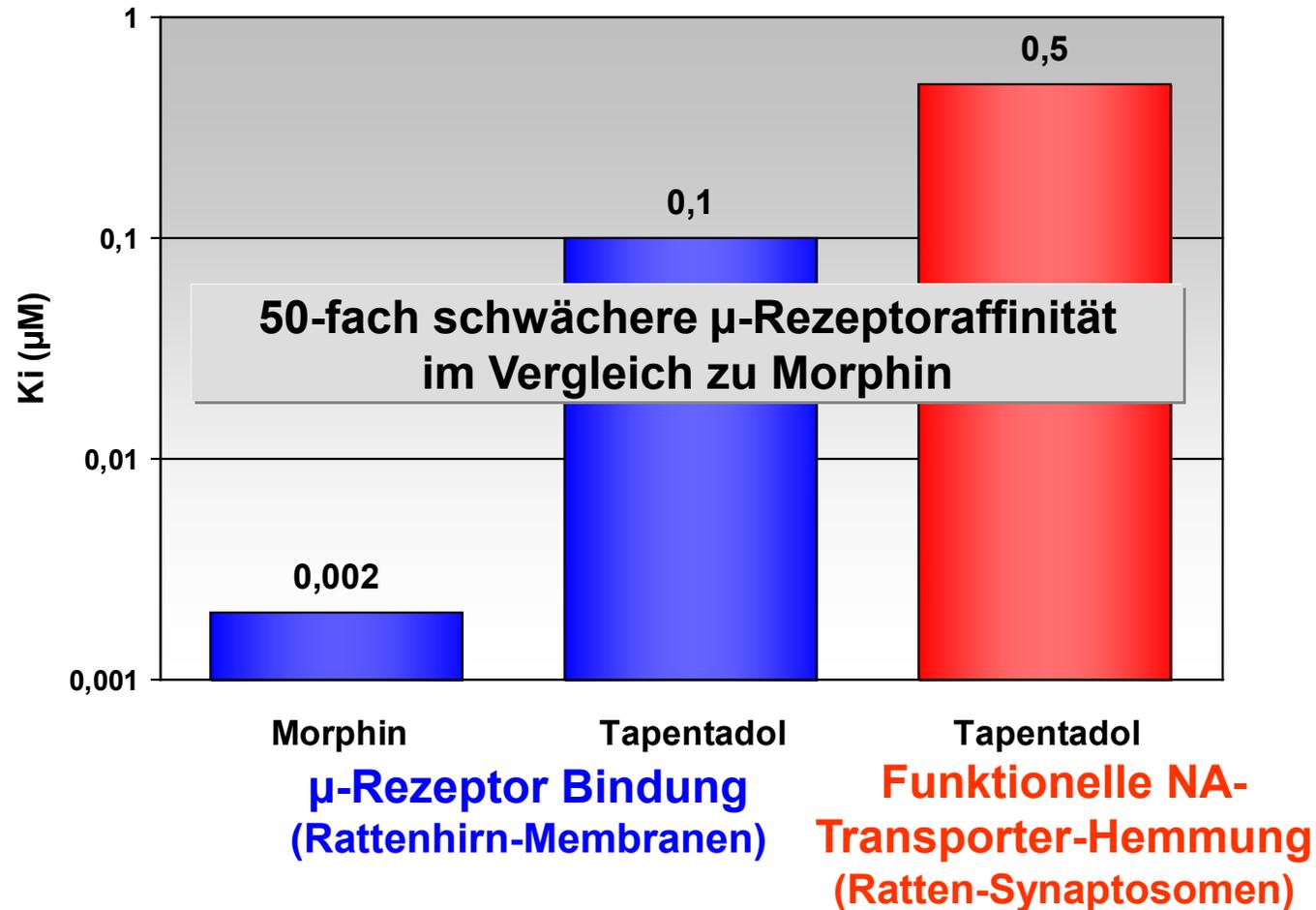
- Tapentadol ist seit 2012 zugelassen
 - Zur Behandlung starker chronischer Schmerzen bei Erwachsenen, die nur mit Opioidanalgetika angemessen behandelt werden können
- Seit 01. Oktober 2010 in Deutschland verfügbar
- Tapentadol untersteht der BTM-VV
- Tapentadol-Formulierung:
 - Retardierte Filmtabletten
 - Einnahme: 2x täglich (bis 500mg/Tag)
 - Wirkstärken 50-100-150-200-250 mg

Tapentadol: MOR-NRI



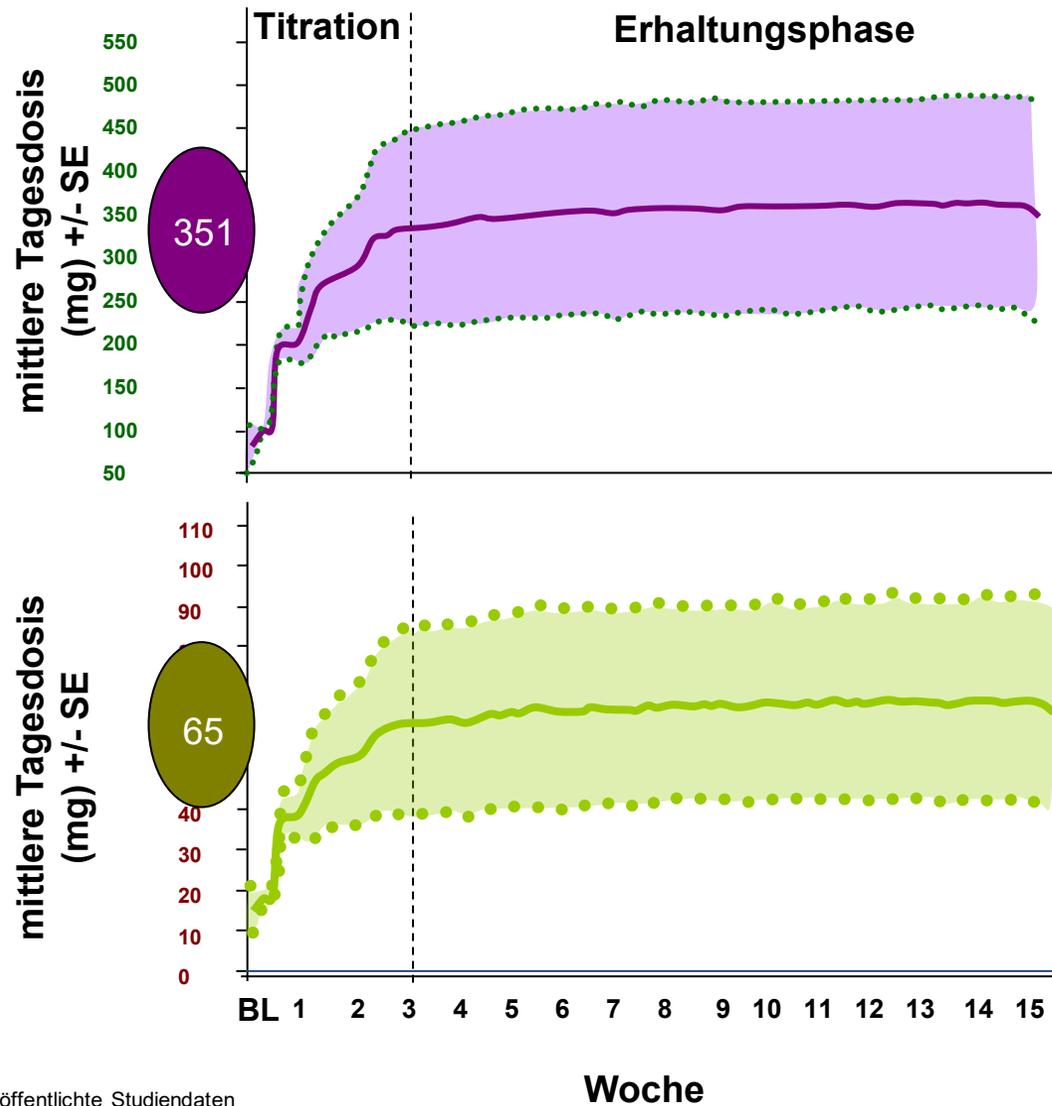
Wirkmechanismus (in vitro)

μ -Rezeptor-Agonismus und Noradrenalin Reuptake Hemmung



Metaanalyse

Mittlere Tagesdosen über 15 Wochen



Tapentadol

Dosisverhältnis

Tap : Oxy

~ 5 : 1

Oxycodon

Nalbuphin (Nubain)

Kappa-Agonist, μ -Antagonist

- **Dosis:** 0,15 - 0,30 mg / kg KG (10 - 20 mg)
- **Wirkbeginn:** 2 - 3 min (10)
- **Mittlere Wirkdauer :** 3 - 5 Std
- **Ceiling Effekt**
- **Inaktive Metaboliten**
- **Aquipotenz :** Mo/Nubain = 1 : 2
- **Indikation:** präklinische u. postop. Schmerztherapie (Kinder)

Transdermale therapeutische Systeme (TTS) im Vergleich



Buprenorphin

hautfarben, gut sichtbar
35, 52.5, 70 µg (96h) 5,10,20 µg 7 Tage
0. Ordnung
20, 30, 40 mg
Temgesic® s.l. 0,2 mg Temgesic® forte 0.4 mg



Fentanyl

	transparent
Abgaberate	12, 25, 50, 75, 100 µg
Freisetzungskinetik	1. Ordnung
Beladung	2.1, 4.2, 8.4, 12.6, 16.8 mg
Bedarfsmedikation	Actiq® 200-1600 µg

oder anderes schnellfreisetzendes Opioid

Medikamente zur Behandlung von Durchbruchschmerzen

Morphin

- Oral - nicht retardierte Tabletten
Lösung und Tropfen
- Morphin Tbl. 10 mg / 20 mg
- Morphin Tropfen 2%; 0,5%
(16 gtt = 1 ml)
- Morphin Lösung 5mg / ml
100ml
- Rektal – Suppositorien
- iv, sc



Hydromorphon

- Oral - nicht retardierte Kapseln
(1,3 / 2,6 mg)
- iv, sc

Oxycodon

- Oral nicht retardiert
(5 / 10 / 20 mg)
- iv, sc

Tapentadol

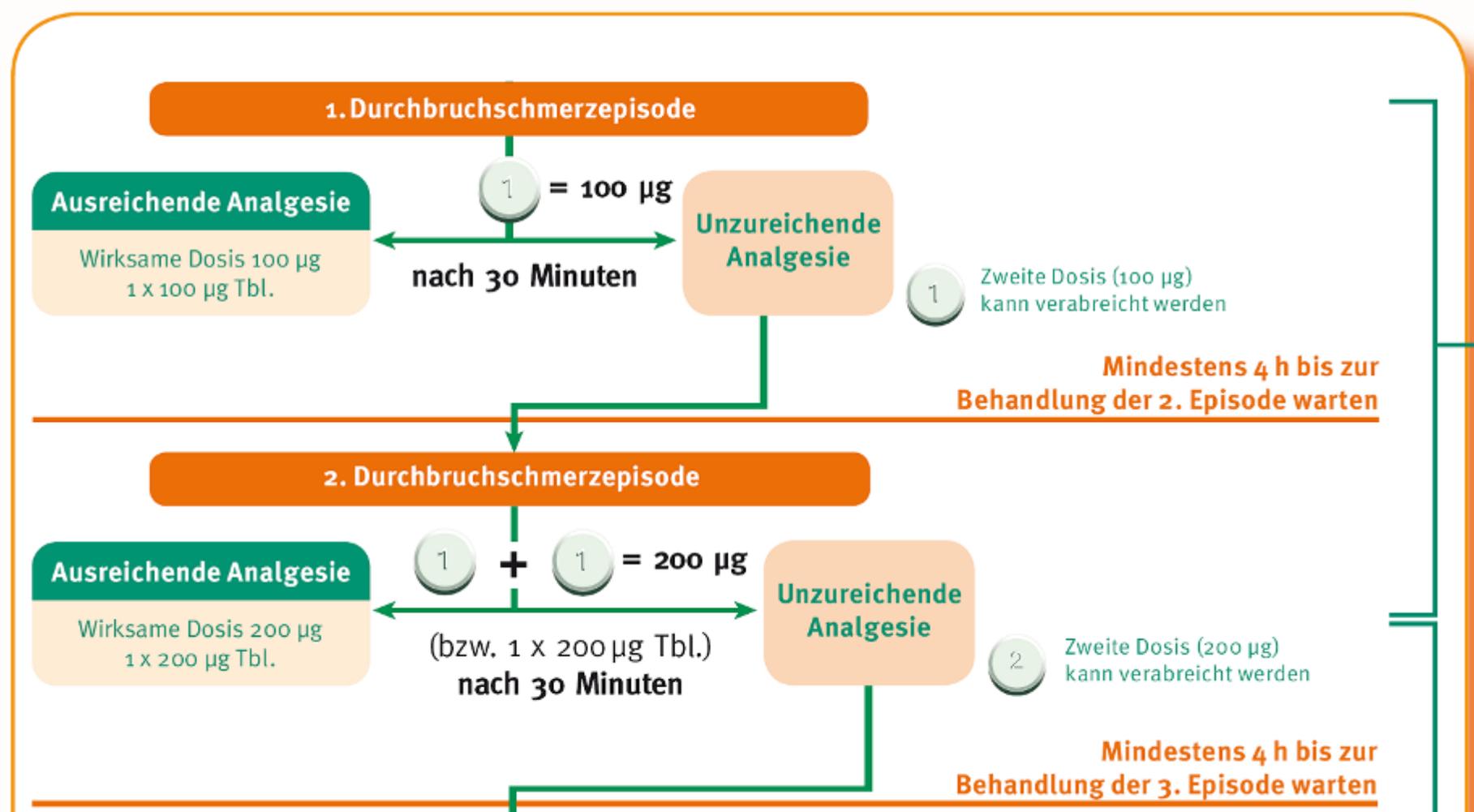
- Tapentadol Tbl. 50 mg
- Tapentadol Lösung 20 mg / ml

Relative Potenzen von OTFC, Startdosen verglichen mit anderen Opioiden

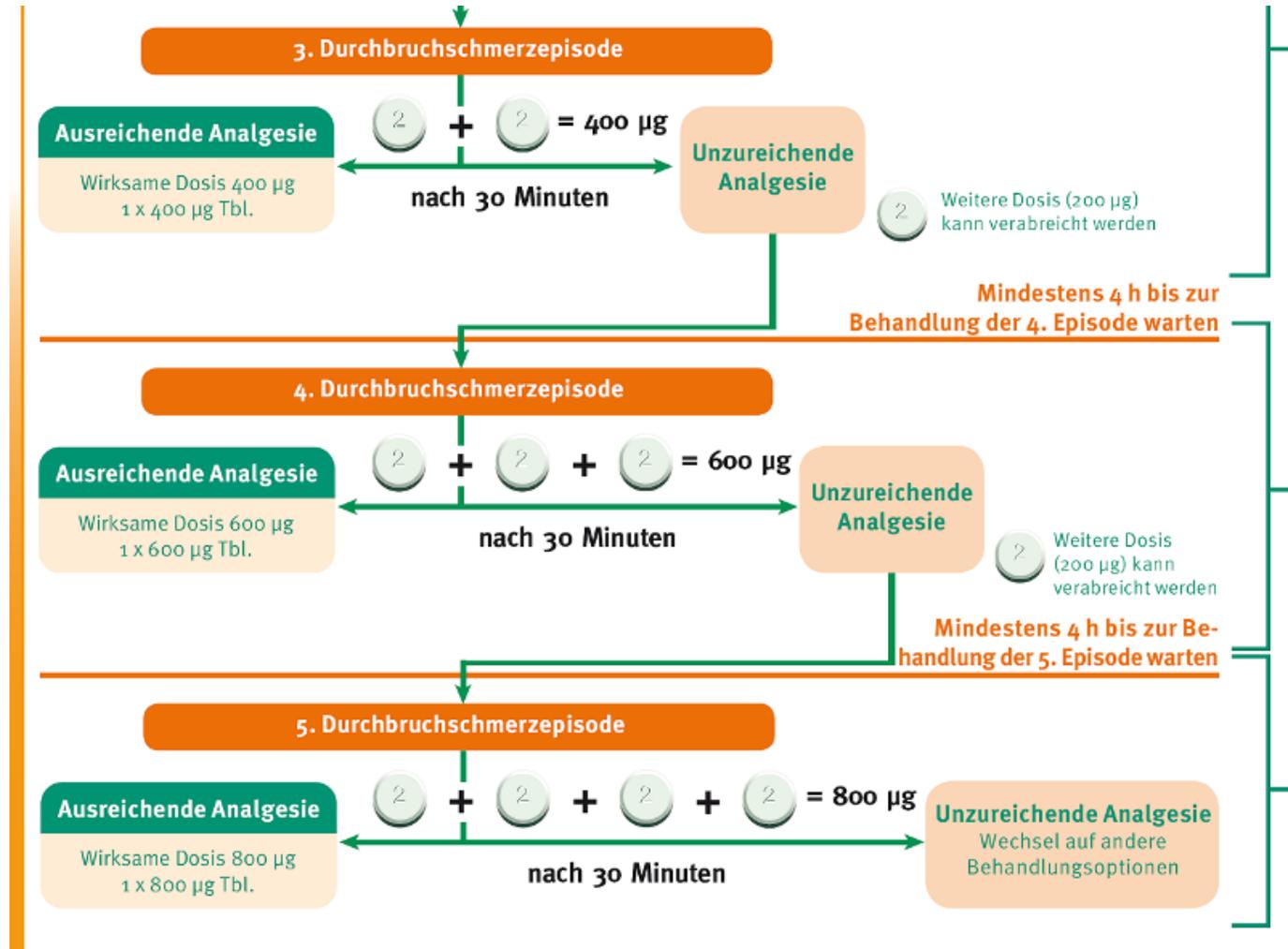
Opioid (Administrationsform)	Dosis	Dosis	Dosis
OTFC	200 µg	400 µg	
Morphin (IV)	2-4 mg	4-8 mg	10 – 20 : 1
Morphin (oral)	6-12 mg	12-24 mg	30 – 60 : 1
Oxycodon (oral)	4-8 mg	8-16 mg	20 – 40 : 1
Hydromorphon (oral)	1,5-3 mg	3-6 mg	

G.M. Aronoff, M.J. Brennan, D.D. Pritchard, B. Ginsberg;
Evidence-Based Oral Transmucosal Fentanyl Citrate (OTFC®) Dosing Guidelines

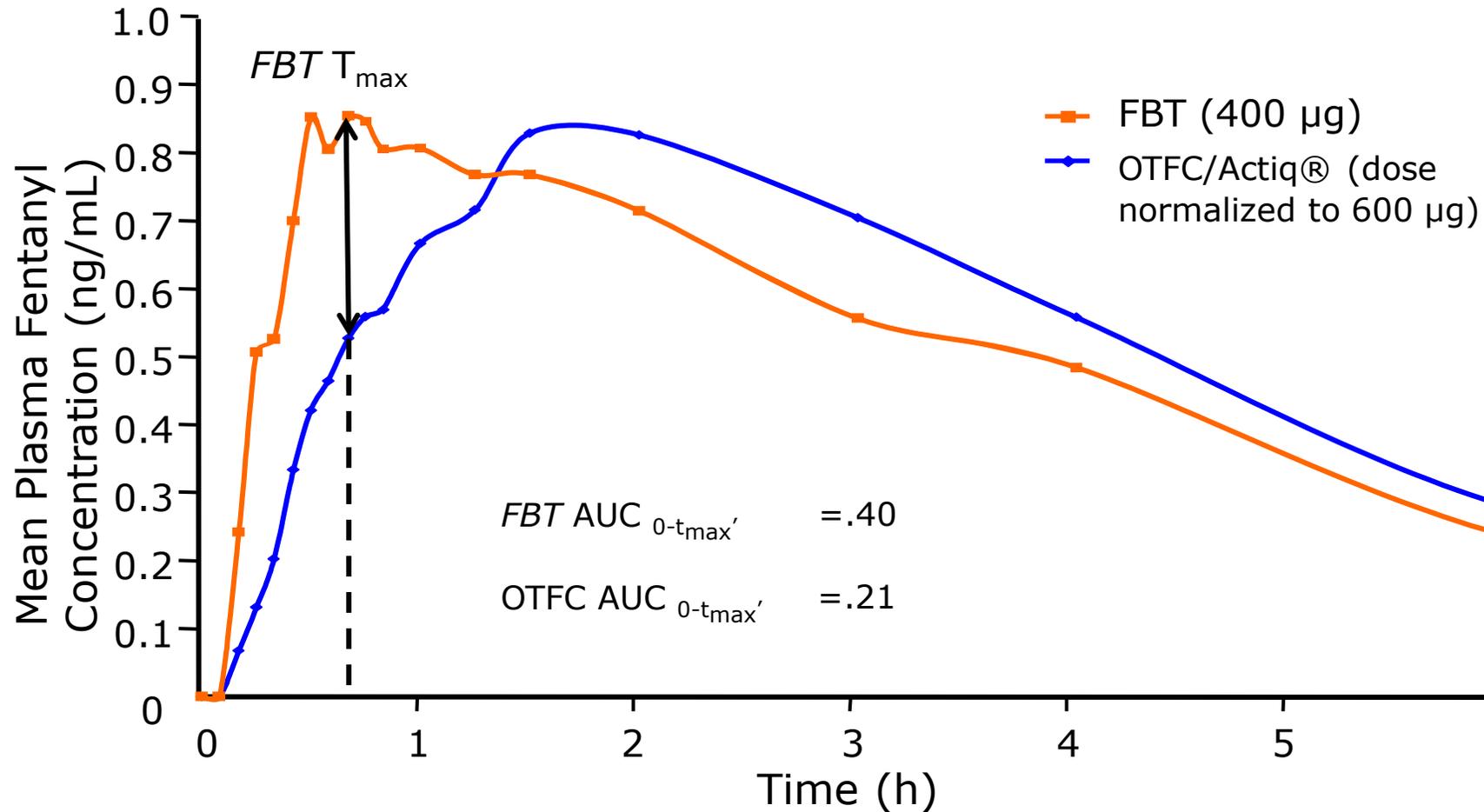
Effentora™: Titration



Effentora™: Titration



Signifikante Verbesserung der Resorption Einfluss des Freisetzungsmechanismus auf die Fentanylkinetik

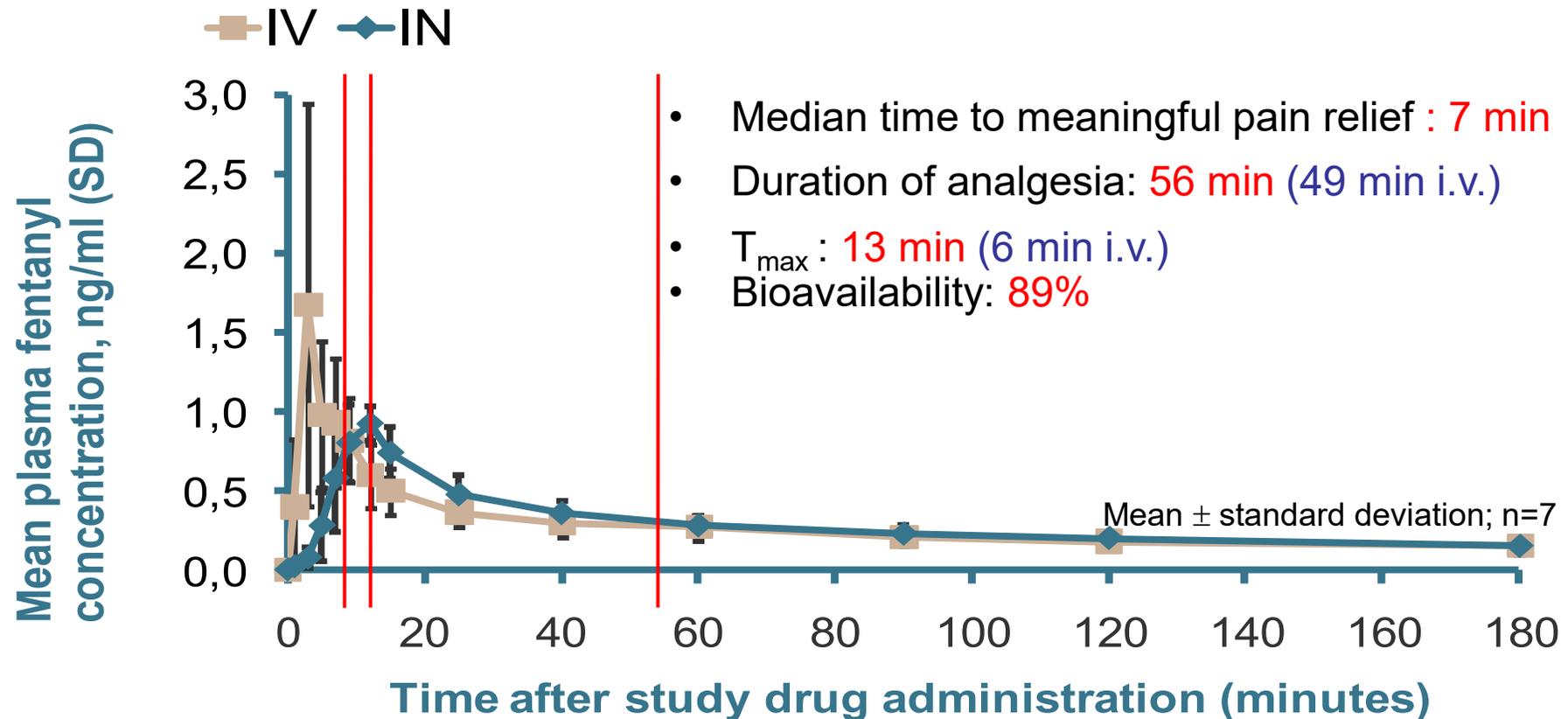


Zusammenfassung der Studienergebnisse

- **Effentora™ zeigte eine signifikante Schmerzlinderung bereits nach 10-15 min.**
- **Effentora™ war zu allen Messzeitpunkten (bis 60 min) signifikant wirksamer als Plazebo**
- **Eine Mukositis beeinflusst die Absorption nicht**
- **Nebenwirkungen waren opioidtypisch.**
- **Es trat in keiner Studie eine FBT induzierte Atemdepression auf.**

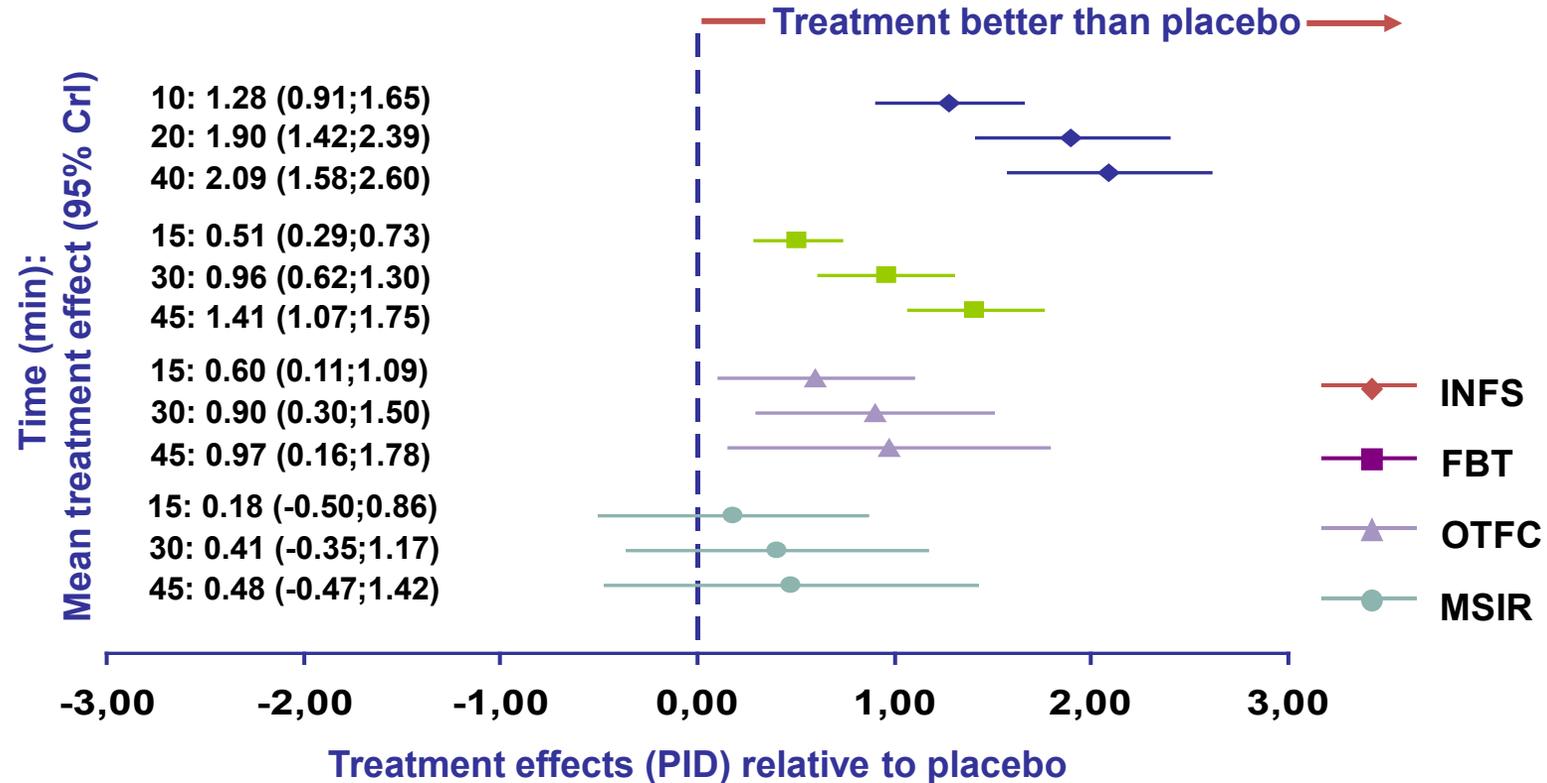
Intranasal and IV Fentanyl: Pharmacokinetics

Plasma concentration–time curve: 100 µg intranasal and intravenous fentanyl



Treatment effects (PID) relative to placebo

All interventions, except MSIR, were more efficacious than placebo for all time points

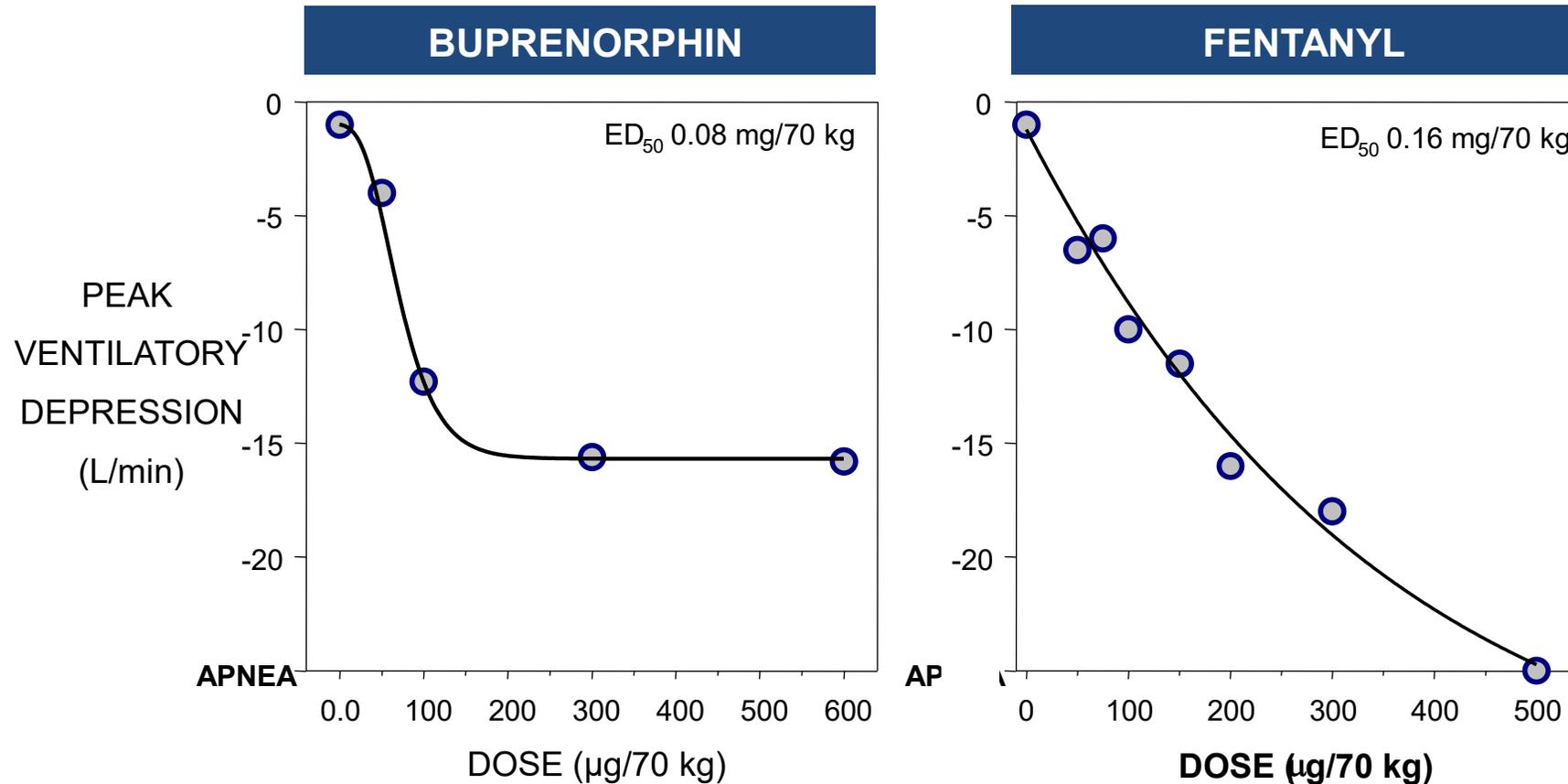


Medikamentöse Schmerztherapie

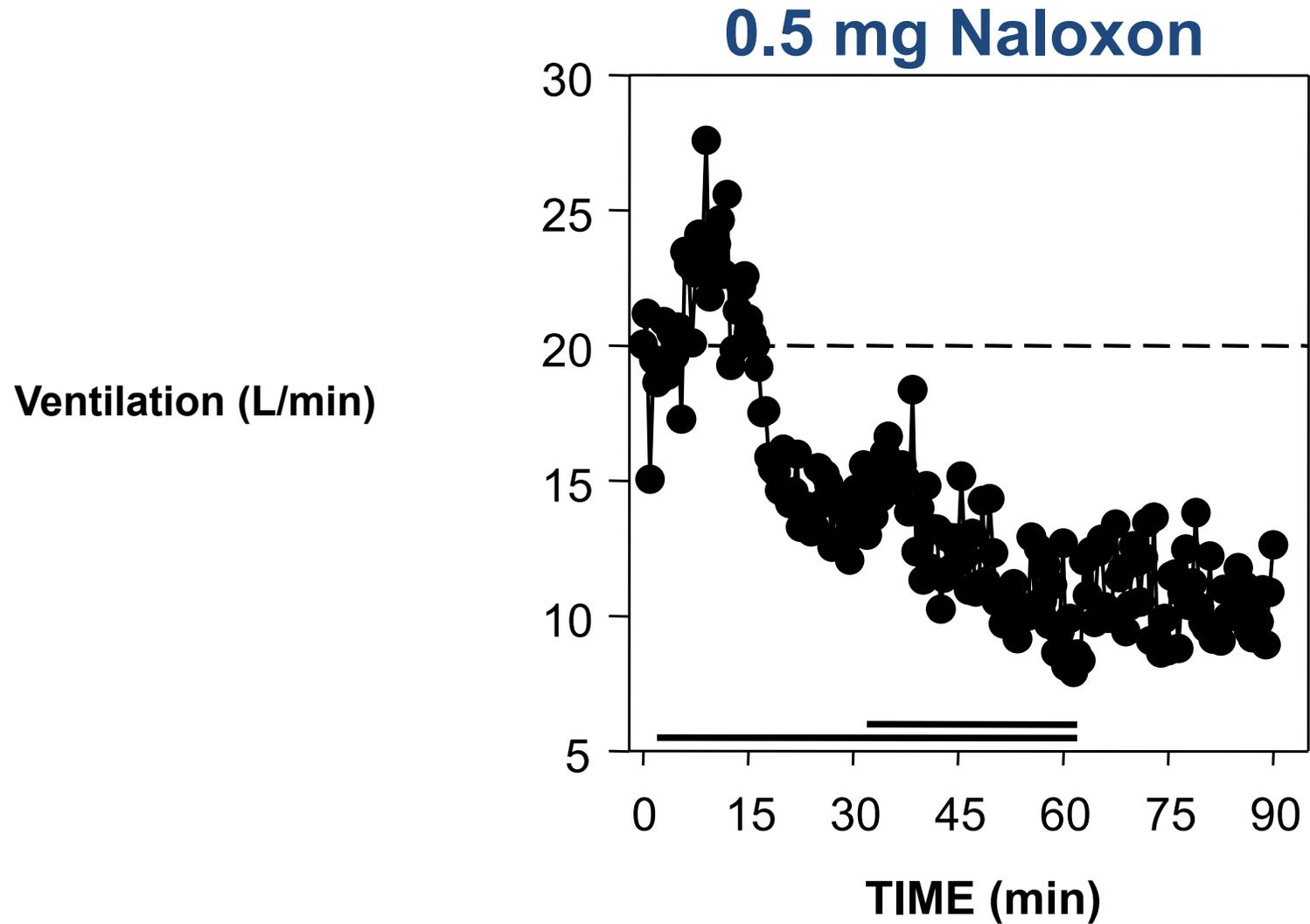
Buprenorphin

Wirkung	Partialagonist μ Rezeptor Kappa Antagonist, hohe Rezeptoraffinität
Kinetik	Extrem hoher first-pass Bei sublingualer Gabe 50% bioverfügbar WD: 6-8 Std.
NW	Opioidtypisch Obstipation, Tonisierung des Sphinkter Oddi geringer ausgeprägt
Kommentar	Ceilingeffekt ???? keine klinisch relevanten Metabolite geringe Gefahr der Atemdepression

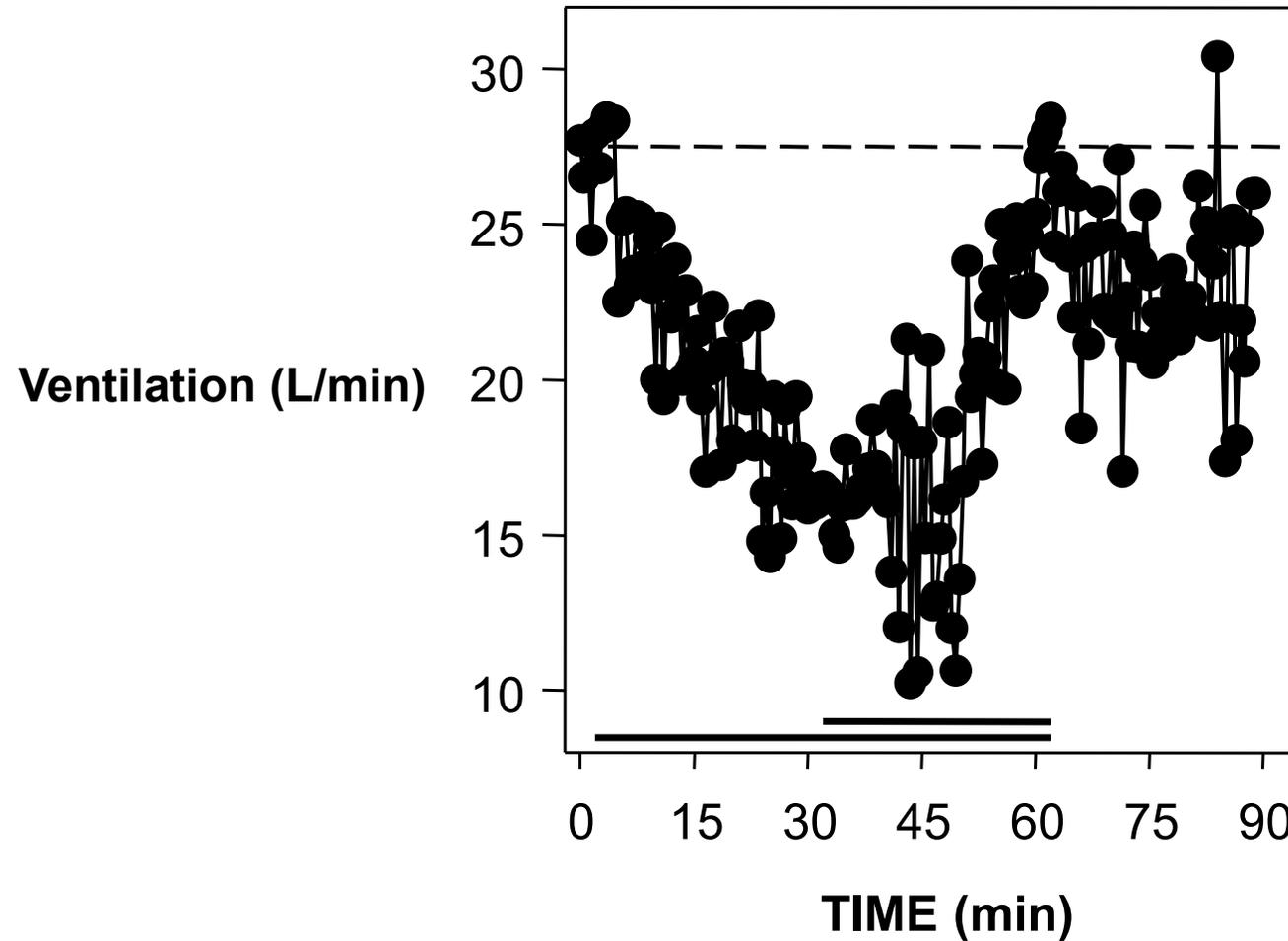
Sicherheitsaspekte: Respiratorische Funktion



Buprenorphin besitzt eine vorteilhafte respiratorische Pharmakodynamik verglichen mit anderen wirkstarken Opioiden wie z.B. Fentanyl.



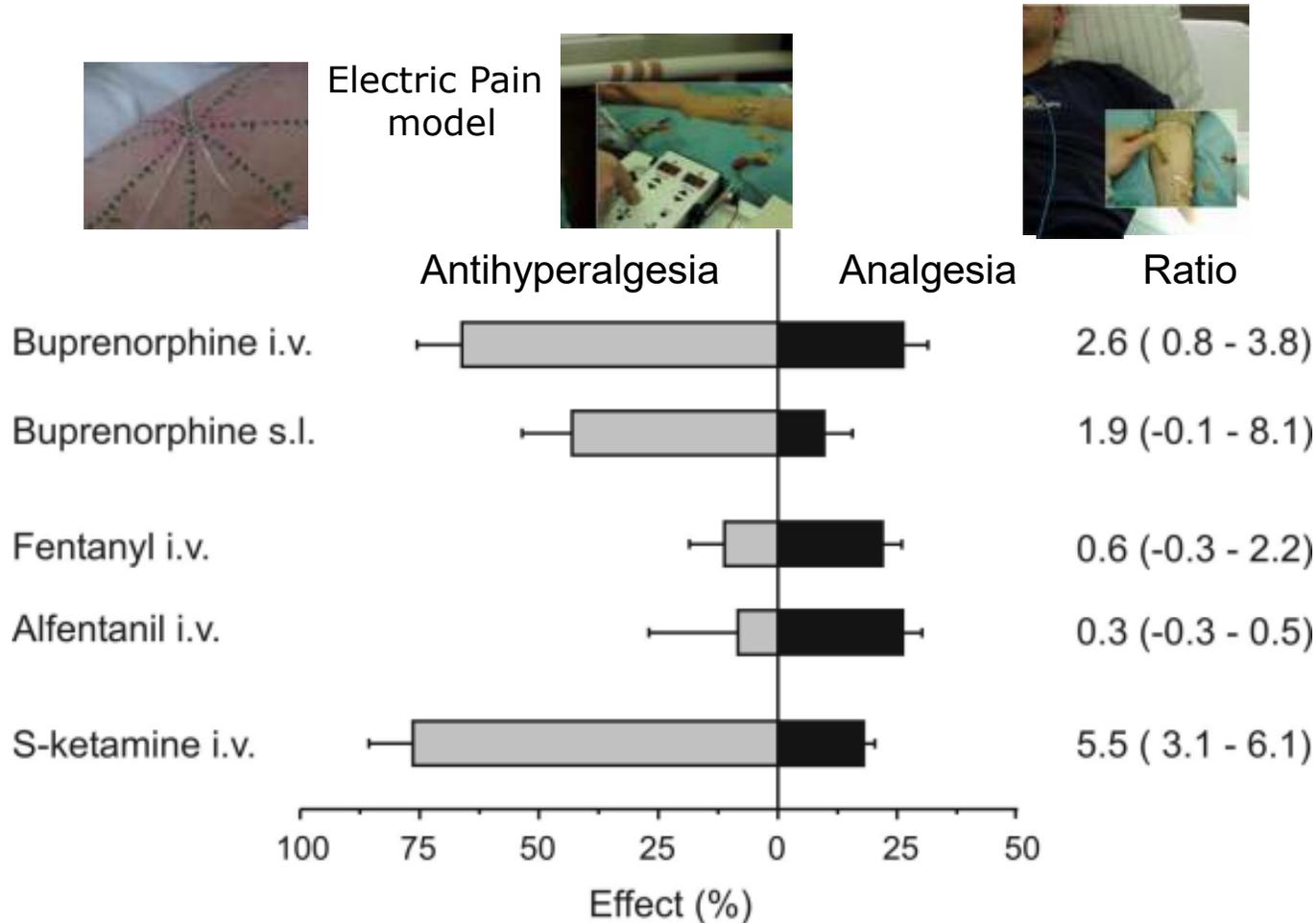
2 mg Naloxon



Atemdepression unter Bup durch Naloxon antagonisierbar

- **Untersucht wurde der Einfluß von Naloxon-
infusionen auf Buprenorphin-induzierte
Atemdepression**
- **Bei 4 Personen, denen 0.5 und 2.0 mg Naloxon
verabreicht wurde.**
- **Die unterbrochene Linie zeigt die Atmung vor Gabe
von Bup. Die durchgezogenen Linien geben die
Dauer der Infusion von Bup (2–62 min) und Naloxon
an (32–62 min).**

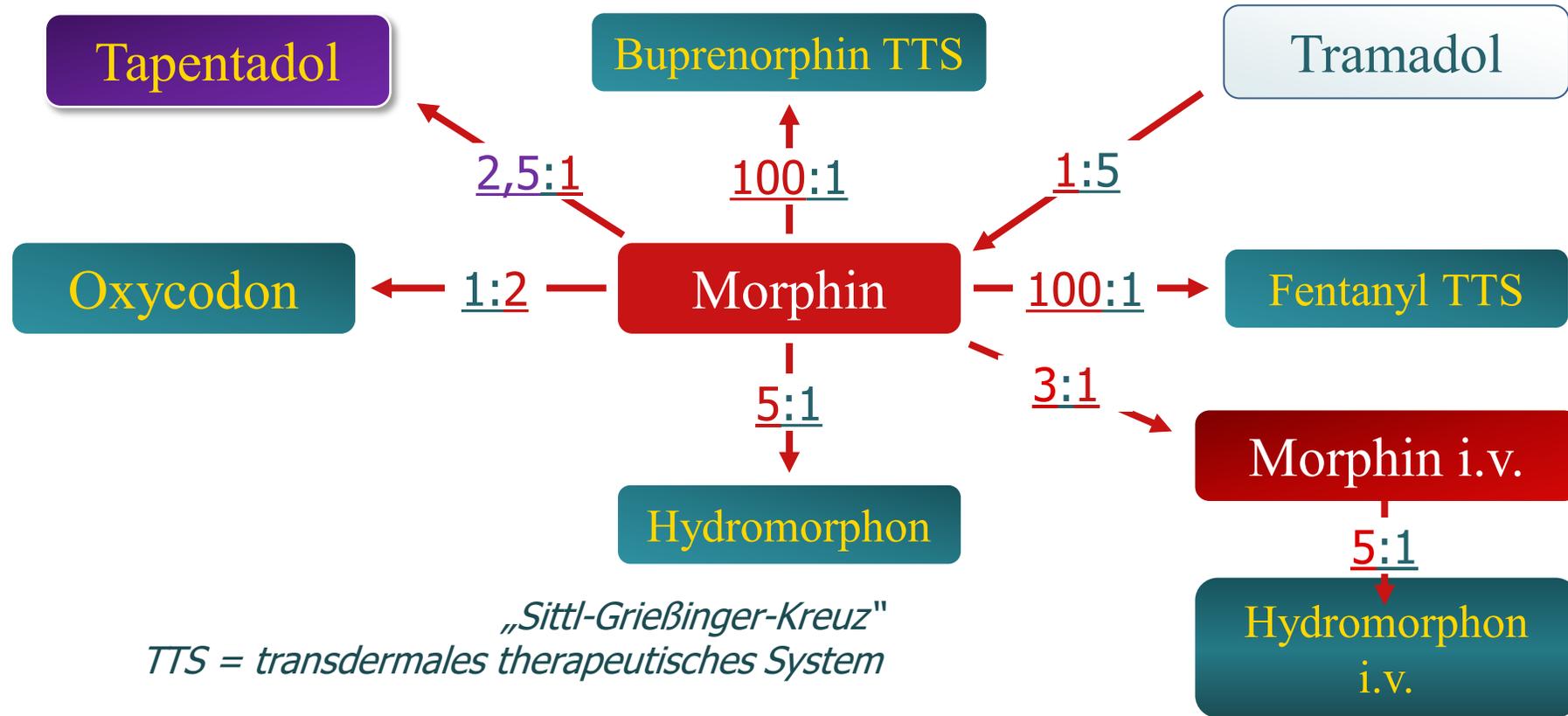
Analgetische und antihyperalgetische Effekte von Buprenorphin



FAZIT

- Buprenorphin ist ein **potentes Analgetikum** mit einem **begrenzten atemdepressiven Effekt**.
- Im Vergleich zu anderen wirkstarken Opioiden wie z. B. Fentanyl weist Buprenorphin eine **vorteilhafte respiratorische Pharmakodynamik** auf (begrenzter Einfluss auf die Atmung).
- Die **Antagonisierung der Beeinflussung von Buprenorphin auf die Atmung ist relativ einfach**, wenn eine ausreichende Menge an Naloxon (evtl. kontinuierlich) verabreicht wird.

Umrechnung zentral wirksamer Substanzen (oral,transdermal)



- ▶ > Dosisreduktion (30-50%) bei Umstellung wegen Nebenwirkungen
- ▶ > Hohe Ausgangsdosierung erfordert individuelle Titration

Medikamentöse Schmerztherapie

Opioide bei Leberinsuffizienz

- **orale Bioverfügbarkeit von Morphin erhöht**
- **HWZ von Tramadol verdoppelt**
- **Aktivierung von Prodrugs (Tilidin, Codein) vermindert**
- **Naloxonmetabolisierung erniedrigt**

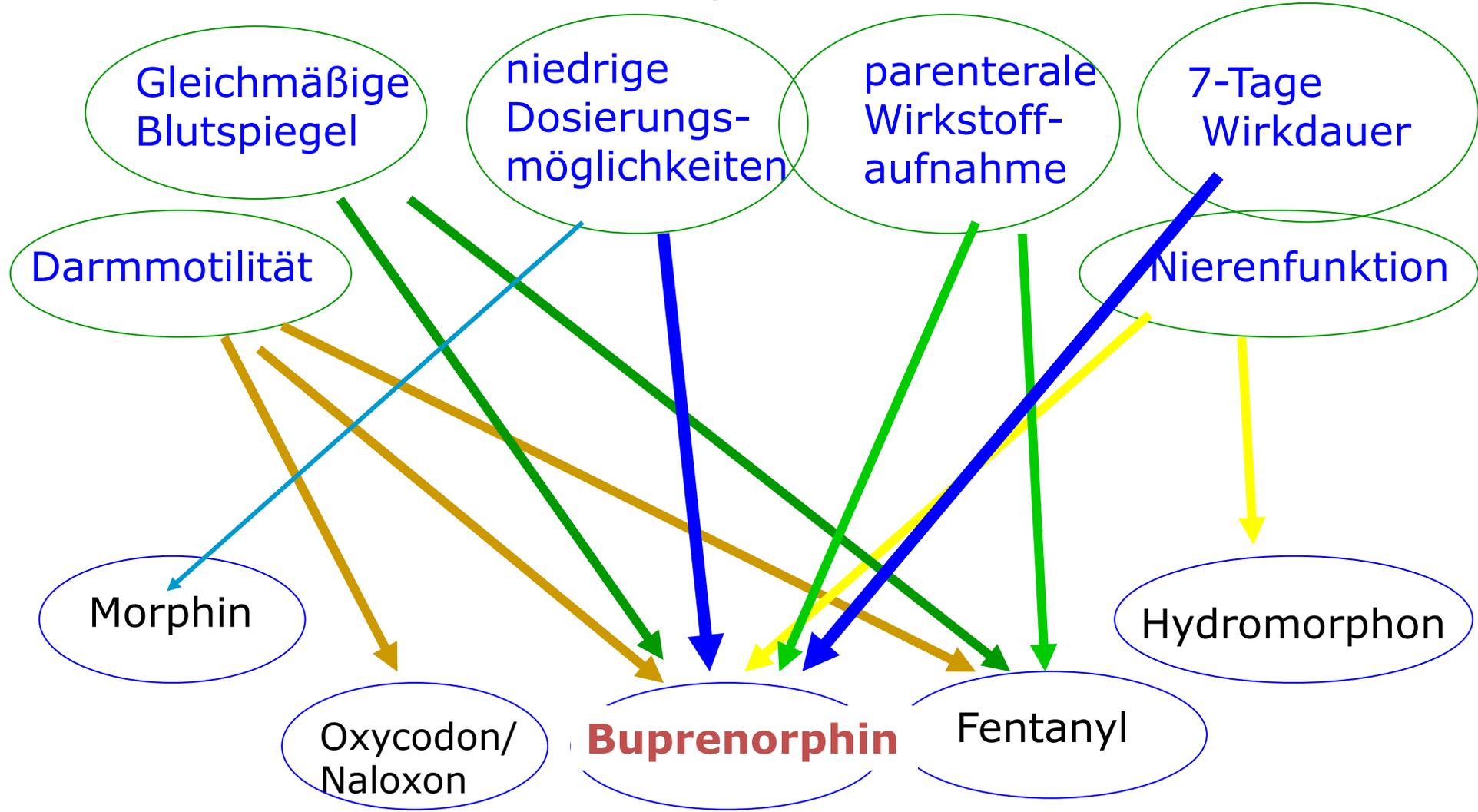
Opioide bei Niereninsuffizienz

- Kumulation aktiver Metabolite von Morphin (Morphin-6-Glucuronid) und Tramadol⁽¹⁾
- Verlängerte HWZ von Oxycodon, Tramadol⁽¹⁾
- Fentanyl-Akkumulation bei kontinuierlicher Gabe⁽²⁾
- Halbwertszeit von Buprenorphin unverändert⁽¹⁾



Buprenorphin, Hydromorphon keine Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion!

Auswahlkriterien für eine optimale Opioidtherapie beim chron. Schmerzpatienten



REPORT

A nontoxic pain killer designed by modeling of pathological receptor conformations

V. Spahn^{1,†}, G. Del Vecchio^{1,†}, D. Labuz¹, A. Rodriguez-Gaztelumendi¹, N. Massaly^{1,*}, J. Temp¹, V. Durmaz², P. Sabri², M. Reidelbach², H. Machelska¹, M. Weber^{2,‡}, C. Stein^{1,‡,§}



C. Stein, Berlin

NFEPP-A pain killer without side effects

Spahn *et al.* designed a **novel opioid receptor agonist** that, unlike clinically used opioids, **best activates the receptors** in such **acidified tissues**. In rat models of inflammatory pain, the new drug exerted **strong pain relief** essentially **without the side effects of standard opioids**.

Ein starkes Opioid welches nur
im entzündeten Gewebe wirkt

NFEPP: N-(3-fluoro-1-phenethylpiperidin-4-yl)-N-phenylpropionamide,

NFEPP mit einem Pk_a unter 6 liegt nur im sauren Gewebe in protonierter Form vor
Fluorierung führt zu elektrostatische Eigenschaften, die sich auf die Rezeptorenbindung auswirken

Tumorschmerztherapie mit Opioiden

Nebenwirkungen

Nebenwirkungen	Häufigkeit	Toleranz	1. Schritt	2. Schritt
Obstipation	Ca. 95 %	-	Laxantien	Wechsel des Applikationswegs
Übelkeit / Erbrechen	Ca. 30 %	+	Antiemetische Therapie	Opioidwechsel
Sedation	Ca. 20 %	+	Opioidwechsel	Rückenmarksnahe Applikation
Halluzinationen	Ca. 1 %	-	Opioidwechsel	Haloperidol
Juckreiz	Ca. 2 %	-	Opioidwechsel	Antihistaminika

Schmerz im Alter

Opioide

**Konsequenzen auf Grund pharmakokinetischer und pharmakodynamischer
Veränderungen im Alter**

- **Individuelle Dosistitration
(„start low, go slow“)**
- **engmaschige Therapiekontrolle**
- **Reduktion der Polymedikation**

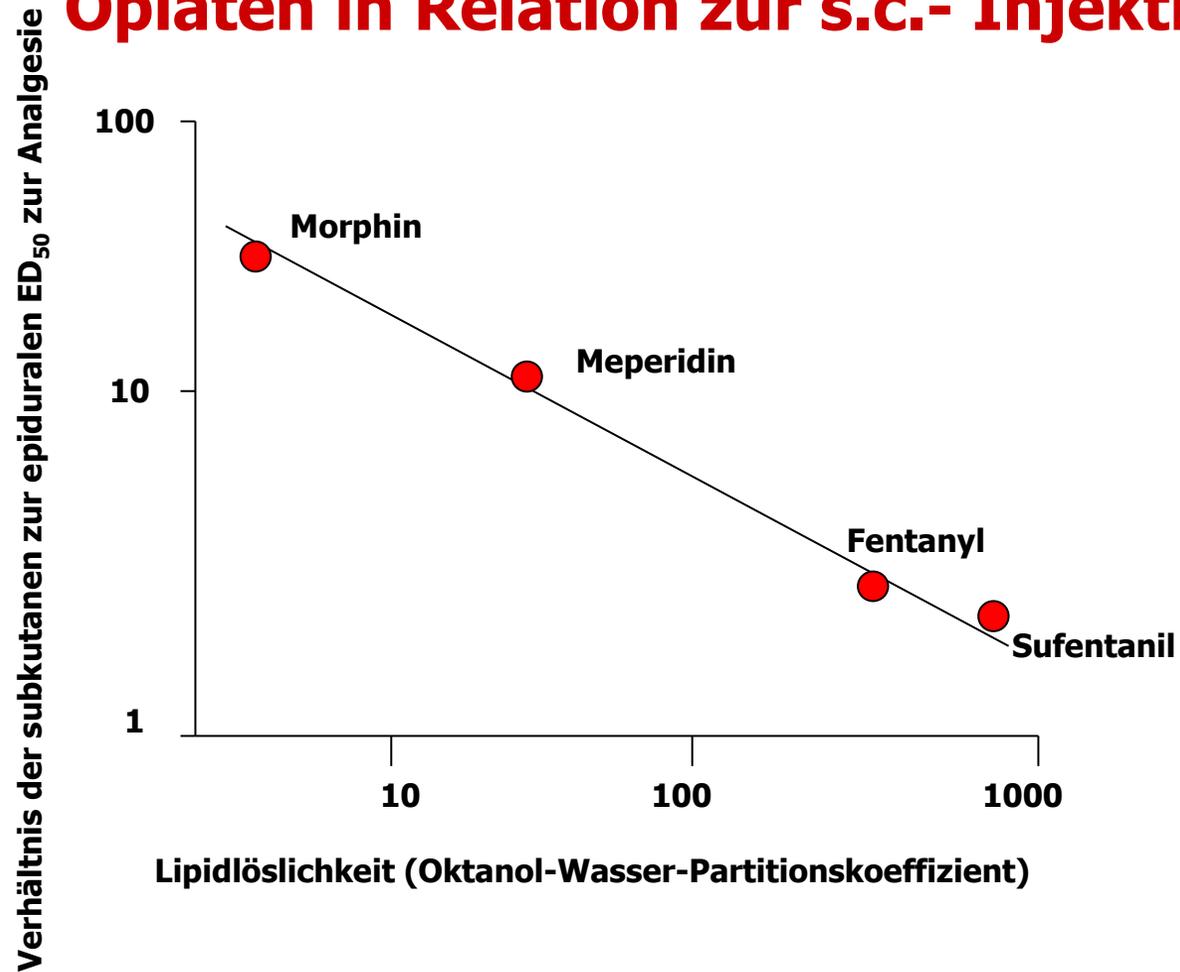
Opioide - Analgetische Potenzen im Vergleich

sehr stark	Sufentanil	1000
	Fentanyl	100-300
	Buprenorphin (Temgesic)	100 (10-50)
stark	Methadon	1,5
	Morphin	1
	Piritramid	0,7
	Hydromorphon	5
schwach	Pentazocin	0,3
	Codein	0,2
	Pethidin (Dolantin)	0,1
sehr schwach	Tramadol (Tramal)	0,05-0,07

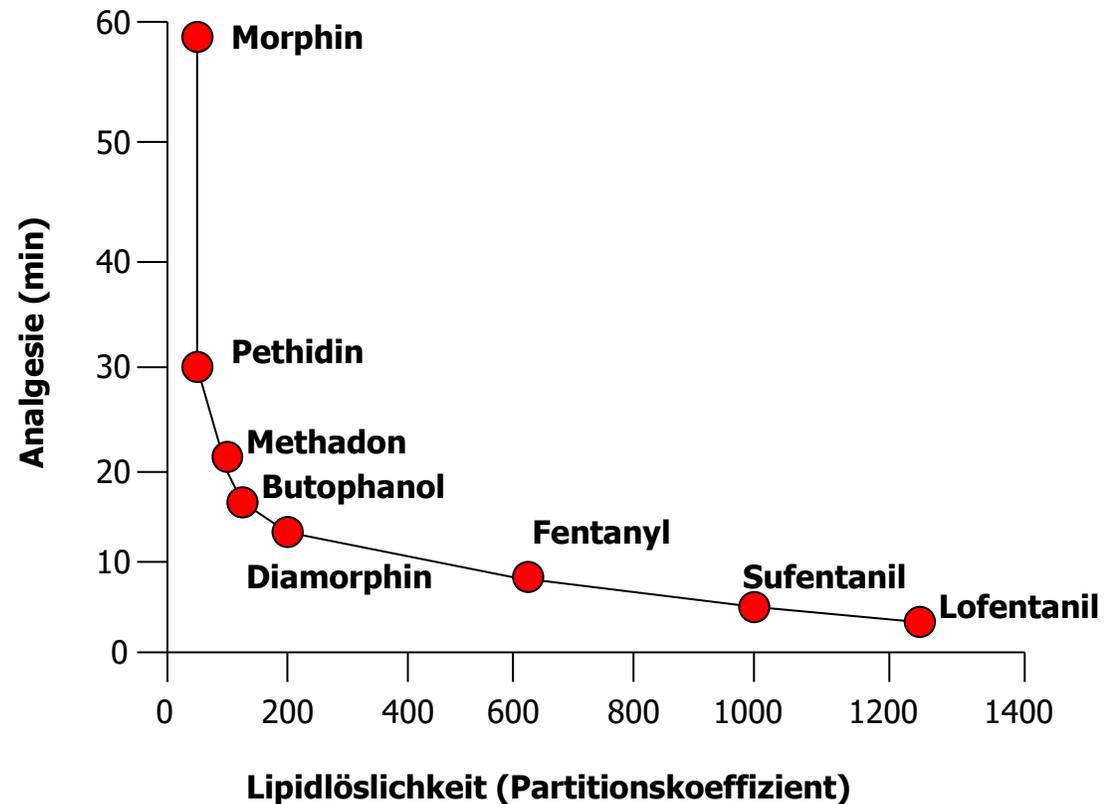
Pharmakokinetische und pharmakodynamische Vorgänge nach der rückenmarksnahen Opiatgabe

	Morphin	Fentanyl	Sufentanil
Lipidlöslichkeit	1,4	813	1778
pKa	7,9	8,4	8,0
Rezeptoraffinität	mittel	hoch	sehr hoch
Rezeptoreffektivität	mittel	hoch	sehr hoch
Dissoziation vom Rezeptor	langsam	rasch	mittel
Mittlere epidurale Dosis	3 mg	0,1 mg	30 µg
Dauer d. Analgesie	8 – 12 h	2 – 3 - 4 h	3 – 4 h

Epidurale Dosiseinsparung von Opiaten in Relation zur s.c.- Injektion



Unterschiedliche Wirkung von Morphin und anderer Opiate (epidural)



Maximum der analgetischen Wirkung nach der epiduralen Injektion von Opiaten mit unterschiedlicher Lipidlöslichkeit. Rawal 1990

Analgetische Potenz

Opiat	Potenzrelation (epidurale vs. subkutane Gabe)	Relative analgetische Potenz (epidurale PCA vs. Intravenöse PCA)	Wirkungsdauer (Stunden)
Morphin	10	9	8-12
Fentanyl	1-2	3	2-3 (4)
Sufentanil	1-1,5	1,3	3-4

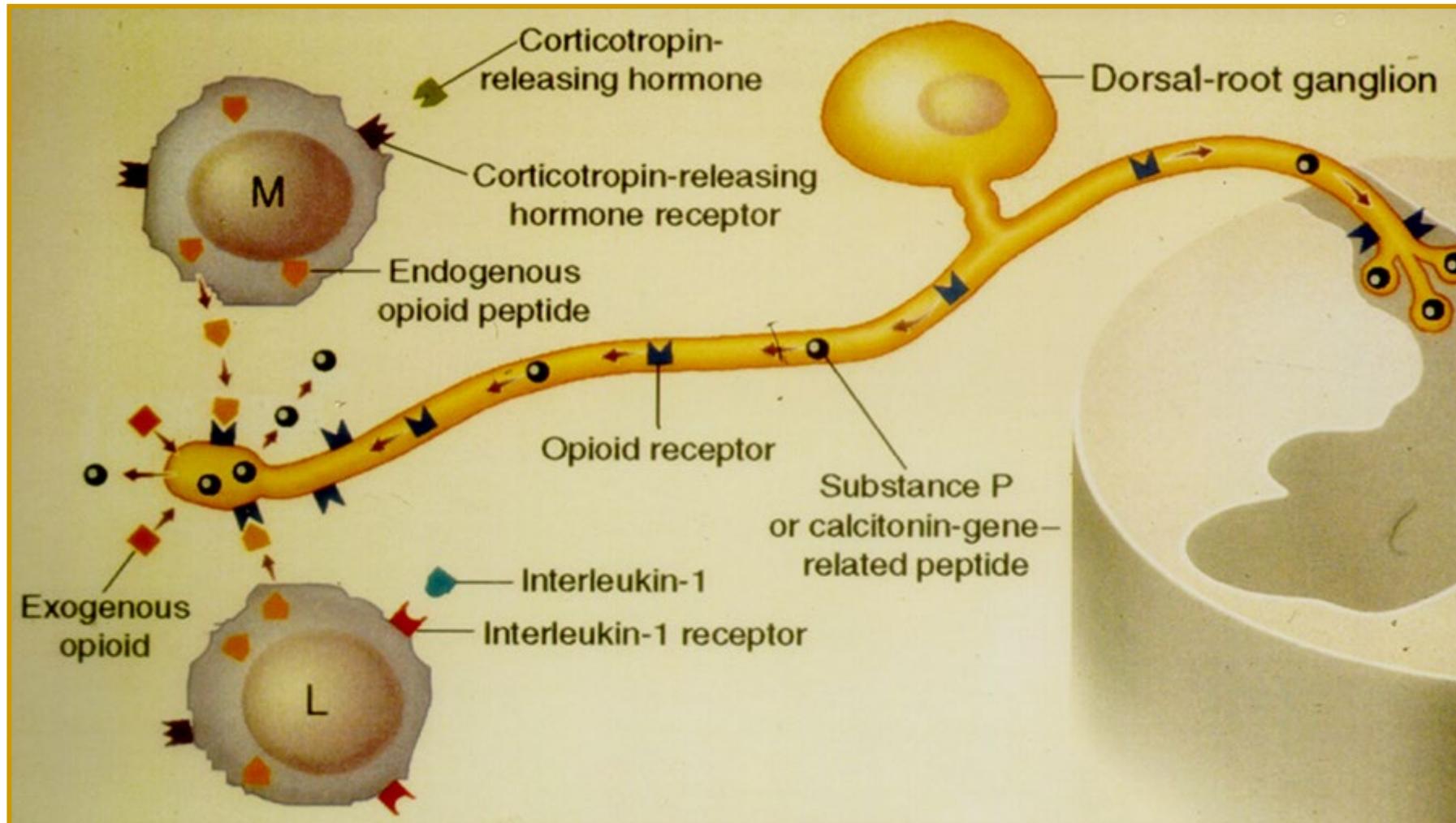
Vergleich äquianalgetische Dosierung (in mg) von Morphine, Fentanyl und Sufentanil

	systemisch	epidural	Intrathekal
Morphin Analgesiedauer (Stunden)	10 4 - 6	2 8 - 12	0,05 – 0,1 12 - 24
Fentanyl Analgesiedauer (Stunden)	0,1 1 - 2	0,05 – 0,1 2 – 3 (4)	0,01 – 0,025 2 – 3 (4)
Sufentanil Analgesiedauer (Stunden)	0,02 1 - 2	0,02 – 0,05 3 - 4	0,005 – 0,0075 3 - 4

Opioid Nebenwirkungen

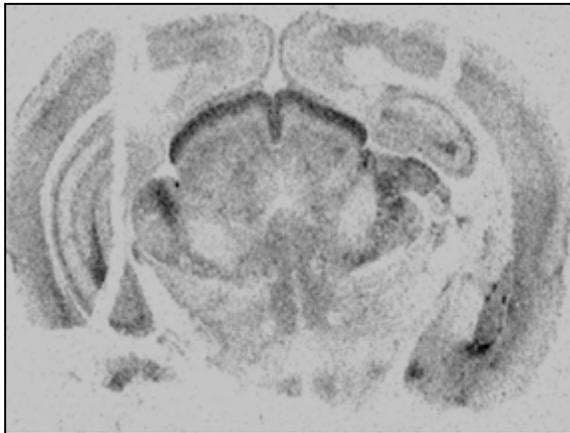
	Übelkeit, Erbrechen	Harnver- haltung	Haut- jucken	Sedierung	Atemdepression
Morphin	20 – 50 %	10 – 15 %	7 – 75 %	verzögert	0,2 – 0,4 % < 4 h p.i., aber auch 8 – 12 h p.i. möglich
Fentanyl	5 – 30 %	bis 5 %	10 – 35 %	frühzeitig	extrem selten < 4 h p.i., keine verzögerte Atemdepression nach > 4 h
Sufentanil	5 – 15 %	bis 5 %	30 – 55 %	frühzeitig	extrem selten < 4 h p.i., keine verzögerte Atemdepression nach > 4 h

Schmerzinhibition durch exogene und endogen freigesetzte Opiode

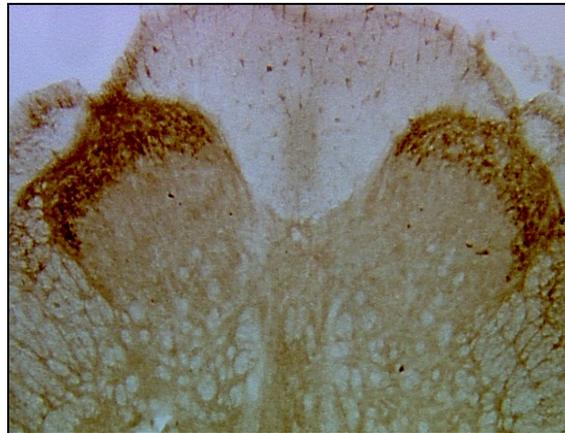


μ-Opioidrezeptor Gewebsverteilung

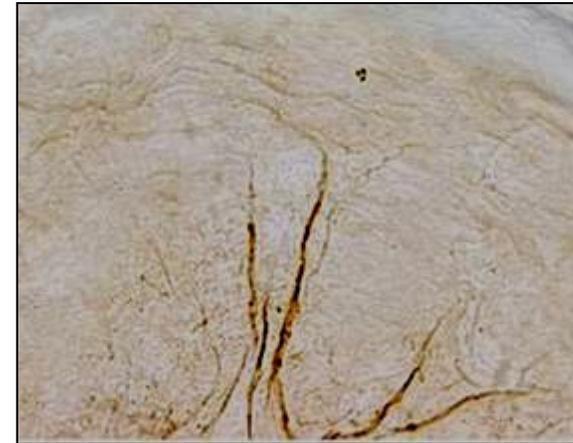
ZNS



Rückenmark



Peripheres Neuron



max. μOR
(fm • mg⁻¹)

max. μOR
(fm • mg⁻¹)

max. μOR
(fm • mg⁻¹)

Keine

Entzündung

578 ± 40

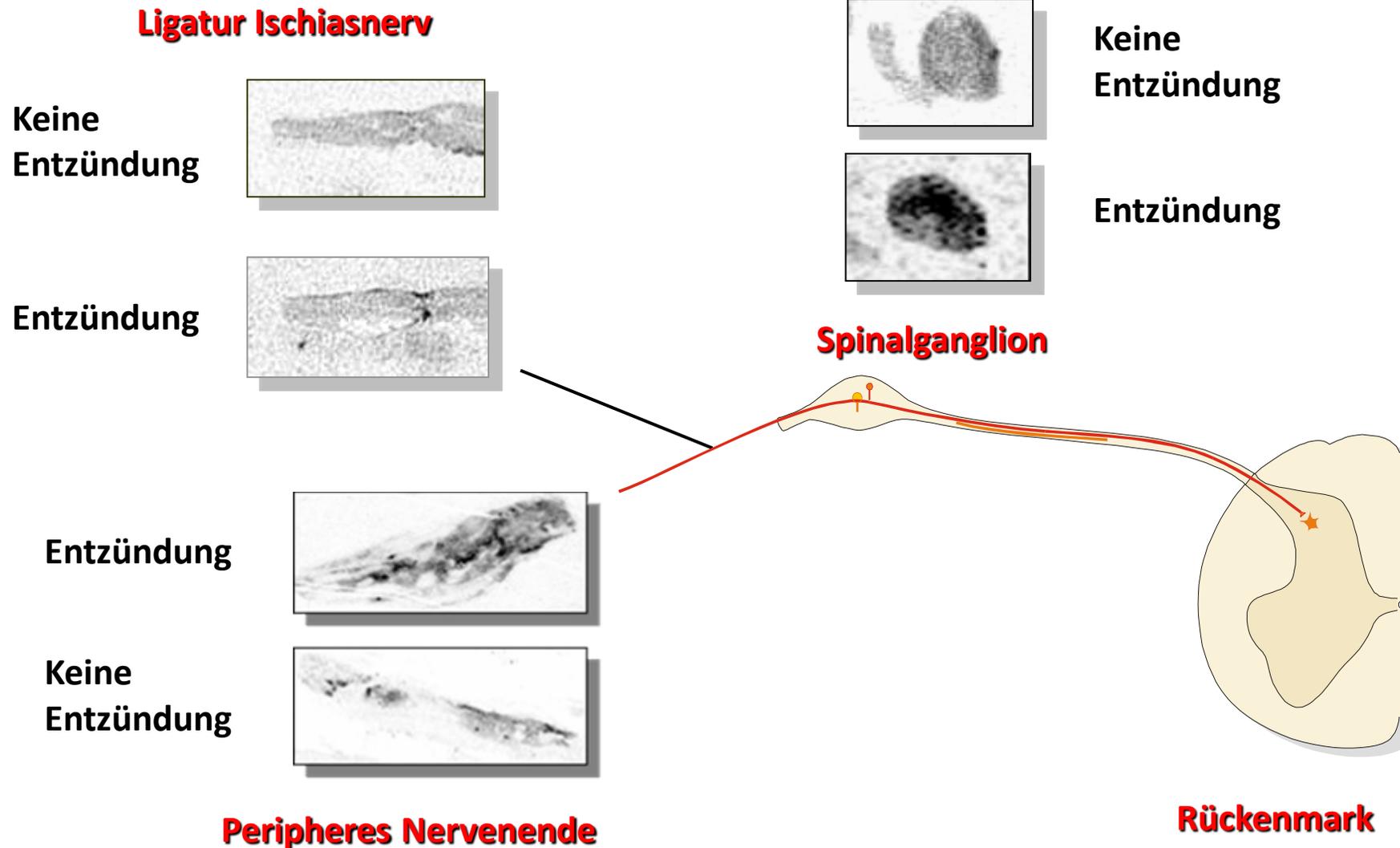
93 ± 15

25 ± 5

Entzündung 561 ± 25 97 ± 10

83 ± 5

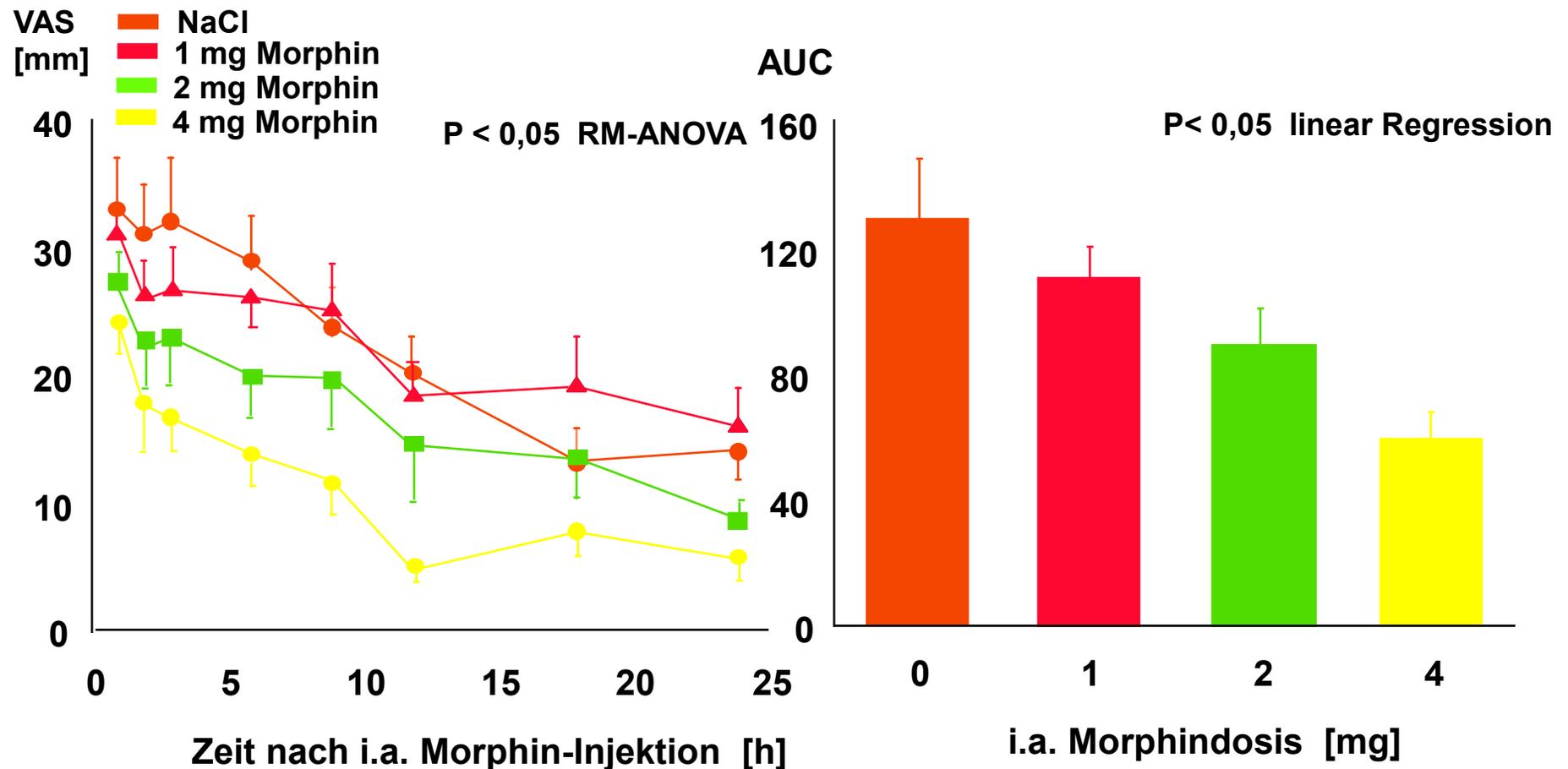
Vermehrte mOR-Bindungsstellen beim Entzündungsschmerz



Morphinwirkung verschiedene Mechanismen

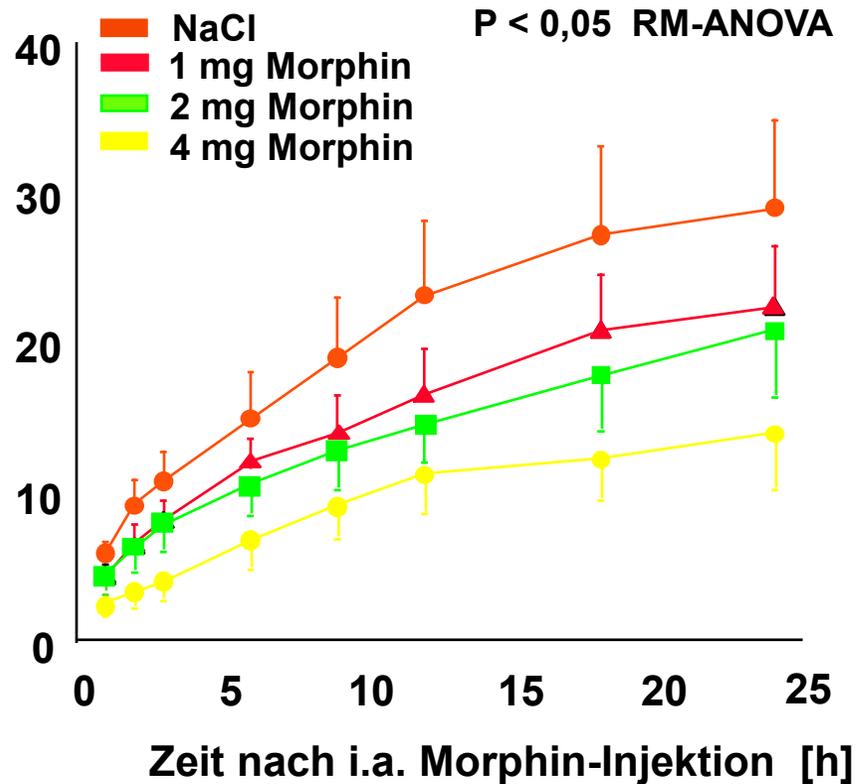
- **Erhöhung der Intrazellulären K^+ Konzentration und Abnahme der intrazellulären Ca^{++} Konzentration durch Deaktivierung der Ca – Kanäle \longrightarrow Hyperpolarisierung und Abnahme der Erregbarkeit in sensorischen Nervenendigungen**
- **Opioide inhibieren die Ca – abhängige Freisetzung von exzitatorischen proinflammatorischen Substanzen (Substanz P) in der Peripherie als auch zentral**
- **Opioide haben antiinflammatorische Wirkung durch die Beeinflussung von Leukozyten, Inhibition der Bradykininformation, Inhibition der Plasmaextravasation**

Intraartikuläres Morphin reduziert dosisabhängig die postoperative Schmerzintensität

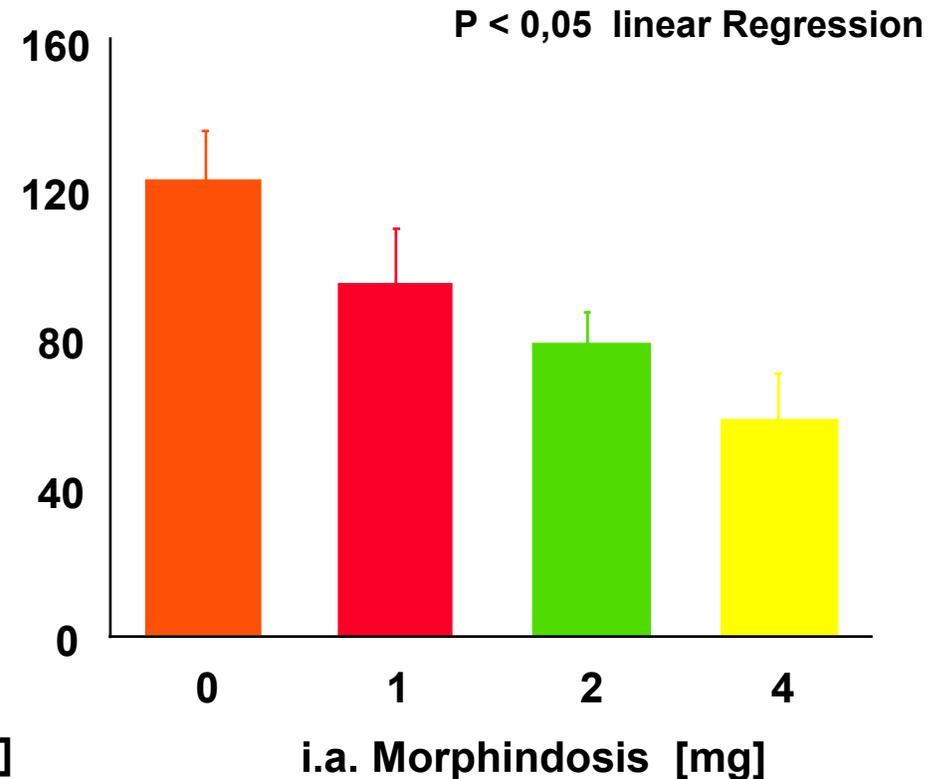


Intraartikuläres Morphin reduziert dosisabhängig den postoperativen Verbrauch von Piritramid (PCA)

Kumulative Dosis
von Piritramid [mg]

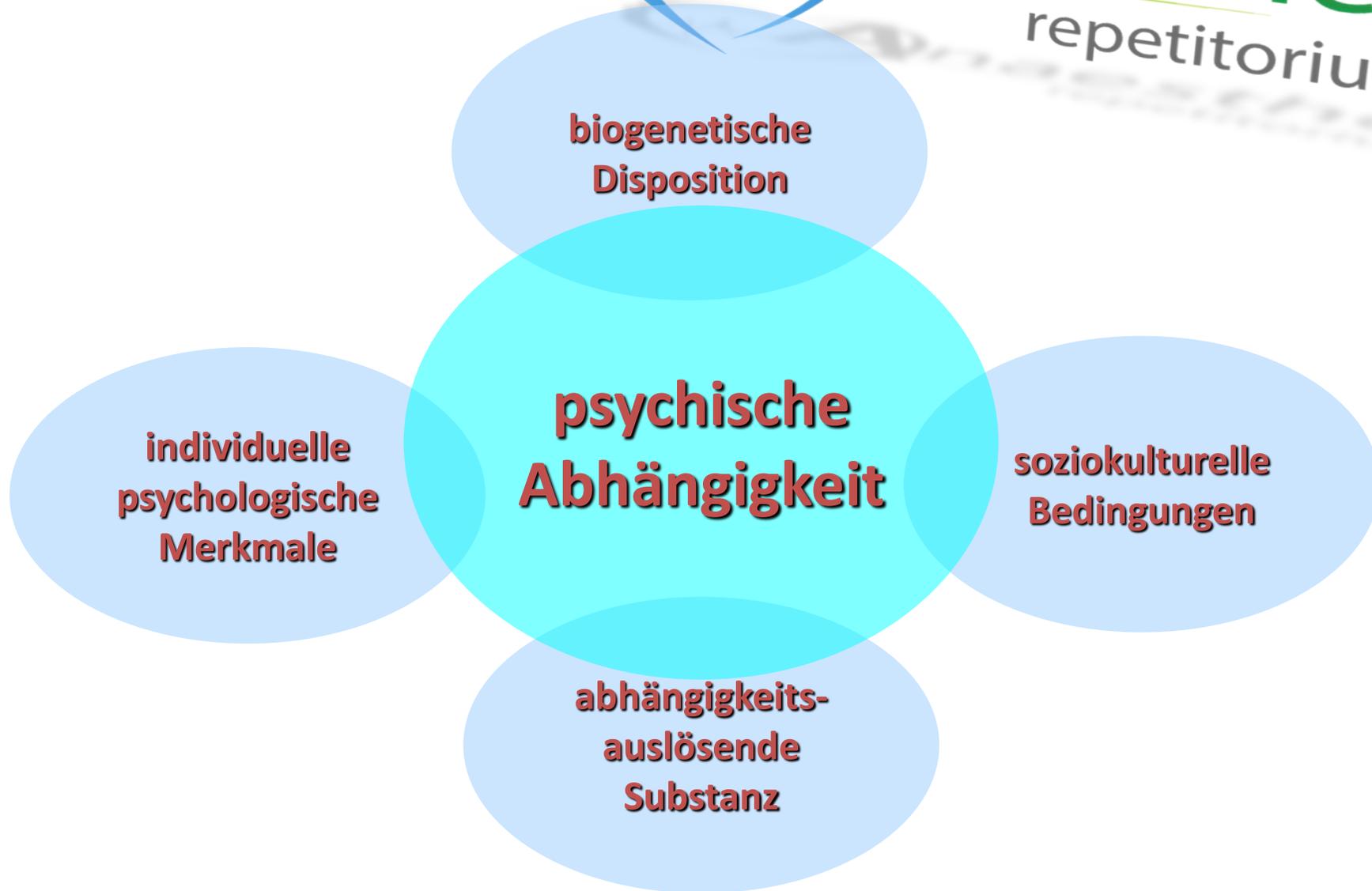


AUC



Postoperative Schmerztherapie nach Arthroskopie (Schulter, Knie)

- **4 -5 mg Morphin und LA**
 - ♦ **Bupivacain 10 – 20 ml 0,25 % oder**
 - ♦ **Ropivacain 10 – 20 ml 0,2 %**
- **gute Wirksamkeit**
- **klinisch keine Nebenwirkungen**
- **kostengünstig**



Definitionen

Toleranz: Abnahme der Wirksamkeit nach wiederholter Einnahme eines Medikamentes

Physische

Abhängigkeit: Auftreten von Entzugssymptomen bei plötzlichem Therapieabbruch oder Anwendung eines Rezeptorantagonisten

Sucht: verhaltenspsychologisches Syndrom, welches durch die zwanghafte, unkontrollierte Suche und Einnahme von Drogen charakterisiert ist

Inzidenz von Missbrauch und Abhängigkeit

Berechnungen von Fishbain et al. ergaben für die Inzidenz des Opioidmissbrauchs und der Abhängigkeit unter einer Langzeittherapie bei Patienten mit chronisch nichttumorbedingten Schmerz einen Wert von 3,27 %.

In einem 2010 publizierten Cochrane-Review wurde eine Inzidenz von 0,1 – 0,3 % angenommen.

Fishbain DA, Cole B, Lewis J et al (2008) What percentage of chronic nonmalignant pain patients exposed to chronic opioid analgesic therapy develop abuse/addiction and/or aberrant drug-related behaviors? A structured evidence-based review. Pain Med 9:444-459

Noble M, Treadwell JR, Tregear SJ et al (2010) Longterm opioid management for chronic noncancer pain. Cochrane Database Syst Rev:CD006605

Opioide

Indikation

Akutschmerz

Tumorschmerz

**Chronische
Nichttumorschmerzen**



**Herzlichen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit!**