

# ***Rationeller Umgang mit Opioiden inkl. Umgang bei Nebenwirkungen in der Praxis***

Andreas Sandner-Kiesling

# Conflict of Interest



Gebro Pharma

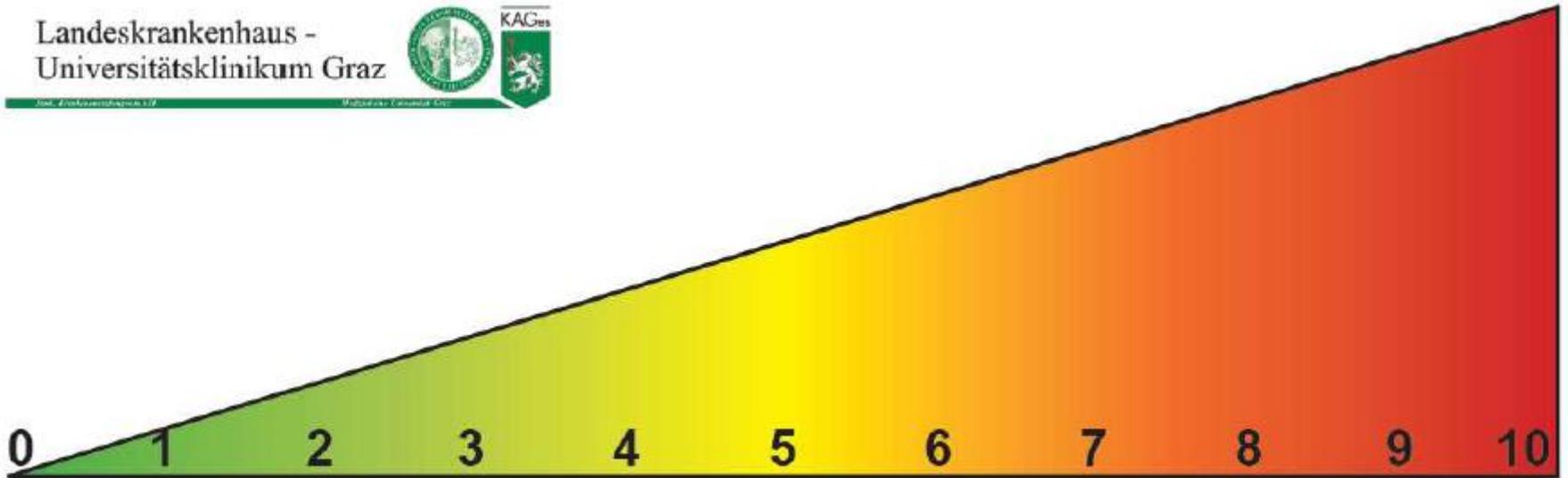
# Neue Mythen

- Jeder Schmerz ist kontrollierbar!
- Schmerzfreiheit allen Patienten!
- Abhängigkeit tritt nie auf!
- Opiate können beliebig hoch dosiert werden!

# Fall 1

- 81-jährige Frau, 165 cm, 87 kg
- Gonarthrose re.
  
- Erweiterte Anamnese:
  - KHK III, stabile Angina pectoris
  - Thrombo ASS 100 mg 0-1-0
  - Crea 1,7 mg/dl
  - AST 56, ALT 46





0



2



4



6



8



10

Faces Pain Scale - Revised. Hicks CL et al, Pain 2001; 93(2): 173-183. [www.painsourcebook.ca](http://www.painsourcebook.ca)

© 2001 International Association for the Study of Pain, reprinted with permission

# BESD Schmerzskala

## BEurteilung von Schmerzen bei Demenz

BESD

Landeskrankenhaus - Universitätsklinikum Graz



Stiermärkische Krankenhausbetriebsgesellschaft m.b.H.

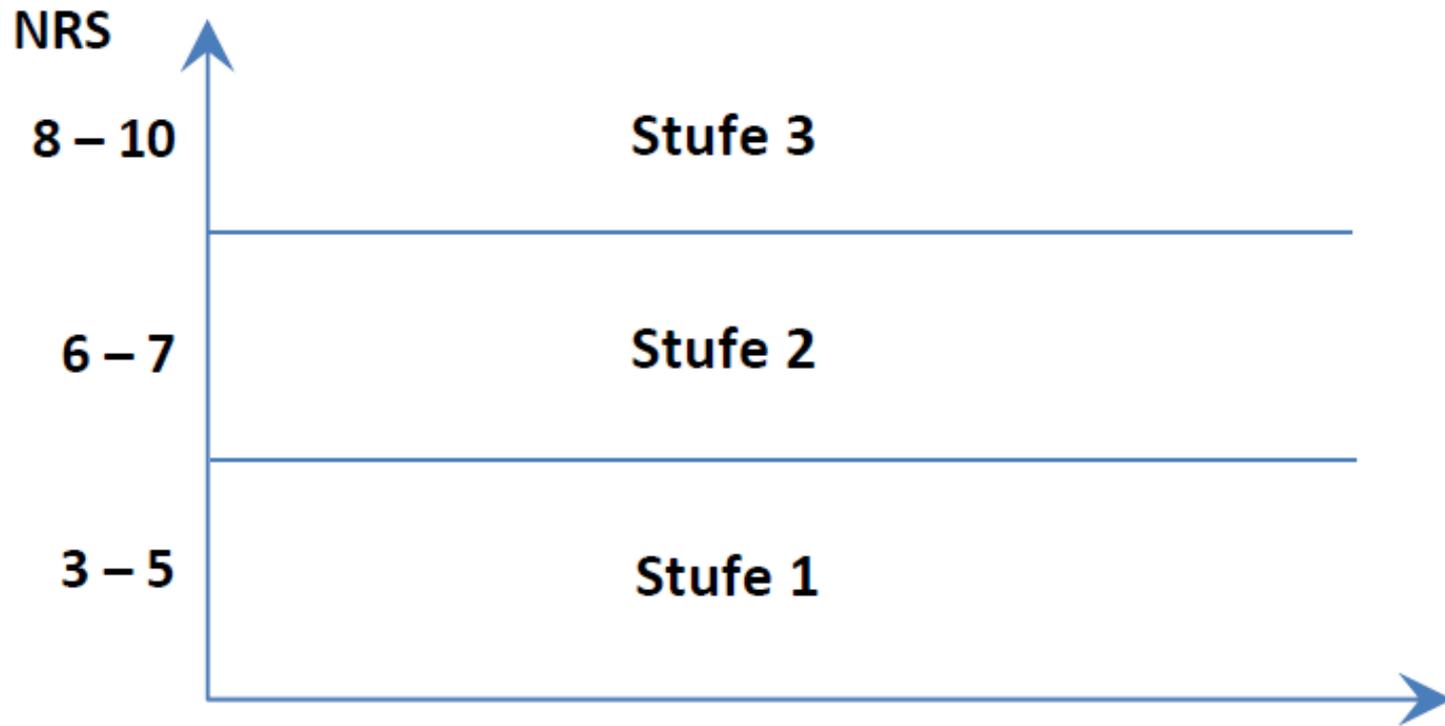
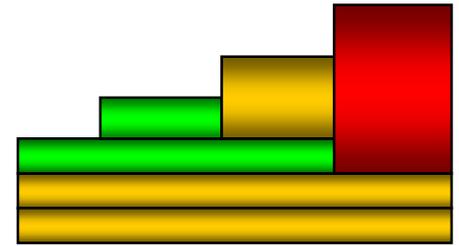
Medizinische Universität Graz

### Beurteilung von Schmerzen bei Demenz

	0	1	2	Score
Atmung unabhängig von Lautäußerung	normal	gelegentlich angestregtes Atmen, kurze Phasen von Hyperventilation	lautstark angestrengt atmen, lange Phasen von Hyperventilation, Cheyne-Stoke Atmung	
Negative Lautäußerung	keine	gelegentlich stöhnen oder ächzen, sich leise negativ oder missbilligend äußern	wiederholt beunruhigt rufen, laut stöhnen oder ächzen, weinen	
Gesichtsausdruck	lächelnd nichtssagend	traurig ,ängstlich, sorgenvoller Blick	grimassieren	
Körpersprache	entspannt	angespannt, nervös hin und her gehen, nesteln	starr, geballte Fäuste, angezogene Knie, sich entziehen oder wegstoßen, schlagen	
Trost	trösten nicht notwendig	ablenken oder beruhigen durch Stimme oder Berührung möglich	trösten, ablenken, beruhigen nicht möglich	
<b>TOTAL</b>				

Aus der S3-Leitlinie (AWMF 001-012, 12/2009), S.11.

# „Stufenschema“



→ **Merksatz daher:**

„Starke Schmerzmittel bei starken Schmerzen, schwache Schmerzmittel bei schwachen Schmerzen“

# Geschätzte analgetische Stärke der einzelnen Medikamentengruppen

<b>Analgetikum</b>	<b>Vermutliche NRS-Reduktion</b>
Paracetamol	-1
NSAR	-1 bis -2
Novalgin	-2
Neo Dolpasse	-2 bis -3
Tramadol	-2 bis -3
Opioide	Dosisabhängig (wenn opioid-sensibler Schmerz)

# Grundregel der Opioidtherapie

- Start low,  
go slow!

# Startdosen bei retardierten Opioiden

Opioid	Fragile PatientInnen	Robuste PatientInnen
Morphin	2 x 10 mg ret.	2 x 30 mg ret.
Hydromorphon	2 x 2 mg ret.	2 x 4 mg ret.
Fentanyl	12µg/h	12µg/h
Oxycodon	2 x 5 mg ret.	2 x 10 mg ret.
Tramadol	2 x 50 mg ret.	2 x 50 mg ret.
Buprenorphin	8,75µg/h (= ¼ TTS 35µg/h)	17,5µg/h (= ½ TTS 35µg/h)

**Tramadol 50 mg ret = Contramal® oder Tramundal® 100mg ret. ½ Tbl !!**

# Bedarfsmedikation

- Definition:
  - Einsatz bei kurzfristigen Schmerzepisoden (getriggerte oder ungetriggerte)
  - Nicht vorhersehbare (ungetriggerte) Episoden = Durchbruchschmerz
  - Verordnung mittels „maximal ...“ oder „bis zu ...“ (z.B. 3x1 täglich)
  - Soll nur in Ausnahmefällen verordnet werden (v.a. beim Nicht-Tumorschmerz)
- Voraussetzung:
  - Ausreichende Basismedikation!
  - hohes (komplexes) Therapieverständnis beim Patienten
  - Wirkeintritt < 30 min, Wirkdauer < 4 Stunden

# Wirkzeiten

Opioid	unretardiert	retardiert
Morphin	4 h	12 h (24 h)
Hydromorphon	3 – 4 h	8 (-12) h
Fentanyl	35 min	48 – 72 h
Oxycodon	2 – 3 h	12 h
Tramadol	4 h	12 h (24 h)
Buprenorphin	8 h	72 – 96 h

**z.B. Tramadol 3 x 20 Tropfen → = max. 3 x 4 Stunden Wirkung!!**

# Bedarfsmedikation

- Bedarfsmedikation:
  - Hydromorphon
  - Morphin
  - Oxycodon
  - (Tramadol)
  
- Durchbruchschmerzen bei TumorpatientInnen (und nur dafür!!):
  - Fentanyl
    - CAVE hohes Suchtpotential, hohe Toleranzentwicklung!!

# Bedarfsmedikation

- Formel:
  - Einzeldosis beim Tumorschmerz →  $1/6$  der Tagesdosis
  - Einzeldosis beim Nicht-Tumorschmerz →  $1/10$  der Tagesdosis
- Alternative zum Opioid
  - Metamizol (äquipotent zu Tramadol)

# Fall 1

- 81-jährige Frau, 165 cm, 87 kg
- Gonarthrose re.



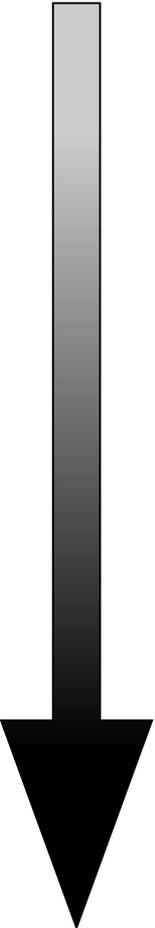
- **Erweiterte Anamnese:**

- KHK III, stabile Angina pectoris
- Thrombo ASS 100 mg 0-1-0
- Crea 1,7 mg/dl
- AST 56, ALT 46

- **Therapievorschlag:**

- Metamizol 4 x 30 gtt
- TENS
- Tramadol 2 x 100 mg ret.

# Antiemese



## 1. Dopamin-Antagonisten:

- Metoclopramid
- Haloperidol

## 2. Histamin-Antagonisten

## 3. Serotonin-Antagonisten

## 4. Dexamethason

## 5. Substanz P- Antagonist:

- Aprepitant

## 6. Benzodiazepin

# Fall 1

- 81-jährige Frau, 165 cm, 87 kg
- Gonarthrose re.
- Wiedervorstellung 4 Tage später:  
Abbruch der Medikamenteneinnahme wegen
  - Fieber
  - Bewusstseinsstörung
  - Vegetative Instabilität
- Was war passiert ?



# Serotoninergeres Syndrom

- 81-jährige Frau, 165 cm, 87 kg
- Gonarthrose re.
- Begleitmedikation:
  - Citalopram 20 mg 1-0-0
  - Metoprolol 47,5 mg 1-0-0

# Serotoninergeres Syndrom

## Serotonin - Wirkung im Körper

### ➤ Zentral

- Moduliert Aufmerksamkeit
- Moduliert Thermoregulation
- Moduliert allgemeines Verhalten

### ➤ Peripher

- Fördert gastrointestinale Motilität
- Kontraktion der glatten Muskulatur (Blutgefäße, Uterus, Bronchien)

# Serotoninergeres Syndrom = neuro-exzitatorische Trias

- Kognitive Veränderungen
  - Erregung / Ängste
  - Halluzinationen
  - Koma
- Neuromuskuläre Störungen
  - Gesteigerte Reflexe
  - Rigidität
  - Koordinationsstörungen
- Störungen im vegetativen Nervensystem
  - Tachykardie, labiler Hochdruck
  - Hyperthermie
  - Diarrhö
  - Übelkeit / Erbrechen

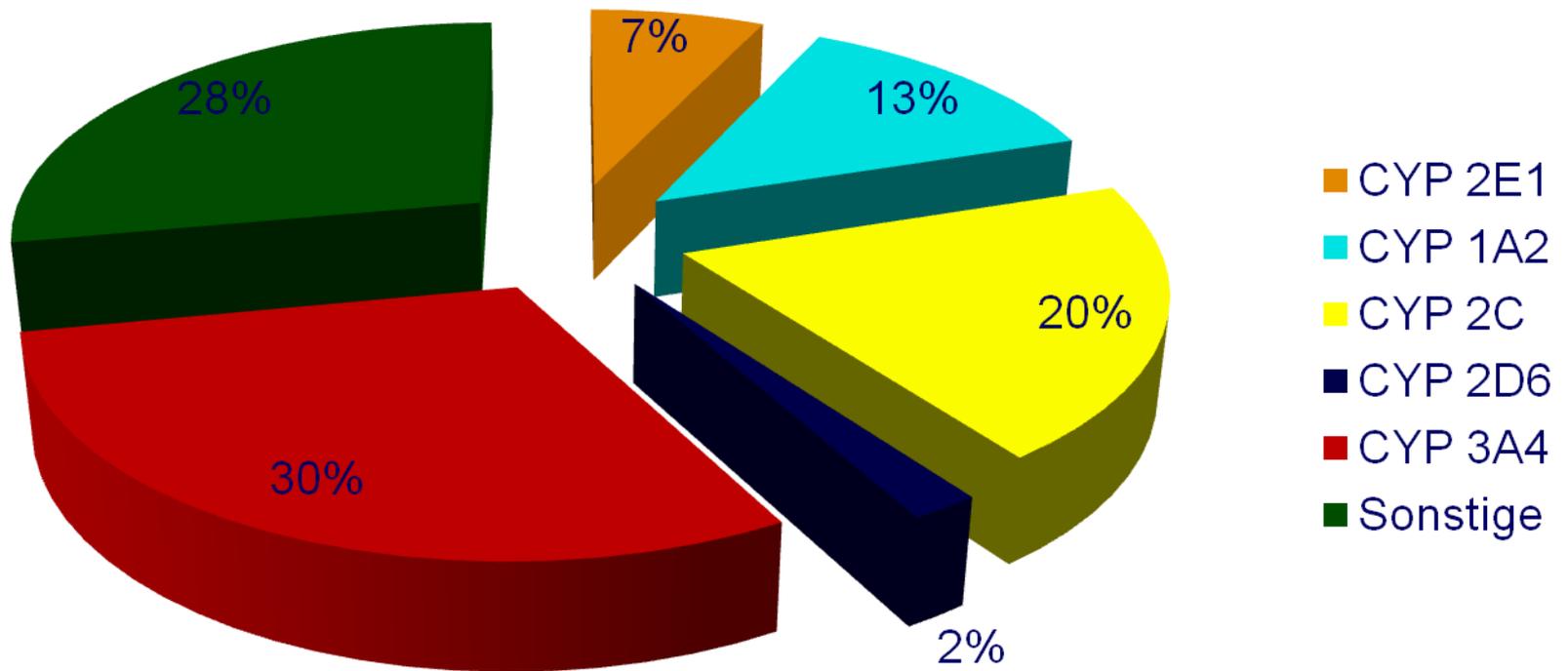
# Serotoninergeres Syndrom

## Ursachen

- Dosissteigerung?
- Kombination serotoninerger Medikamente?
- Abbauehemmung im synaptischen Spalt?
- CYP 2D6-Competition ?
- Poor CYP 2D6-Metabolizer?

# Isoenzyme der Leber

## Cytochrom P450



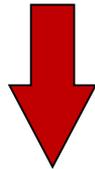
# Tramadol

Tramadol



CYP 2D6

(O-Desmethylierung)



O-Desmethyl-Tramadol  
(analgetischer M1-Metabolit)

CYP 3A4

(N-Demethylierung)



Nor-Tramadol  
(analgetisch inaktiv)

	Substrat		Induktor	Inhibitor
	Opioide	Tramadol Codein Dextrometorphan		Cimetidin
	Beta-Blocker	Carvedilol Metoprolol Timolol		
	Antiarrhythmika	Propafenon Flecainid Mexiletin Ajmalin		Antiarrhythmika (Amiodaron, Chinidin)
<b>CYP 2D6</b>	TCA	Amitriptylin Clomipramin Imipramin Desipramin	Schwangerschaft	
	SSRI	Fluvoxamin Fluoxetin Paroxetin Citalopram		SSRI (Fluoxetin, Paroxetin)
	Neuroleptika	Haloperidol Droperidol Risperidon Thioridazin		Methadon
	5-HT3-Antagonisten	Ondansetron Tropisetron		

# Serotoninergeres Syndrom

## Ursachen

- Dosissteigerung?
- Kombination serotoninerger Medikamente?
- Abbauehemmung im synaptischen Spalt?
- CYP 2D6-Competition ?
- Poor CYP 2D6-Metabolizer?

## CAVE

- Opioide
  - Tramadol, Methadon, Pethidin, Fentanyl
- SSRI
- SNRI
- TCA
- MAO-Hemmer
- Triptane
- Antikonvulsiva
  - Valproinsäure
- Antiemetika
  - Ondansetron, etc.
- Anti-Parkinson-Mittel
  - Rotigin

# Fall 1

- 81-jährige Frau, 165 cm, 87 kg
- Gonarthrose re.
- Begleitmedikation:
  - Citalopram 20 mg 1-0-0
  - Metoprolol 47,5 mg 1-0-0
- Therapievorschlag:
  - Tramadol → z.B. Hydromorphon oder Buprenorphin !



# Buprenorphin

- Hochpotentes Opioid
- halbsynthetisches Thebainderivat
- **$\mu$ -Agonist und  $\kappa$ -Antagonist**
- Proteinbindung: 96%
- Bindet langsam an den Rezeptor
- Hohe Rezeptoraffinität
- Bioverfügbarkeit 50 - 55 %
- Elimination:  $\frac{2}{3}$  biliär,  $\frac{1}{3}$  renal
- Cyp 3A4 - Metaboliten ohne Akkumulationsgefahr:  
→ Norbuprenorphin, Buprenorphin-3-Glukuronid
- Lange Wirkdauer: 6-8 Stunden
- Langsame Anschlagzeit: ca. 45 – 60 Minuten

# Buprenorphin

- Antineuropathisch, antihyperalgetisch
- Geeignet zur Behandlung von Mischschmerz
- Effektiv bei Krebschmerz
- Kombinierbar mit anderen Opioiden
- Weniger Verstopfung als andere Opioide, geringer Spasmus am Sphinkter Oddi
- Geringere kognitive Beeinträchtigung als andere Opioide
- Keine negative Beeinflussung der hypophyso-pituitär-adrenalen Achse, kein Hypogonadismus
- Keine signifikante Verlängerung des QTc Intervalls (CAVE Methadon!)
- Einsetzbar bei Nierenversagen oder DialysepatientInnen
- Geringere Entzugssyndrome, geringere Abhängigkeit, geringere Toleranz
- Gut zur Behandlung geriatrischer Patienten geeignet

# Buprenorphin – ein simpler partieller Agonist?

- Agonist am  $\mu$ -Opioid-Rezeptor
  - Analgesie ohne Ceiling Effekt im klinisch relevanten Bereich
  - Ceiling Effekt für Atemdepression
- Antagonist am  $\kappa$ -Opioid-Rezeptor
  - Keine euphorisierende Wirkung
  - Reduzierte sedierende Wirkung
  - Erhöhte Anzahl an Oberflächenrezeptoren  
geringere Toleranzentwicklung !
  - Antihyperalgetisch
- Antagonist am Natriumkanal
  - antineuropathisch

# Atemdepression - Immunsuppression

Atemdepression<sup>1</sup>

Immunsuppression<sup>2</sup>

	Atemdepression <sup>1</sup>	Immunsuppression <sup>2</sup>
Buprenorphin		
Fentanyl	×	×
Hydromorphon	×	
Methadone	×	×
Morphin	×	×
Oxycodon	×	

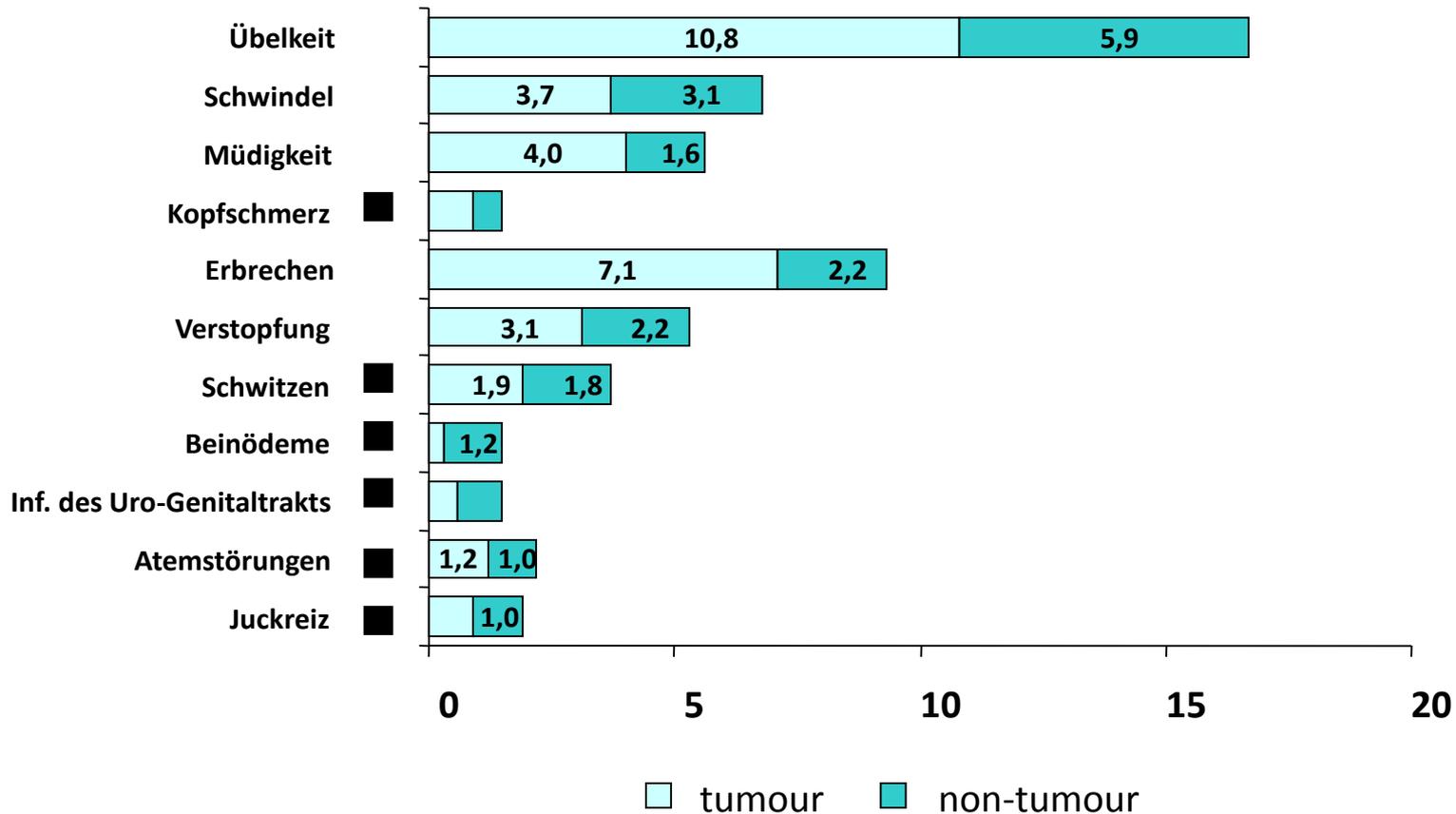
<sup>1</sup> Dahan *et al* (2005) Brit J Anaesth 94:825-34

<sup>2</sup> Sacerdote (2006) Palliat Med 20: Suppl. 1, s9-15

# Systemic events (Buprenorphin)

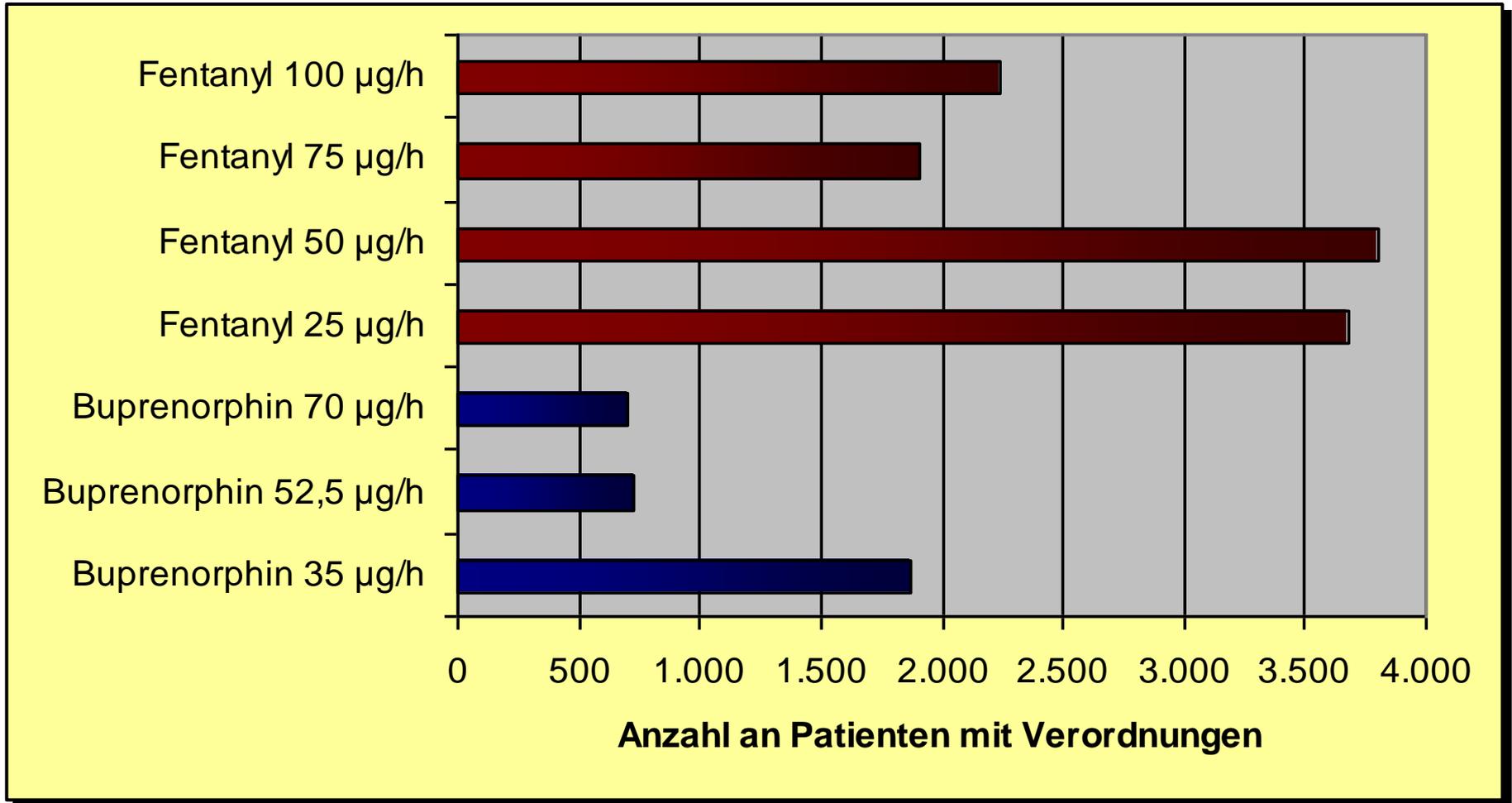
(Transtec<sup>®</sup>)

(Transtec active, n=323)



■ Selten auftretende und schwach ausgeprägte opioidtypische Nebenwirkungen

## Patienten mit mind. 2 TTS-Verordnungen



# Äquipotenzen

Morphin-Äquipotenz für Fentanyl:

- 1: 100

Korrigierte Morphin-Äquipotenz für Buprenorphin:

- 1: 110 – 1: 115

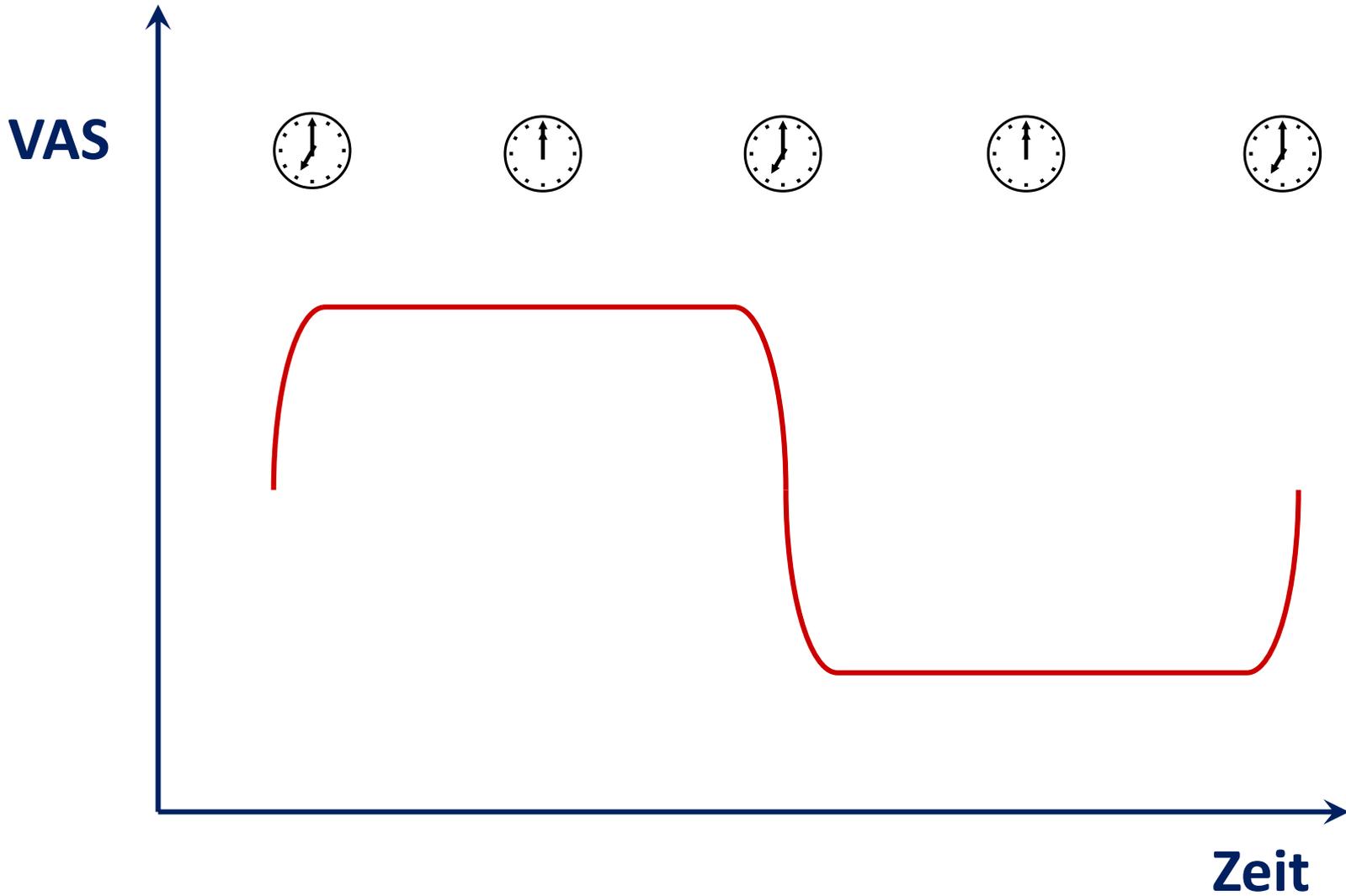
# Transdermale Systeme

## Vorteile

- Kein first-pass Effekt
- Stabile Wirkstoffkonzentrationen bei langen Dosierungsintervallen
- Problemlose Handhabung
- Hohe Patientenakzeptanz



# Tagesrhythmik



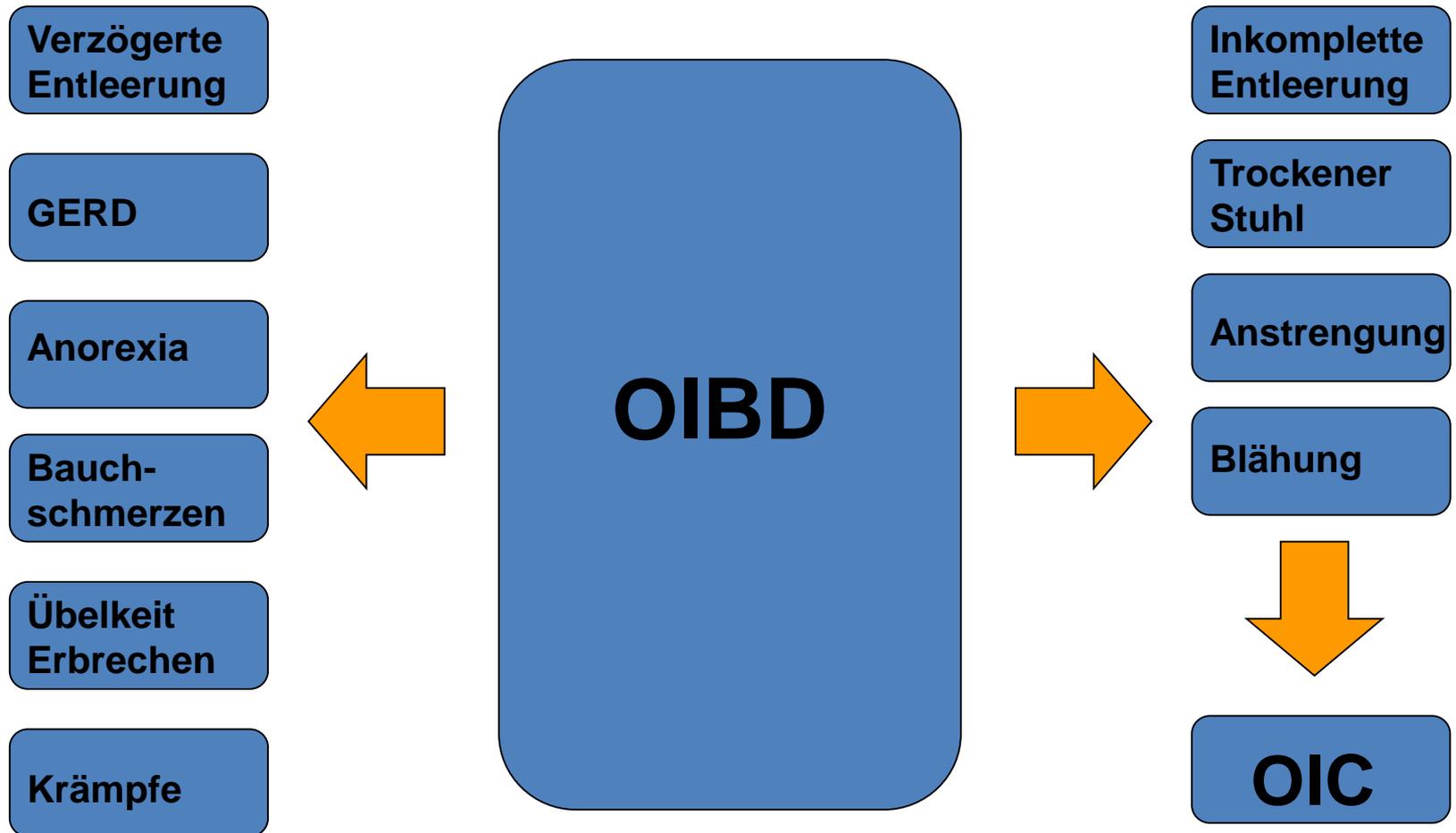
# Transdermale Systeme

## Nachteile

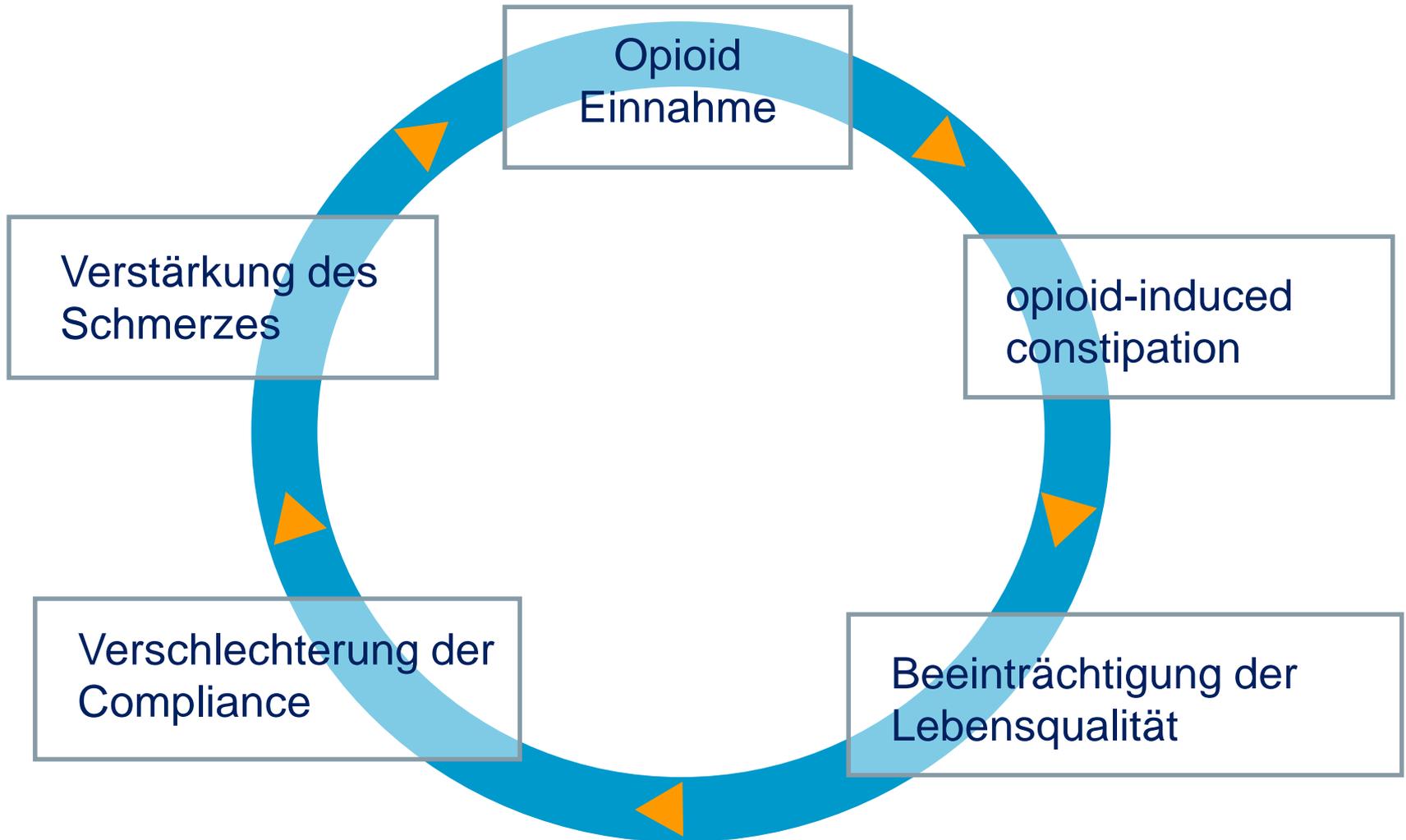
- Relative Trägheit des Systems mit langsamer An- und Abflutung
- Berücksichtigt nicht die Schmerz-Tageschwankungen
- Mögliche Hautirritationen durch den Klebstoff
- Theoretisch limitierte Maximaldosis durch begrenzte Hautoberfläche
- **Temperaturabhängige transdermale Diffusion**
- Idente NW-Rate wie orale Opioide!



# OIBD - Symptomatologie



# Von der Schmerzlinderung zur OIBD: ein unwillkommener Kreislauf



# Prävalenz - OIBD

- Opioid-induced enteric dysfunction  
Synonyma: opioid-induced bowel dysfunction (OIBD)  
opioid-induced constipation
- In bis zu 95% aller Tumorschmerzpatienten, die mit Opioiden behandelt werden
- In 40–45% aller nichttumorbedingten Schmerzpatienten, die mit Opioiden behandelt werden

1. Liu M, Wittbrodt E. J Pain Symptom Manage 2002; 23: 48–53
2. Panchal SJ, Müller-Schwefe P, Wurzelmann JI. Int J Clin Pract 2007;61:1181-87.
3. Kalso E, Edwards JE, Moore RA et al. Pain 2004;112:372-80.
4. Pappagallo M. Am J Surg 2001; 182 (Suppl): 11S–18SMoulin et al. (1996): 41% of patients with non-cancer pain treated with morphine
5. Mancini I, Bruera E. Support Care Cancer 1998; 6: 356–64
6. Überall M, Müller-Schwefe G. Eur J Pain 2006;10(Suppl 1):S172 [Abstract]
7. Überall M, Müller-Schwefe G. Manuscript in preparation

# Modifizierte Stufentherapie der Obstipation bei Patienten der Palliativ- und Schmerzmedizin

Stufe	Prinzip	Beispiele
Stufe 1 (oral)	osmotisches Laxans oder propulsives Laxans	Macrogol 3350/Elektrolyte, Laktulose oder Natriumpicosulfat, Bisacodyl
Stufe 2 (oral)	osmotisches Laxans und propulsives Laxans	Macrogol 3350/Elektrolyte, Laktulose in Kombination mit Natriumpicosulfat, Bisacodyl
Stufe 3	osmotisches Laxans und propulsives Laxans und Suppositorium	wie oben + Suppositorium (Bisacodyl oder Glyzerin)
Stufe 4	diagnostische Abklärung medikamentöse Maßnahmen (Stufe 3 + stark osmotische Substanzen, Einläufe etc.) und nichtmedikamentöse Maßnahmen (Physiotherapie)	Stufe 3 + Sennoside (im Austausch zu Natriumpicosulfat), Rizinus, Amidotrizoe-essigsäure; Einläufe, Physiotherapie (Kolonrahmenmassage), manuelle Ausräumung

# OIBD

## Opioid-induced Bowel Dysfunction

- Therapie
  - Gemäß der „Laxative Ladder“ (siehe „Symptomkontrolle“)
  - Wirkung der Laxantien ist unberechenbar !
  - Magnesium
  - 2-3x Naloxon / Woche (1/2 – 5 Amp.)
  - Naloxon ret.

# Naloxegol Moventic®

Drug Evaluation

---

## **EXPERT OPINION**

1. Introduction
2. Naloxegol for OIC
3. Expert opinion

## **Naloxegol, a new drug for the treatment of opioid-induced constipation**

Maura Corsetti & Jan Tack<sup>†</sup>

*<sup>†</sup>Translational Research Center for Gastrointestinal disorders (TARGID), Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Leuven, Leuven, Belgium*

# Naloxegol

## Moventic®

- PAMORA  
(= peripherally acting  $\mu$ -opioid antagonist)
- Zulassung in Österreich seit Dezember 2014
- Dosierung:
  - 25mg 1x1 täglich
  - 12,5mg 1x1 bei mittelschwerer bis schwerer NINS
  - Morgens 30 min vor Nahrungsaufnahme

# Naloxegol Moventic®

- Bis zu 52 Wochen sicher und gut toleriert.

AP&T Alimentary Pharmacology and Therapeutics

**Randomised clinical trial: the long-term safety and tolerability of naloxegol in patients with pain and opioid-induced constipation**

L. Webster\*, W. D. Chey†, J. Tack‡, J. Lappalainen§, U. Diva§ & M. Sostek§

- Im Vergleich zu Placebo bessere antiobstipative Wirkung ohne Verlust der Analgesie

*The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*

ORIGINAL ARTICLE

**Naloxegol for Opioid-Induced Constipation  
in Patients with Noncancer Pain**

William D. Chey, M.D., Lynn Webster, M.D., Mark Sostek, M.D.,  
Jaakko Lappalainen, M.D., Ph.D., Peter N. Barker, Ph.D., and Jan Tack, M.D., Ph.D.

# OIBD

## Opioid-induced Bowel Dysfunction

- „Herr Doktor, ich habe aber Durchfall bekommen! Kann das vom neuen Medikament sein?“
- Paradoxe Diarrhoe !!
  - Toxische Liquifikation des Stuhls
- Therapie
  - Therapieversuch mit Laxantien
  - Opioidwechsel

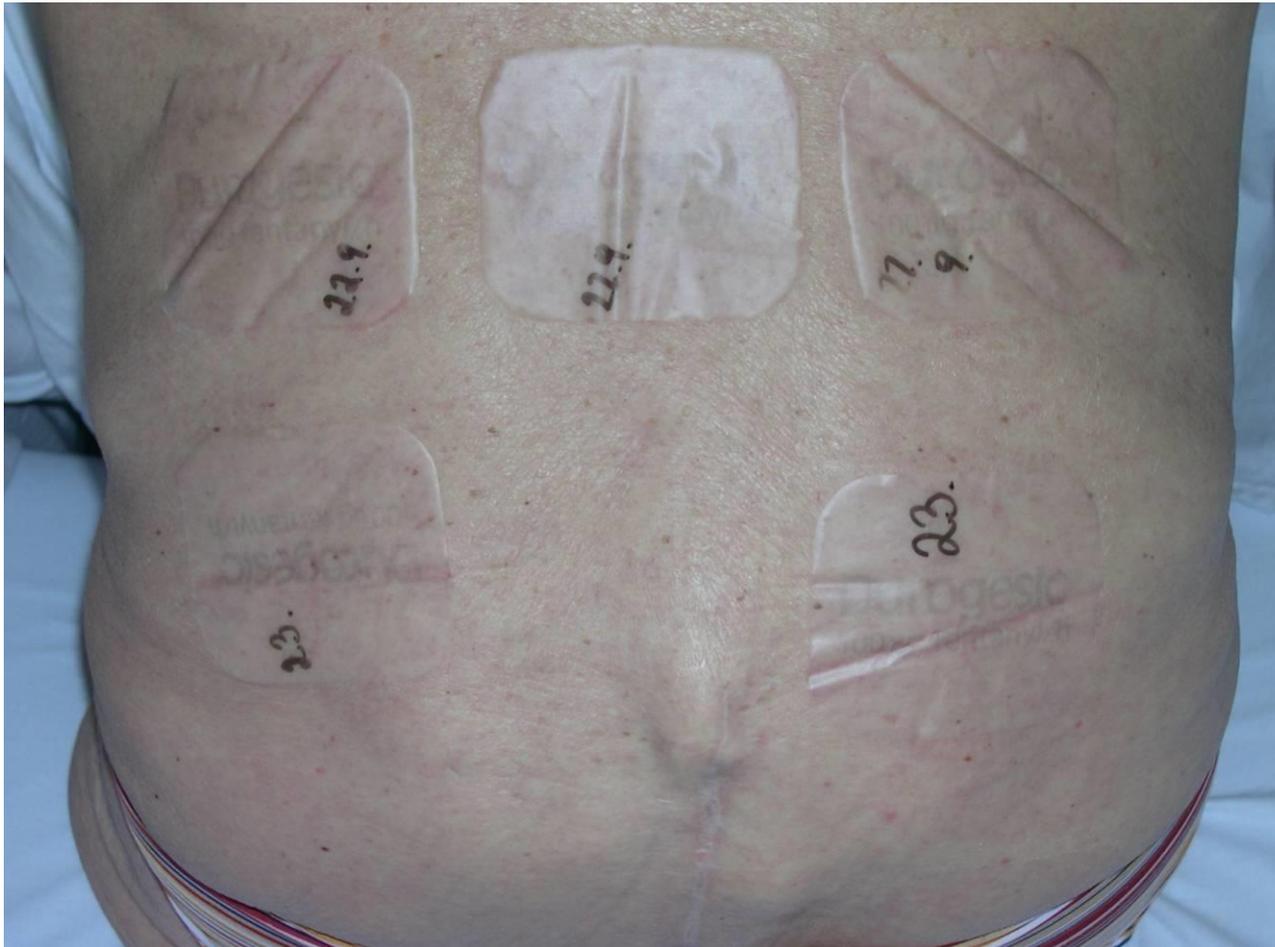
## Fall 2



- 85-jährige Frau, 150 cm, 49 kg
- Ausgebrannte chronische Polyarthrit
- Cortison-bedingte Osteoporose
- LWK 2 – Fraktur
  
- Lokalisation: lumbal & Schmerzband L2 li.
- Qualität: brennend, stechend, einschießend
- VAS: 7 – 10
- Rhythmik: Dauerschmerz, bewegungsabhängige Attacken
- Tendenz: progredient

# Fall 2

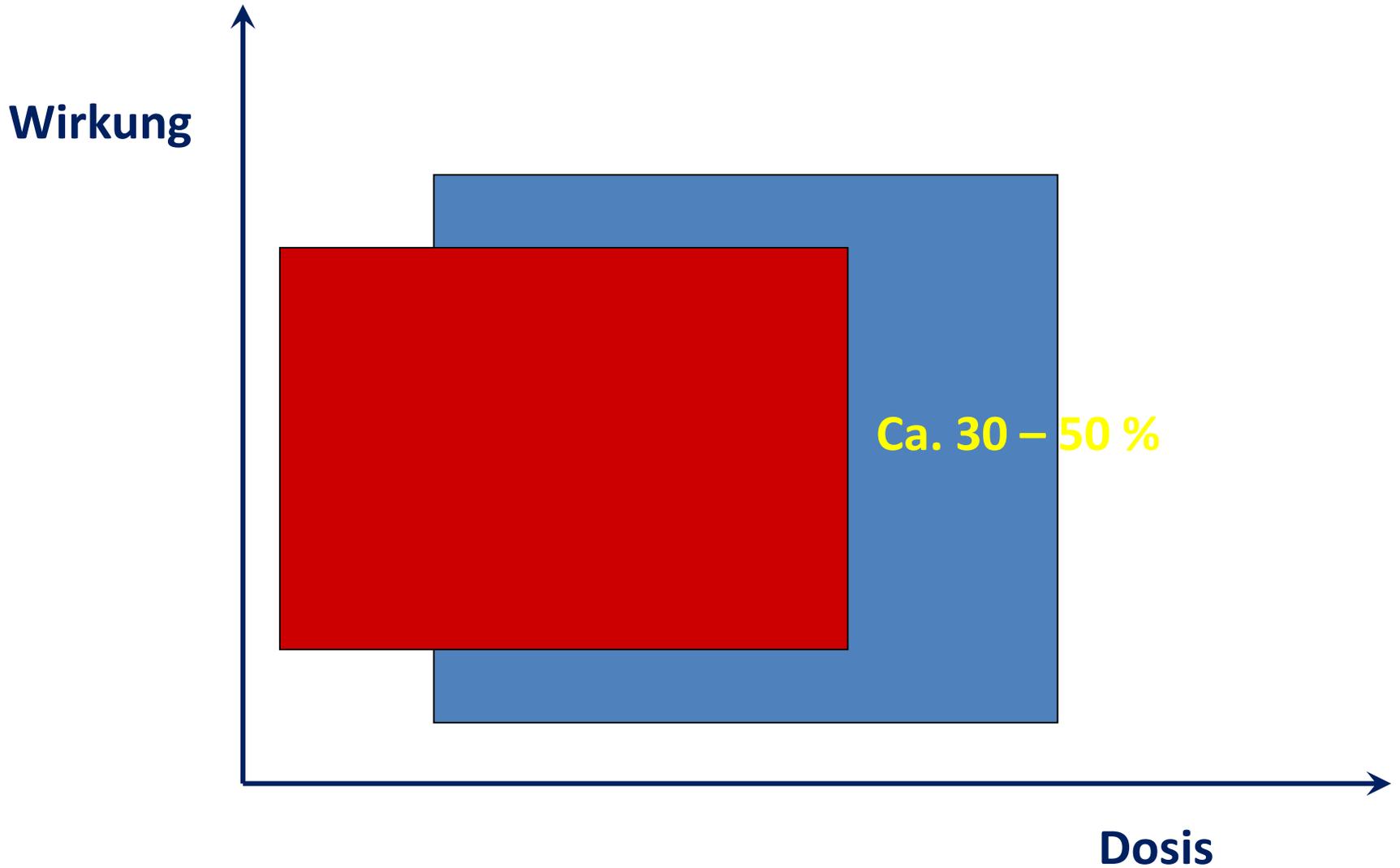
## Und Hr. Doktor, es hilft nicht!



# Besonderheiten Opioide

	Mu( $\mu$ )	Kappa (K)	Na channel	NA & 5HT reuptake	NMDA
<b>Agonists</b>					
Morphine	Agonist	Weak agonist	Antagonist		Antagonist
Codeine	Weak agonist				
Hydromorphone	Agonist				
Fentanyl	Agonist				
Sufentanil	Agonist	Weak agonist			
Alfentanil	Agonist				
Remifentanil	Agonist				
Pethidin	Agonist	Agonist			
Methadone	Agonist				Antagonist
Oxycodone	Agonist	Agonist			
<b>Agonist-antagonists</b>					
Buprenorphine	Partial agonist	Agonist-Antagonist; Antagonist	Antagonist		
Nalbuphine	Antagonist	Agonist			
Tramadol	Partial agonist			Inhibitor	

# Toleranz



# Umrechentabelle Opioide

Substanz	Handelsname	Agonist / Antagonist	Applikation	Angaben in mg / 24 h											
Alfentanil	Rapifen	μ-Agonist	s.c./i.v.	0,2	0,4	0,6	0,8	1	1,2	1,4	1,6	2	4	6	
Buprenorphin	Temgesic	partieller μ-Agonist	s.l.	0,3	0,6	0,8	1,2	1,4	1,6	2	2,4	2,8	4,8		
Buprenorphin	Temgesic	partieller μ-Agonist	s.c./i.v.	0,2	0,4	0,6	0,8	1	1,2	1,5	1,8	2,1	3,6		
Buprenorphin	Transtec	partieller μ-Agonist	TTS			35	52,5		70	87,5	105	123	210		
DH-Codein	Codidol	μ-Agonist	oral	120	240	360	480								
Fentanyl	Durogesic (μg/h)	μ-Agonist	TTS		25		50		75		100		250		
Fentanyl	Actiq (μg)	μ-Agonist	buccal	400	800	1200	1600								
Hydromorphon	Hydal	μ-Agonist	oral	4	8	12	16	20	24	28	32	40	80	120	
Hydromorphon	Hydal	μ-Agonist	i.v./s.c.	2	4	6	8	10	12	14	16	20	40	60	
L-Methadon	Heptadon	μ-Agonist	oral	7,5	individuelle Titration nötig										
Morphin	Mundidol, Vendal	μ-Agonist	oral/rektal	30	60	90	120	150	180	210	240	300	600	900	
Morphin	Vendal	μ-Agonist	s.c./i.v.	10	20	30	40	50	60	70	80	100	200	300	
Morphin	Vendal	μ-Agonist	epidural	2,5	5	7,5	10	12,5	15	17,5	20	25	50	75	
Morphin	Vendal	μ-Agonist	intrathekal	0,25	0,5	0,75	1	1,25	1,5	1,75	2	2,5	5	7,5	
Nalbuphin	Nubain	μ-Antagonist, κ-Agonist!!!	s.c./i.v.	10	20	30	40	50	60	70	80	100	200		
Nicomorphen	Vilan	μ-Agonist	s.c./i.v.	10	20	30	40	50	60	70	80	100	200	300	
Nicomorphen	Vilan	μ-Agonist	oral, Supp.	30	60										
Oxycodon	OxyContin	μ-Agonist	oral	15	30	45	60	75	90	105	120	150	300	450	
Oxycodon	OxyNorm i.v.	μ-Agonist	i.v.	10	20	30	40	50	60	70	80	100	200	300	
Pentazocin	Fortral	μ-Agonist-Antagonist!!!	s.c./i.v.	60	120	180	240	300	360						
Pethidin, Meperidin	Alodan	μ-Agonist	s.c./i.v.	75	150	225	300	375	450	525	600				
Piritramid	Dipidolor	μ-Agonist	s.c./i.v.	15	30	45	60	75	90	105	120	150	300	450	
Remifentanil	Ultiva	μ-Agonist	i.v.	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,35	0,4	0,5	1	1,5	
Sufentanil	Sufenta	μ-Agonist	s.c./i.v.	0,02	0,04	0,06	0,08	0,1	0,12	0,14	0,16	0,2	0,4	0,6	
Tilidin + Naxolon	nicht erhältlich	μ-Agonist	oral	150	300	450									
Tramadol	Tramal, Tramundal	μ-Agonist	oral/rektal	150	300	450	600								
Tramadol	Tramal, Tramundal	μ-Agonist	s.c./i.v.	100	200	300	400	500	[600]	[700]					

# Umrechentabelle Opioide

## Opioid-Umrechnungstabelle



Landeskrankenhaus-  
Universitätsklinikum Graz



Substanz	Handelsname	Applikation	Angaben in mg / 24 h										
			0,3	0,6	0,8	1,2	1,4	1,6	2	2,4	2,8	4,8	
Buprenorphin	Temgesic	s.l.	0,3	0,6	0,8	1,2	1,4	1,6	2	2,4	2,8	4,8	
Buprenorphin	Transtec	TTS			35	52,5		70	87,5	105	122,5	210	
Fentanyl	Effentora, Instanyl (in µg)	bukkal/nasal	300	600	900	1200	1500	1800					
Fentanyl	Lafene, Durogesic (in µg/h)	TTS		25		50		75		100		250	
Hydromorphon	Hydal, Hydromorphon	oral	4	8	12	16	20	24	28	32	40	80	120
Hydromorphon	Hydal	i.v./s.c.	2	4	6	8	10	12	14	16	20	40	60
Morphin	Mundidol, Vendal, Substitol	oral/rektal	30	60	90	120	150	180	210	240	300	600	900
Morphin	Vendal	s.c./i.v.	10	20	30	40	50	60	70	80	100	200	300
Oxycodon	Oxygerolan, Oxycodon, Targin	oral	15	30	45	60	75	90	105	120	150	300	450
Oxycodon	OxyNorm i.v.	i.v.	10	20	30	40	50	60	70	80	100	200	300
Piritramid	Piritramid, Dipidolor	s.c./i.v.	15	30	45	60	75	90	105	120	150	300	450
Tramadol	Tramal, Tramundal, Tramabene	oral/rektal	150	300	450	600							
Tramadol	Tramal, Tramundal, Tramabene	s.c./i.v.	100	200	300	400	500	[600]					

Im Falle einer Umstellung der Opioidtherapie auf ein anderes Opioid → alte Tagesdosis minus 33-50% (= Toleranz), dann erst umrechnen!

## Fall 2

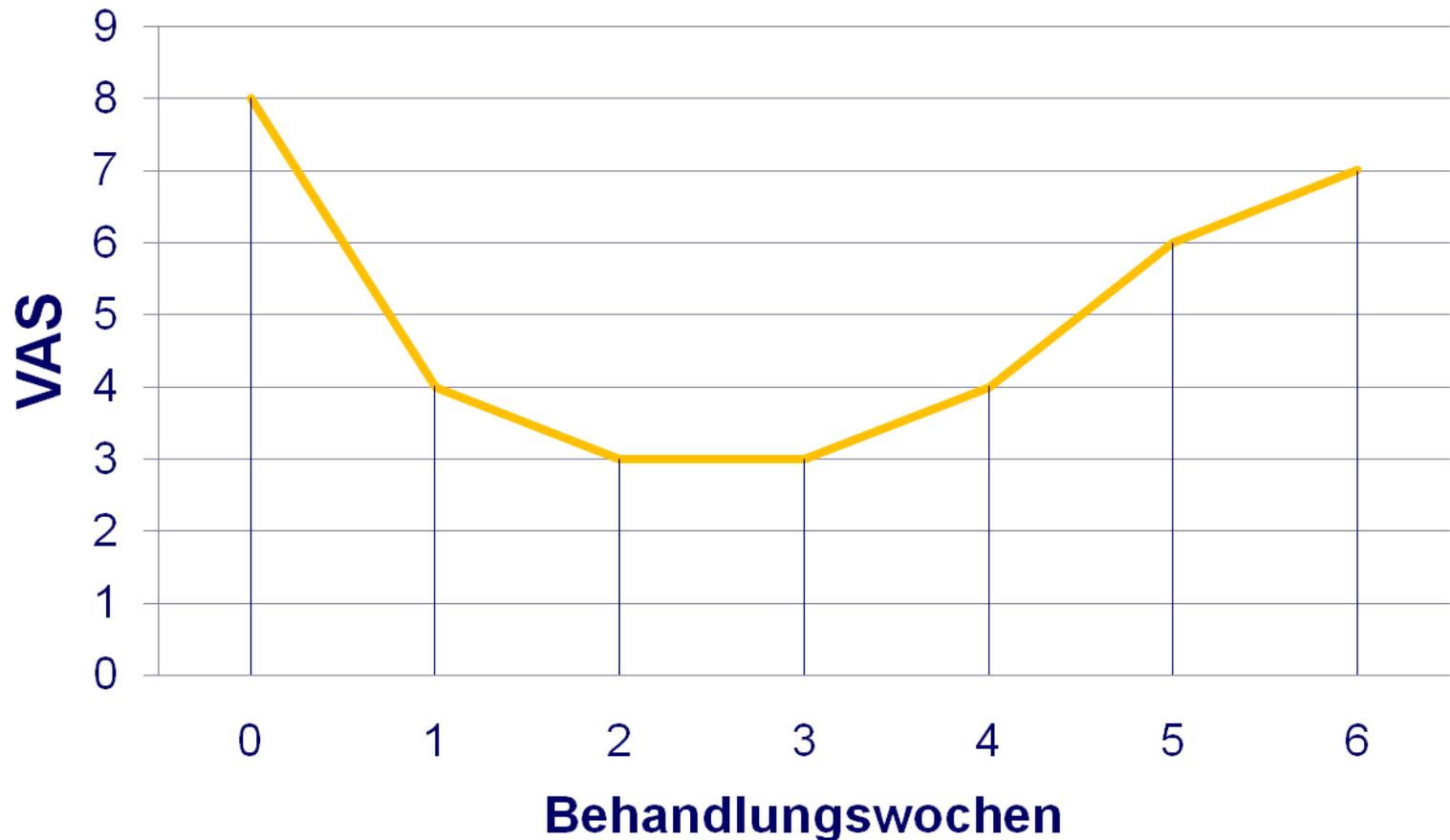


- 85-jährige Frau, 150 cm, 49 kg
- Radikulopathie L2 li. bei
- Osteoporotischer LWK 2 – Fraktur
  
- Therapievorschlagn:
  - 500 µg/h Fentanyl TTS = 1250 mg Morphin /d p.o.  
= 600 mg Oxycodon /d
  - Davon 50 % = 300 mg Oxycodon /d  
(≈ Oxycontin 80 mg ret. 2-0-2)
  - Alle 2 -4 Tage weiter reduzieren (je nach Klinik)
  - Unret. Oxycodon (als Rescue Medication)
  - Clonidin p.o. bei Auftreten eines Entzuges (bis in Gramm-Dosen)
  - Evtl. Ketamin 1-3 mg / h i.v.

# Opioide & Organversagen

	Nierenversagen	Leberversagen
Tramadol	<b>Dosisredukt.</b>	–
Morphin	–	–
Hydromorphon	+	<b>Dosisredukt.</b>
Fentanyl	–	+ (?)
Oxycodon	<b>Dosisredukt.</b>	<b>Dosisredukt.</b>
Buprenorphin	+	+ (?)
Methadon	+	+
Piritramid	+	<b>Dosisredukt.</b>
Remifentanyl	+	+

# Variabilität der Wirkung einer täglichen Opioid-Fixdosis



Moulin, 1996

# Sucht / Abhängigkeit Opioide

- CAVE unretardierten Opioide !!
- CAVE Dosisekalation!
- Pseudoabhängigkeit
- Hoher Appell des Patienten (siehe Schulz von Thun!)
  
- Comorbiditäten!
- Co-Medikation!
  
- Zurückhaltende Indizierung!
- Opioidtest
- Opioid-Indikation abhängig von:
  - Entität des Schmerzes
  - Wirkprofil des Opioids

# S3-Leitlinie LONTS

## (Version 2, Sept. 2014)

1. Chronische nicht durch Krebs bedingte Schmerzen nicht ausschließlich mit Opioiden behandeln
2. Opioide sind nicht wirksamer als andere Schmerzmittel.
3. Behandlungsoption für eine 4-12 wöchige Therapie bei
  - chronischen Rückenschmerzen, Arthrose, diabetischer Polyneuropathie und post Zoster
4. Eine Langzeitanwendung (länger als 3 Monate)
  - bei chronischen Rückenschmerzen, Arthrose und chronischen neuropathischen Schmerzsyndromen
  - wenn der Patient in der Einstellungsphase eine für ihn bedeutsame Schmerzreduktion bei gleichzeitiger guter Verträglichkeit erlebt hat.

# S3-Leitlinie LONTS

(Version 2, Sept. 2014)

5. nicht bei
  - Migräne, Spannungskopfschmerzen, chronic pelvic pain, Reizdarmsyndrom, Fibromyalgiesyndrom (Ausnahme Tramadol), chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, chronischer Pankreatitis, Schwangerschaft und psychischen Störungen
6. Die häufigsten Nebenwirkungen (25-50%) sind
  - Übelkeit, Benommenheit, Verstopfung, trockener Mund, Schwäche, Kopfschmerzen, Juckreiz und vermehrtes Schwitzen.
  - Außer Verstopfung und vermehrtem Schwitzen bilden sich die genannten Nebenwirkungen bei den meisten Patienten nach 2-4 Wochen zurück
  - kann zu körperlicher Abhängigkeit führen
  - kann zu sexuellen Störungen und Impotenz sowie erhöhter Sterblichkeit führen

# S3-Leitlinie LONTS

(Version 2, Sept. 2014)

7. In der Einstellungs - und Umstellungsphase von Opioiden Verzicht auf das Autofahren und das Bedienen von Maschinen
8. Schrittweise beenden, wenn
  - in der Einstellungsphase (maximal 12 Wochen) keine für den Patienten bedeutsame Schmerzreduktion erreicht wurde bzw. bedeutsame und nicht ausreichend therapiebare Nebenwirkungen auftreten,
  - während der weiteren Behandlung keine bedeutsame Schmerzreduktion mehr erreicht wird bzw. bedeutsame und nicht ausreichend therapiebare Nebenwirkungen auftreten.
  - eine für den Patienten bedeutsame Schmerzreduktion durch andere medizinische, physio- oder psychotherapeutische Maßnahmen erreicht wird,
  - der Patient die rezeptierten opioidhaltigen Analgetika missbräuchlich verwendet.

# Zusammenfassung

- Opioide sind vergleichsweise sichere Medikamente
- ... besitzen keine Organtoxizität
- CAVE Übelkeit, Verstopfung, Sedierung, Atemdepression
- Mit zunehmendem Alter eine geringere therapeutische Breite
- ... und Zunahme der Sturz-/Frakturhäufigkeit
- Start low, go slow!
- Cave Toleranzentwicklung
- Für mixed pain ungeeignet: → Fentanyl, Hydromorphon
- Unretardierte Galenik nur in Ausnahmefällen



