

Opiate – quo vadis: Immer noch eine pluripotente Substanzgruppe

Agenda

- » Opiathistorie
- » Hyperalgesie durch Opiate
- » Opiat-Rotation
- » Kombination von Opiaten – ein Sakrileg?
- » Entzündungshemmende Wirkung von Opiaten
- » Kanzerogene Eigenschaften von Opiaten
- » Neue Opiate
- » Was tun bei Durchbruchschmerz – ultraschnell wirksame Opiate
- » Häufigste und zu wenig thematisierte Nebenwirkung – Obstipation
- » Wie lange brauchen Nicht-Tumorschmerzpatienten Opiate? – LONTS

Opiate – immer noch eine pluripotente Substanzgruppe

Agenda

- » **Opiathistorie**
- » Hyperalgesie durch Opiate
- » Opiat-Rotation
- » Kombination von Opiaten – ein Sakrileg?
- » Entzündungshemmende Wirkung von Opiaten
- » Kanzerogene Eigenschaften von Opiaten
- » Neue Opiate
- » Was tun bei Durchbruchschmerz – ultraschnell wirksame Opiate
- » Häufigste und zu wenig thematisierte Nebenwirkung – Obstipation
- » Wie lange brauchen Nicht-Tumorschmerzpatienten Opiate? – LONTS

Opiathistorie

- 3000 v. Chr. Schlafmohn zur Opiumgewinnung kultiviert
- 1804 Morphin wird aus Opium von Friedrich Sertürner, Paderborn, isoliert
- 1853 Morphin zur s.c. Injektion (Wood & Pravaz); Suchterkrankung wird zum Problem
- 1874 Diamorphin wird synthetisiert (Wright)
- 1898 Heroin wird von Fa. Bayer als Hustenmittel verkauft
- 1917 Oxycodon Synthese
- 1925 Hydromorphon (Dilaudid) zur i.v. Anwendung
- 1940-43 Methadon, L-Polamidon vollsynthetisch hergestellt
- 1939 Pethidin Synthese durch Fa. Hoechst
- ab 1950 Naltrexon/Naloxon als erster kompetitiver Antagonist
- 1960 Fentanyl Synthese durch Janssen
- 1970-81 Tilidin, Tramadol, Pentazocin, Buprenorphin werden synthetisiert
- ab 1967 Differenzierung von Opioidrezeptortypen
- 1974 Sufentanil und Alfentanil werden durch Janssen synthetisiert
- ab 1975 Entdeckung endogener Opioide mit Peptidstruktur: Enkephaline, Endorphine
- 1984 Erstes retardierte Morphin durch Mundipharma
- 1990 Erstes Fentanyl Membranpflaster durch Janssen

Opiathistorie

- 3000 v. Chr. Schlafmohn zur Opiumgewinnung kultiviert
- 1804 Morphin wird aus Opium von Friedrich Sertürner, Paderborn, isoliert,
- 1853 Morphin zur s.c. Injektion (Wood & Pravaz); Suchterkrankung wird zum Problem
- 1874 Diamorphin wird synthetisiert (Wright)
- 1898 Heroin wird von Fa. Bayer als Hustenmittel verkauft
- 1917 Oxycodon Synthese
- 1925 Hydromorphon (Dilaudid) zur i.v. Anwendung
- 1940-43 Methadon, L-Polamidon vollsynthetisch hergestellt
- 1939 Pethidin Synthese durch Fa. Hoechst
- ab 1950 Naltrexon/Naloxon als erster kompetitiver Antagonist
- 1960 Fentanyl Synthese durch Janssen
- 1970-81 Tilidin, Tramadol, Pentazocin, Buprenorphin werden synthetisiert
- ab 1967 Differenzierung von Opioidrezeptortypen
- 1974 Sufentanil und Alfentanil werden durch Janssen synthetisiert
- ab 1975 Entdeckung endogener Opioide mit Peptidstruktur: Enkephaline, Endorphine
- 1984 **Erstes retardierte Morphin durch Mundipharma**
- 1990 **Erstes Fentanyl Membranpflaster durch Janssen**

Opiate – immer noch eine pluripotente Substanzgruppe

Agenda

- » Opiathistorie
- » **Hyperalgesie durch Opiate**
- » Opiat-Rotation
- » Kombination von Opiaten – ein Sakrileg?
- » Entzündungshemmende Wirkung von Opiaten
- » Kanzerogene Eigenschaften von Opiaten
- » Neue Opiate
- » Was tun bei Durchbruchschmerz – ultraschnell wirksame Opiate
- » Häufigste und zu wenig thematisierte Nebenwirkung – Obstipation
- » Wie lange brauchen Nicht-Tumorschmerzpatienten Opiate? – LONTS

Opiat induzierte Hyperalgesie - OIH

➤ Schmerzzunahme unter wechselnder Dosis:

- Opiatentzug
- Anwendung von kurzwirksamen Opiaten
- Postoperative OIH als Zeichen der frühen Zentralen Sensibilisierung

➤ Schmerzzunahme unter gleichbleibender Dosis ohne Krankheitsprogression:

- Toleranzentwicklung Schmerzlinderung nur durch Dosissteigerung
 - Rezeptorebene Schmerzverstärkung durch Dosissteigerung -
-  Opiat induzierte Hyperalgesie

Opiat induzierte Hyperalgesie - OIH

Periphere und zentrale Sensibilisierungen führen zu einer erhöhten Schmerzhaftigkeit

- Peripher → Hyperalgesie: Ein Schmerzreiz wird stärker als gewöhnlich wahrgenommen
- Zentral → Allodynie: Ein gewöhnlich nicht schmerzhafter Reiz wird als schmerzhaft wahrgenommen



Gosciny et al. Asterix 1978

Opiat induzierte Hyperalgesie - OIH

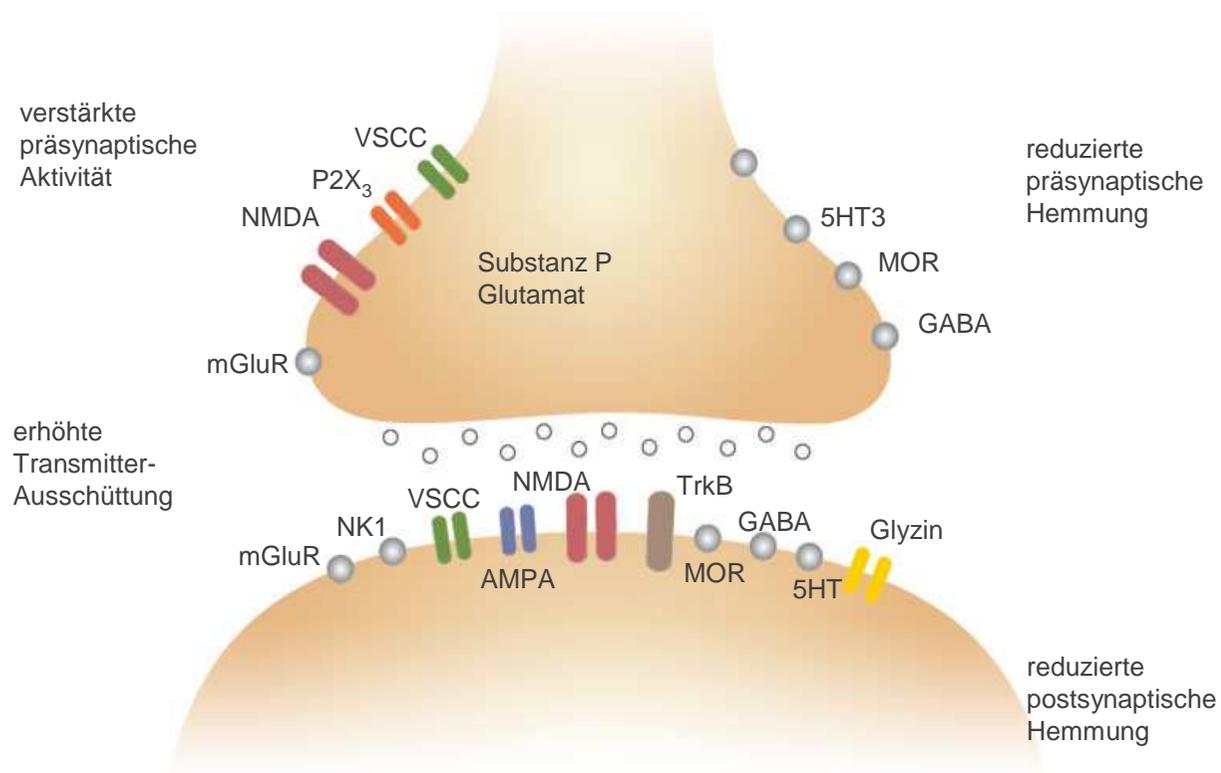
Der Pathomechanismus ist gut dokumentiert:

Abruptes Absetzen von Opioiden erhöht die Konzentration von Kalziumionen in den Nervenzellen des Rückenmarks schlagartig über den geöffneten NMDA Rezeptorkanal und es kommt dadurch zur Schmerzverstärkung die selektiv hemmbar ist (Sandkühler, Science 2009; 325: 207–210).

- Positive Einflüsse nutzen durch: NMDA Antagonisten S-Ketamin, COX I+II Hemmer, TCA, Antikonvulsiva Pregabalin

Opiat induzierte Hyperalgesie - OIH

Periphere und zentrale Sensibilisierung bei neuropathischen Schmerzen

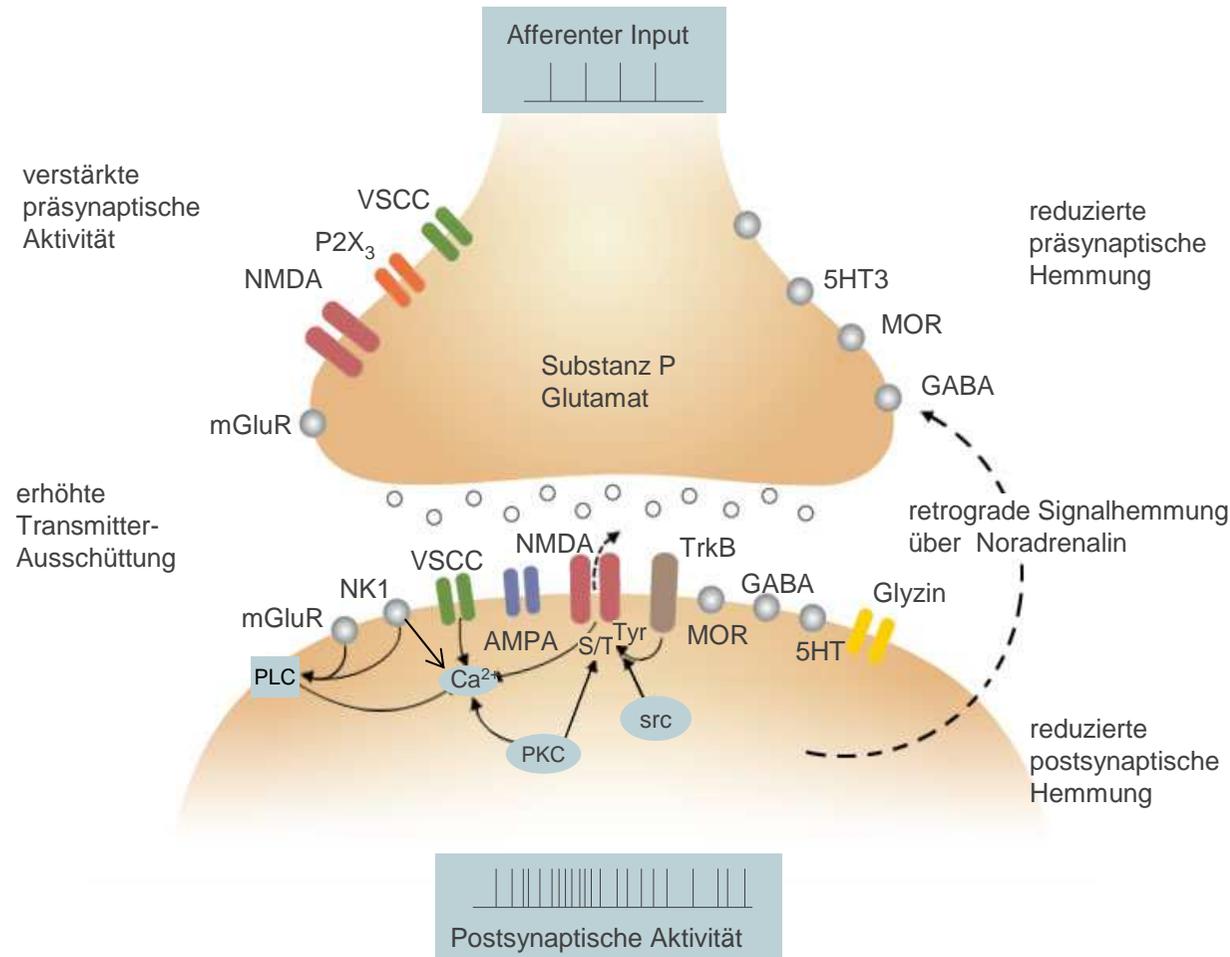


Spinale Sensibilisierung (Wind up):

- Sensibilisierung von NMDA- und NK1 Rezeptoren
- Hemmung des endogenen Schmerzhemmsystems (Opioid, 5HT und $\alpha 2$ Rezeptoren)

Opiat induzierte Hyperalgesie - OIH

Periphere und zentrale Sensibilisierung bei neuropathischen Schmerzen



Spinale Sensibilisierung (Wind up):

- Sensibilisierung von NMDA- und NK1 Rezeptoren
- Hemmung des endogenen Schmerzhemmsystems (Opioid, 5HT und $\alpha 2$ Rezeptoren)

Opiat induzierte Hyperalgesie - OIH

Toleranz und OIH sind durch Veränderungen der Opiatrezeptoren im Rahmen der neuroplastischen Veränderungen zu erklären.

- Veränderungen der Ligandenaffinität
- Veränderte Signaltransduktion und Second Messenger (NMDA, Ca²⁺ PKC)
- Veränderungen der Rezeptorstruktur
- Internalisieren und Rezyklieren von Rezeptoren
- Bildung von Rezeptor-Subgruppen
- Downregulation der Rezeptor Dichte

Jedes Opiat spricht μ Rezeptoren unterschiedlichen Subtyps an
Jedes Individuum hat eine andere genetisch bedingte Rezeptor-Grundausstattung

Opioid

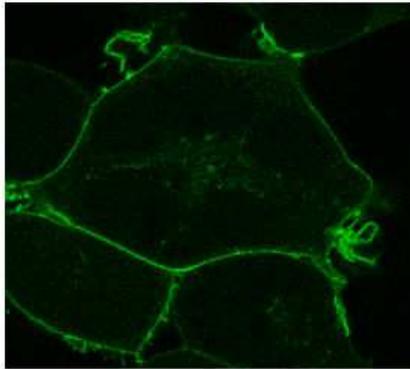
Toleranz

Schulz, R. und A. Wehmeyer
Einsichten 2:10-13, 2002

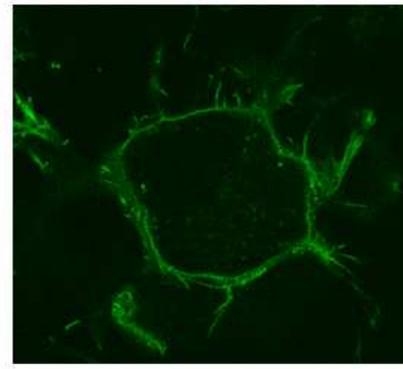
min nach 20 nM DAMGO

min nach 10 nM Deltorphin

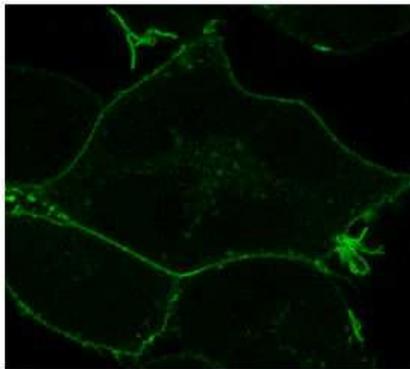
0



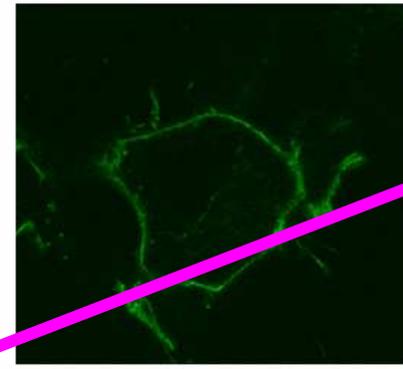
0



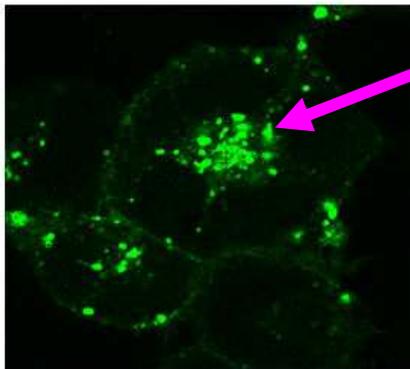
1



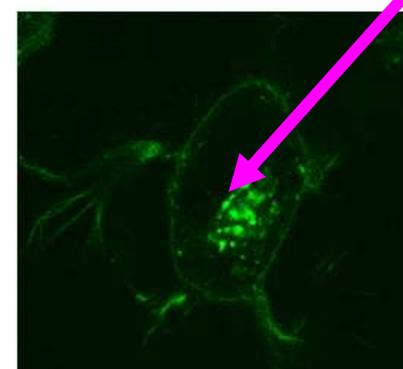
1



15



15



Internalisierung der
Opiatrezeptoren

Enhanced Green
Fluorescent Protein
fusioniert mit den
Opiatrezeptoren und in
embryonale menschliche
Nierenzellen transfiziert

μ -EGFP

δ -EGFP

Opiat induzierte Hyperalgesie - OIH

Fazit:

Keine kurzwirkenden Opiate in der Dauertherapie
Kontinuierliche Wirkspiegel anstreben
Keine experimentelle OIH bei kontinuierlicher Buprenorphin Anwendung TTS
(Sittl, Erlangen)

Unterscheidung Toleranz DD OIH:

Nach Ausschluss von Krankheitsprogression und psychologischen Prozessen
Pragmatische Dosissteigerung:

- a) Schmerzen bessern: Toleranz wahrscheinlich
- b) Schmerzen bleiben gleich oder werden schlechter: OIH wahrscheinlich
Dosisreduktion bzw. Entwöhnung indiziert
Alternative: Opiat-Rotation

Kombination mit TCA, COX I+II Hemmer, NMDA Antagonisten, Adjuvantien

Opiate – eine pluripotente Substanzgruppe

Agenda

- » Opiathistorie
- » Hyperalgesie durch Opiate
- » **Opiat-Rotation**
- » Kombination von Opiaten – ein Sakrileg?
- » Entzündungshemmende Wirkung von Opiaten
- » Kanzerogene Eigenschaften von Opiaten
- » Neue Opiate
- » Was tun bei Durchbruchschmerz – ultraschnell wirksame Opiate
- » Häufigste und zu wenig thematisierte Nebenwirkung – Obstipation
- » Wie lange brauchen Nicht-Tumorschmerzpatienten Opiate? – LONTS

Opiat-Rotation

Indikationen:

Opiat induzierte Hyperalgesie

Notwendige Dosissteigerung unmöglich oder produziert unerwünschte NW:

Psychomimetisch, Dysphorie

Myoklonien

Ödembildung

Harnverhaltung

Obstipation (TTS verwenden)

Pruritus abwarten



verschwindet nach 7-10 Tagen

Opiat-Rotation

Praktisches Vorgehen:

Umstellung auf jedes andere μ -Rezeptor agonistische Präparat möglich, auch partielle Antagonisten

Beachte: Äquivalenzdosis halbieren!

Immer eine Hilfe:

Kombination verschiedener Behandlungsansätze:
mit TCA, COX I+II Hemmer, NMDA Antagonisten, Adjuvantien

Synergistische Effekte nutzen  Tapentadol

Opiate – eine pluripotente Substanzgruppe

Agenda

- » Opiathistorie
- » Hyperalgesie durch Opiate
- » Opiat-Rotation
- » **Kombination von Opiaten – ein Sakrileg?**
- » Entzündungshemmende Wirkung von Opiaten
- » Kanzerogene Eigenschaften von Opiaten
- » Neue Opiate
- » Was tun bei Durchbruchschmerz – ultraschnell wirksame Opiate
- » Häufigste und zu wenig thematisierte Nebenwirkung – Obstipation
- » Wie lange brauchen Nicht-Tumorschmerzpatienten Opiate? – LONTS

Kombination von Opiaten

Argument

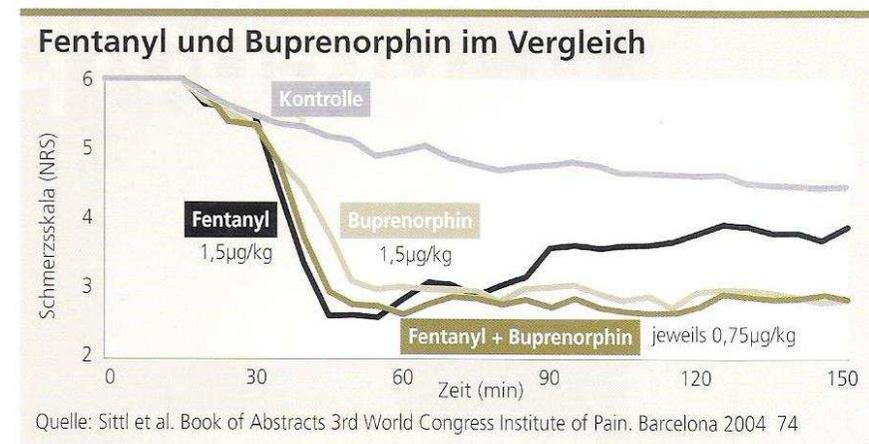
Bei einer Kombination unterschiedlicher Opiatanalgetika würde das stärkere Opiat das schwächere vom Rezeptor verdrängen

Klinische Erfahrung

Eine OIH wird rückgängig gemacht durch Kombination durch Fentanyl und Buprenorphin in jeweils 1/2 Dosierung

Experimentell:

Im Tierversuch ist die Kombination im elektrischen Schmerzreizmodell den Einzeldosen überlegen. Ebenso in randomisierten Cross-over Studie an gesunden Probanden



R.Sittl, Erlangen 2006 DGSS
A.Tröster et al. Schmerz, 18; 2004

Kombination von Opiaten

Pharmakologie und Pharmkodynamik bei Dauertherapie:

Wechselseitige Abbauhemmung durch gleichen Stoffwechselweg über das CYP3A4 Isoenzym mit möglicher Erhöhung des Plasmaspiegels
(Cave: Clarythromycin, Grapefruitsaft)

Alle G-Protein gekoppelten Rezeptoren (➤ Beta-Adrenorezeptoren) unterliegen einer Downregulation und Internalisierung bei wiederholten Rezeptorbindungen

Dieser Effekt ist bei allen Opioiden unterschiedlich ausgeprägt:

➤ **Morphin>>Fentanyl>>Buprenorphin**

Dieser Prozess ist für Buprenorphin dosisabhängig und nur in niedriger Konzentration vorhanden.

Kombination von Opiaten

Fazit:

Die Kombination eines reinen μ -Opioidrezeptoragonisten in höherer Dosis mit einem partial antagonistischen Opiod wie Buprenorphin in niedrigen Dosen zur Wirkverstärkung und Verhinderung der OIH in niedriger Dosis ist denkbar

OIH wird verbessert über die Hemmung der NMDA Rezeptor-Aktivität:

- Perkutane oder orale Anwendung von Ketamin (Gel, Ampulle)
- Oral über den NMDA Antagonisten Dextormetorphan (Hustenstiller) oder Flupirtin

Opiate – eine pluripotente Substanzgruppe

Agenda

- » Opiathistorie
- » Hyperalgesie durch Opiate
- » Opiat-Rotation
- » Kombination von Opiaten – ein Sakrileg?
- » **Entzündungshemmende Wirkung von Opiaten**
- » Kanzerogene Eigenschaften von Opiaten
- » Neue Opiate
- » Was tun bei Durchbruchschmerz – ultraschnell wirksame Opiate
- » Häufigste und zu wenig thematisierte Nebenwirkung – Obstipation
- » Wie lange brauchen Nicht-Tumorschmerzpatienten Opiate? – LONTS

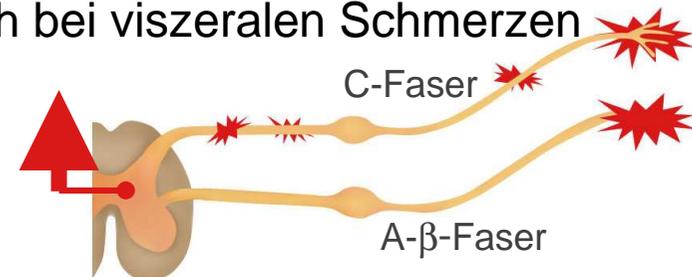
Entzündungshemmende Wirkung von Opiaten

Bekannte Mechanismen

Myelinisierte A δ und nicht-myelinisierte C-Fasern geben die Reize mechanischer, chemischer oder Hitzestimuli in das zentrale Nervensystem weiter

Auf sensorischen Neuronen konnten alle drei μ -, δ - und κ - Opioidrezeptortypen nachgewiesen werden und eine analgetische Wirkung von Opioiden kann auch durch die lokale Gabe außerhalb des zentralen Nervensystems hervorgerufen werden

Diese Opioidrezeptoren werden in den Spinalganglien, wo sich die Zellkörper der sensorischen Neurone befinden, synthetisiert und sukzessiv entlang des Axons zum peripheren Nervenende und ins ZNS transportiert. Die lokale Applikation von Opioiden ist sowohl bei somatischen als auch bei viszeralen Schmerzen wirksam.



Entzündungshemmende Wirkung von Opiaten

Bekannte Mechanismen

Opioide hemmen die Freisetzung proinflammatorischer Neuropeptide (Substanz P, calcitonin gene-related peptide) aus peripheren und zentralen sensorischen Nervenendigungen und wirken dadurch peripher entzündungshemmend.

Im entzündeten Gewebe lassen sich Opioidpeptide in verschiedenen Leukozytenpopulationen wie Granulozyten, Monozyten, Makrophagen und Lymphozyten (T-Zellen) nachweisen.

Vor allem κ - Opioide sind stark anti-entzündlich im Arthritis-Modell und reduzieren die Entzündungsreaktion um 80%. Dieses ist Dosis abhängig und durch Antagonisten reversibel. Im Gegensatz dazu sind Opioide anderer Rezeptoraffinität nur wirksam in fast toxischen Dosen

κ - Opiode bewirken eine Reduktion der Expression von Adhäsionsmolekülen und reduzieren die TNF Freisetzung

Entzündungshemmende Wirkung von Opiaten

Anwendungsbeispiele

Lokale (intraartikuläre) Morphinadministration in entzündete Gelenke bei Operationen und chronischer Arthritis bei Mensch und Tier, in Wundgebiete bei Zahnbehandlungen, bei neuropathischem und viszeralem Schmerz, Verbrennungsverletzungen und Augenläsionen

Opioidrezeptoragonisten reduzieren die Entzündungsreaktionen im Colitis Tiermodell und lassen sich komplett durch Naloxon aufheben

Der Einsatz peripher wirksamer Opioidliganden zur Behandlung von Patienten mit chronischer Arthritis, entzündlich-neuropathischem Schmerz oder Tumorschmerz geht nicht mit der Entstehung einer Opioidtoleranz einher.

Entzündungshemmende Wirkung von Opiaten

Fazit

Körpereigene Liganden von Opioidrezeptoren sind Opioidpeptide wie β - Endorphin, Enkephaline, Dynorphin und Endomorphine.

Sie sind ein Modell einer körpereigenen, opioidvermittelten Schmerz- und Entzündungshemmung im Gewebe

Synthetische peripher wirksame Opioidliganden entwickeln die gleiche Wirkung. Morphin als μ_{1-3} und κ und δ Agonist ist eine „dirty drug“

Der Vorteil der peripheren Applikation liegt darin, dass die nach intravenöser Gabe zentral vermittelten Nebenwirkungen vollständig ausbleiben. Die periphere Applikation vor allem von κ - Opioiden stellt deshalb eine attraktive Methode zur Therapie entzündlicher Prozesse dar

Formulierungen für lokal wirksame Opioide werden kommerziell entwickelt.

Opiate – eine pluripotente Substanzgruppe

Agenda

- » Opiathistorie
- » Hyperalgesie durch Opiate
- » Opiat-Rotation
- » Kombination von Opiaten – ein Sakrileg?
- » Entzündungshemmende Wirkung von Opiaten
- » **Kanzerogene Eigenschaften von Opiaten**
- » Neue Opiate
- » Was tun bei Durchbruchschmerz – ultraschnell wirksame Opiate
- » Häufigste und zu wenig thematisierte Nebenwirkung – Obstipation
- » Wie lange brauchen Nicht-Tumorschmerzpatienten Opiate? – LONTS

Kanzerogene Eigenschaften von Opiaten

In Vitro:

Im Mausmodell :

μ - Rezeptor Agonisten erhöhen die Metastasierung und stimulieren den VEGF¹⁾ Rezeptor zur Angiogeneese

Mammakarzinom

Prostatakarzinom

Bronchialkarzinom

hemmbar



Methylnaltrexon

Der Effekt ist unter Sevofluran oder/und Regionalanästhesie im Mausmodell nicht nachweisbar

Kanzerogene Eigenschaften von Opiaten

In Vivo:

Das Interesse basiert auf 2 retrospektiven Studien:

129 Pat. mit Mammakarzinom erhielten eine Mastektomie mit Axilla-Diss.

Vollnarkose mit Paravertebralblockade

Vollnarkose mit Opioiden

Ohne Metastasen nach 36 Monaten blieben 94% versus 77% ($p=0,012$)

Exadaktylos AK, Anesthesiology, 105 (2006)

354 Pat. mit Prostatakarzinom erhielten eine rad. Prostatektomie

Vollnarkose mit Epiduralanästhesie

Vollnarkose mit Morphinanalgesie

65% weniger Pat. bei Regionalanästhesie hatten einen PSA Anstieg nach 36 Monaten versus Kontrolle

Biki B; Anesthesiology, 109 (2008)

Kanzerogene Eigenschaften von Opiaten

In Vivo:

Eine prospektive randomisierte Studien mit Palliativpatienten:

Intrathekale Opioide versus orale Opioide

Die Überlebensrate nach 180 Tagen war 54% versus 37%

Smith TJ; J.Clin.Oncol., 27 (2002)

Aber:

Retrospektive Untersuchung an 700 Methadon-Substituierten zeigte keine

Veränderung der Neubildung von Tumoren berechnet auf 4000

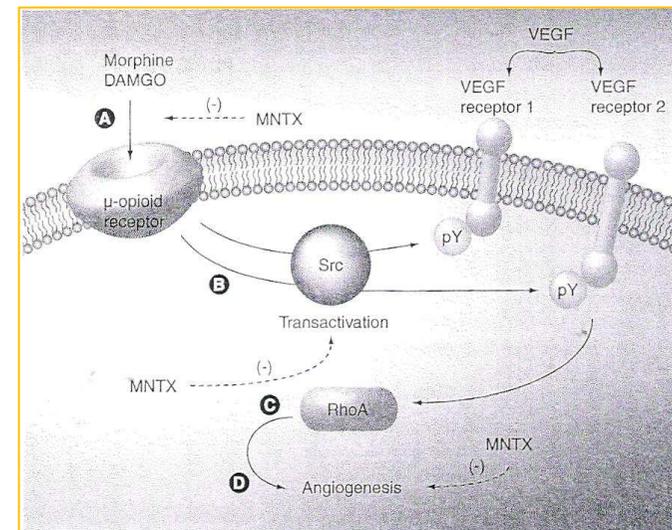
Patientenjahre

Tait RJ et al.; European Cancer Conference Barcelona (2007)

Kanzerogene Eigenschaften von Opiaten

Pathophysiologie:

- Periphere und Zentrale Opioid-Effekte sind unterschiedlich
- Proangiogene Genese über VEGF
- Stimulation von PgE_2 mit Einfluss auf Angiogenese und Tumorwachstum
- Cyclooxygenase 2 Aktivierung
- Beeinflussung der Hypothalamus/Hypophysen Achse
- Immunsuppressiv über den μ_3 -Rezeptor auf Makrophagen mit Hemmung von NK Zellen und AK Produktion
- Morphin hat auf diese Rezeptoren eine größere Wirksamkeit als Fentanyl und die endogenen Opiode



Kanzerogene Eigenschaften von Opiaten

Fazit aus den in vitro Ergebnissen:

- Ein onkogener Effekt von Opioiden auf Zelllinien von Mammakarzinom und Prostatakarzinom ist seit Jahren bekannt
- Opioide haben einen proangiogenen Effekt am ehesten μ_3 -Rezeptor vermittelt mit Einfluss auf VEGF
- Dieser Effekt ist durch peripher wirksames Methylnaltrexon hemmbar

Kanzerogene Eigenschaften von Opiaten

Fazit für die Praxis:

Ohne RCT mit großen Teilnehmerzahlen wird es keine eindeutige Entscheidung geben

Breiter Einsatz von Regionalanästhesieverfahren wenn immer möglich
Intratekale Opioidanwendung scheint onkologisch Vorteile vor peripher wirksamen Opioiden zu haben

Morphin als gemischter Rezeptoragonist eher ungünstig (μ_3)

Synthetische Opioide als gezielte μ_1 (analgetisch) und κ (antientzündlich) Agonisten wären zu bevorzugen

Opiate sind in der Humanmedizin alternativlos:

Studien brauchen neue rezeptorspezifische periphere Opioid-Antagonisten

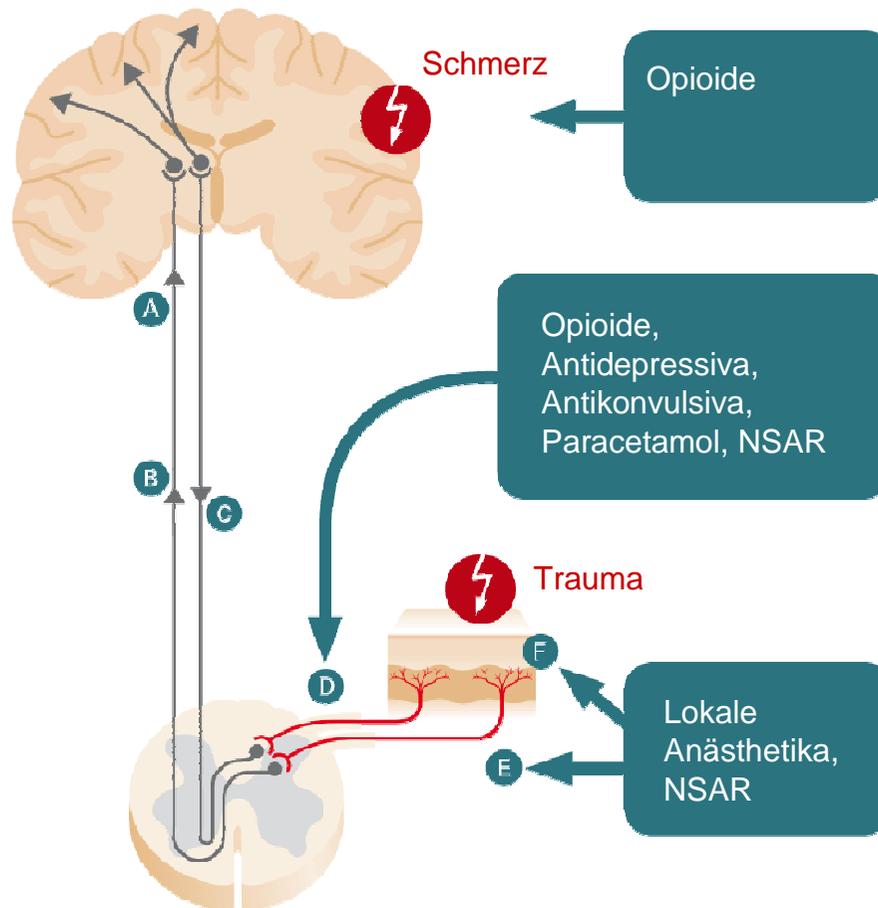
Opiate – eine pluripotente Substanzgruppe

Agenda

- » Opiathistorie
- » Hyperalgesie durch Opiate
- » Opiat-Rotation
- » Kombination von Opiaten – ein Sakrileg?
- » Entzündungshemmende Wirkung von Opiaten
- » Kanzerogene Eigenschaften von Opiaten
- » **Neue Opiate**
- » Was tun bei Durchbruchschmerz – ultraschnell wirksame Opiate
- » Häufigste und zu wenig thematisierte Nebenwirkung – Obstipation
- » Wie lange brauchen Nicht-Tumorschmerzpatienten Opiate? – LONTS

Neue Opiate

Analgetika und ihre Wirkorte



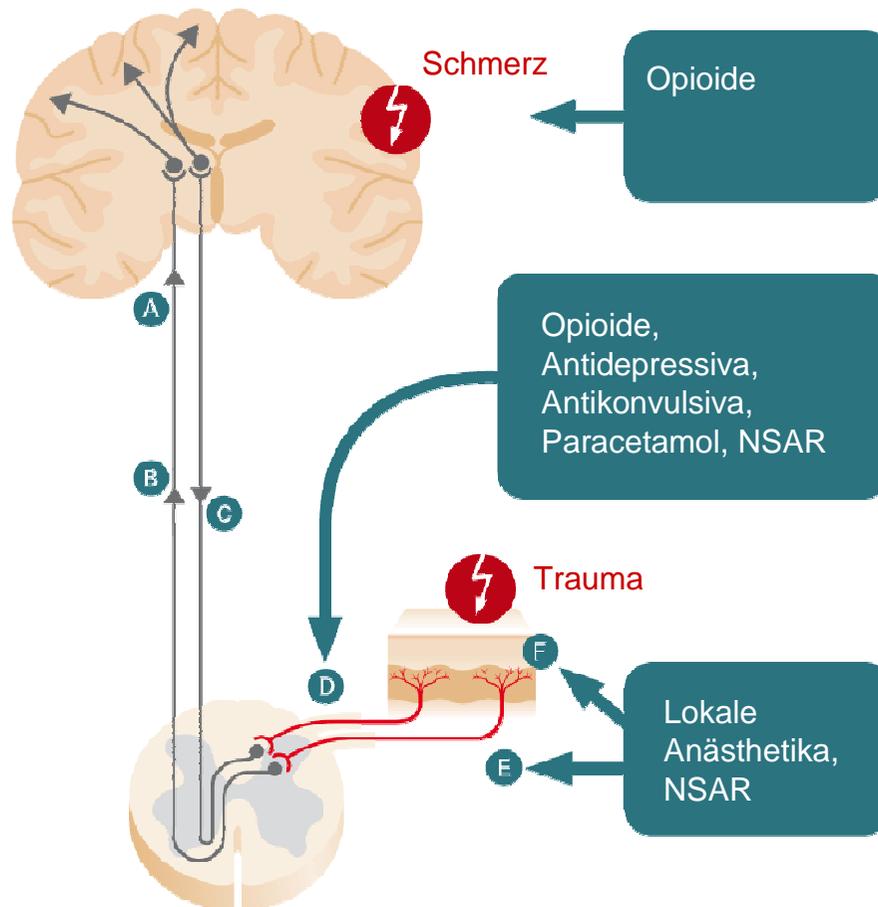
Opiode

- Wirken im Rückenmark an zwei Stellen
- Die präsynaptische Übertragung des Schmerzsignals wird gehemmt
- Die postsynaptische Membran wird hyperpolarisiert, wodurch die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung von Aktionspotenzialen sinkt

- A Aufsteigende Schmerzbahnen
- B Aufsteigender Traktus spinothalamicus
- C Absteigende Schmerzmodulation
- D Hinterhorn Ganglion
- E Peripherer Nerv
- F Periphere Nozizeptoren

Neue Opiate

Analgetika und ihre Wirkorte



TCA

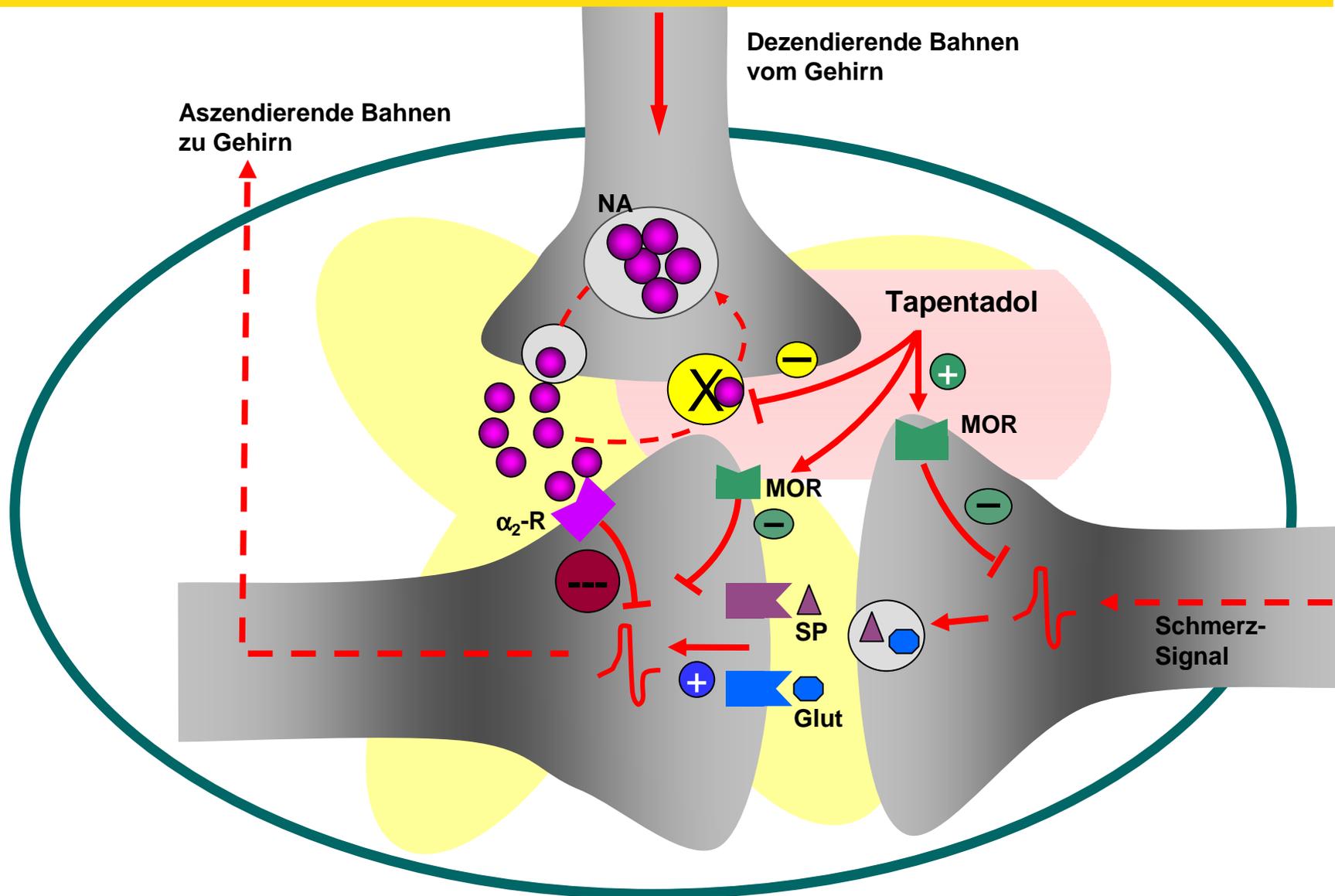
- Hemmen die Wiederaufnahme von NA, Serotonin oder 5-HT und verstärken die absteigende Schmerzhemmung

SNRI

- Hemmen selektiv die Wiederaufnahme von NA und 5-HT
- Keine relevante Affinität zu adrenergen, cholinergen oder histaminergen Rezeptoren

- A Aufsteigende Schmerzbahnen
- B Aufsteigender Traktus spinothalamicus
- C Absteigende Schmerzmodulation
- D Hinterhorn Ganglion
- E Peripherer Nerv
- F Periphere Nozizeptoren

Spinale Wirkung von Tapentadol über zwei endogene schmerzhemmende Mechanismen

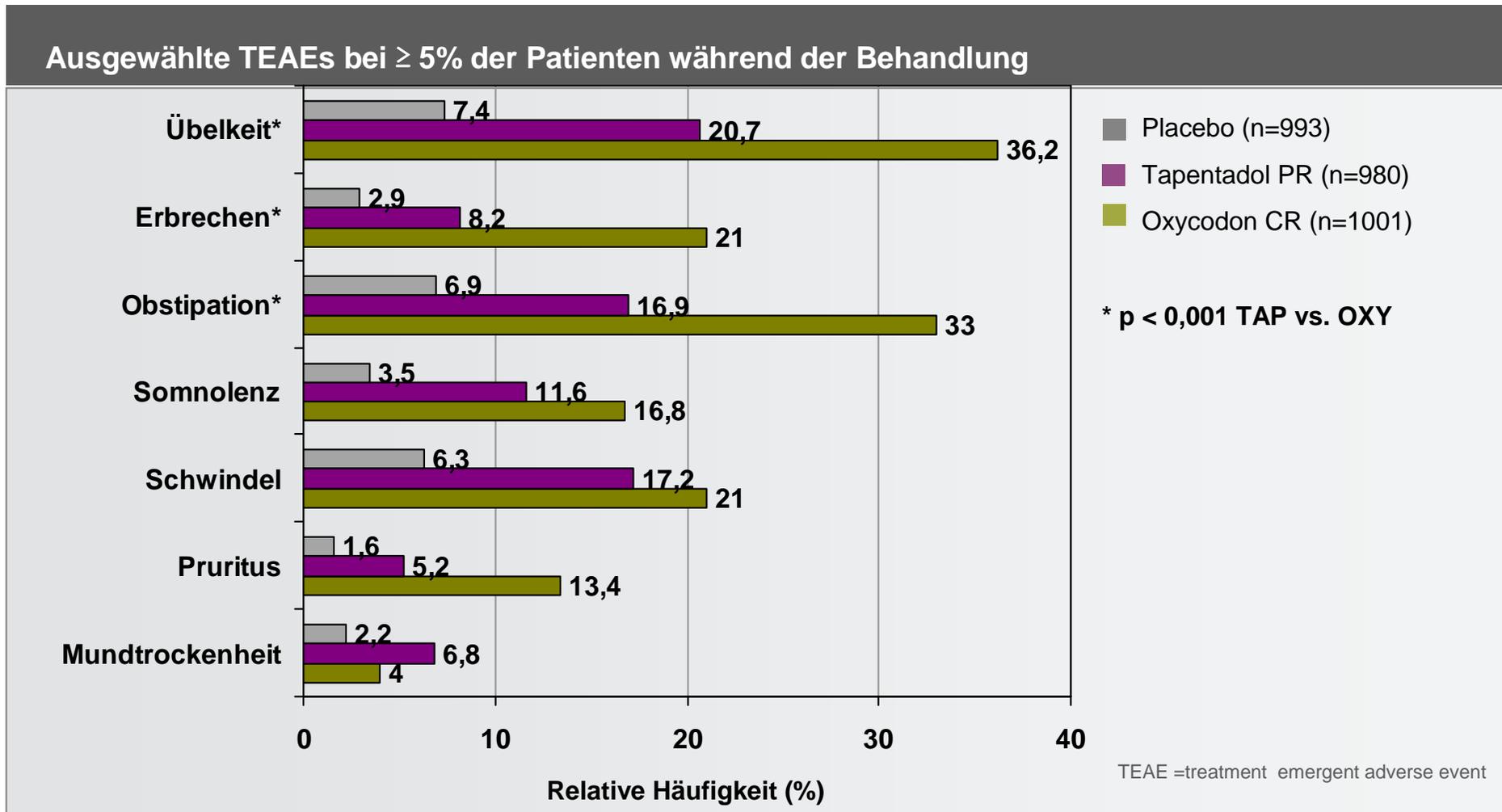


Neue Opiate

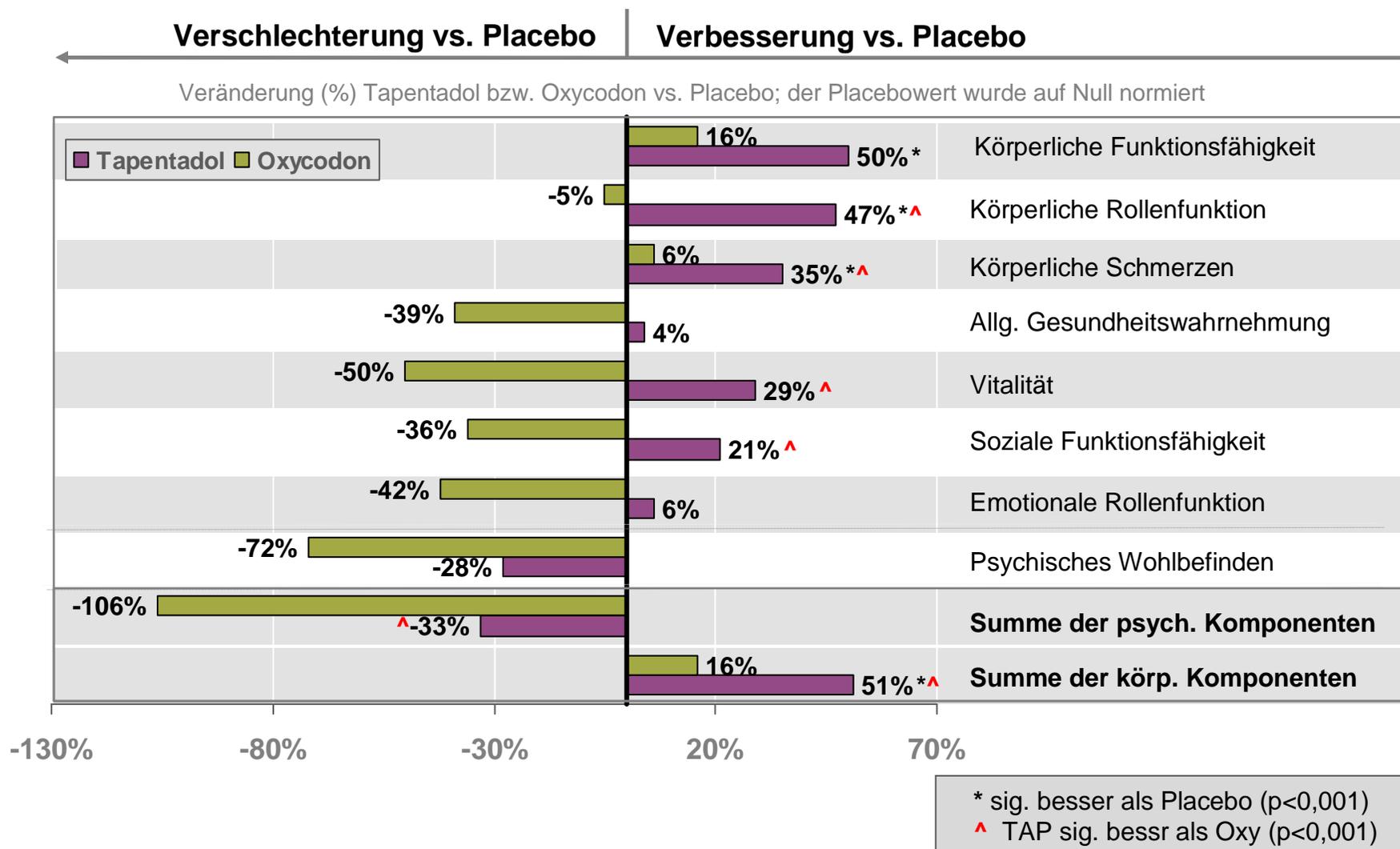
- ▶ **Tapentadol: eine Substanz mit zwei Wirkmechanismen:**
- ▶ **MOR (μ -Opioid-Rezeptor-Agonist):**
 - Spinal: Stimulation der prä- und postsynaptischen Opioidrezeptoren (Hemmung der Schmerzweiterleitung)
 - Supraspinal: Aktivierung der deszendierenden inhibitorischen Systeme
- ▶ **NRI (Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer):**
 - Spinal: Konzentrationserhöhung von Noradrenalin im synaptischen Spalt (Hemmung der Schmerzweiterleitung)

Durch Synergie beider Wirkmechanismen erreicht Tapentadol breite Wirksamkeit bei optimaler Verträglichkeit

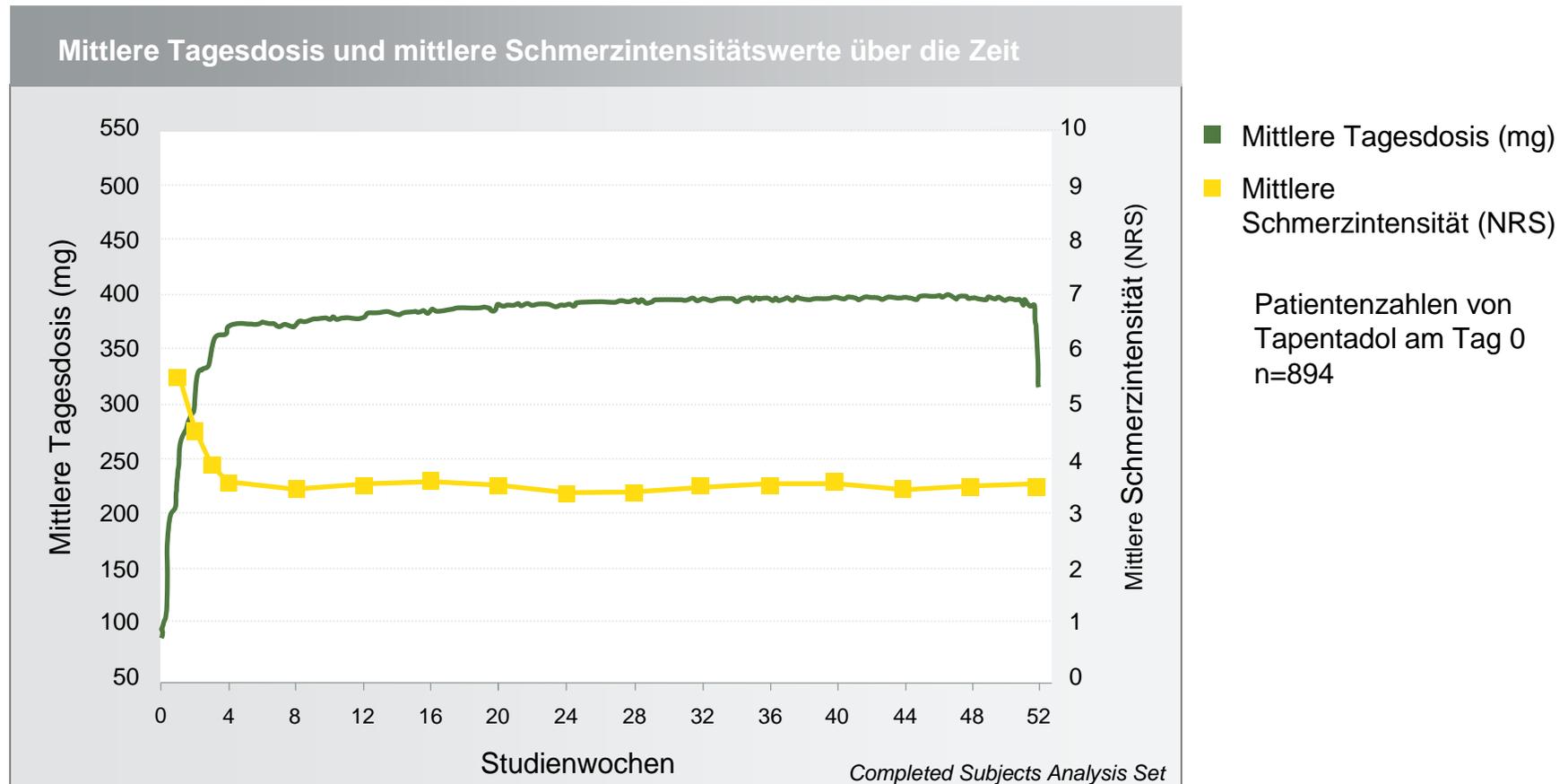
Verbesserung opiattypischer Nebenwirkungen unter Tapentadol:



Verbesserung der Lebensqualität (SF-36) unter Tapentadol:



1-Jahres-Sicherheitsstudie mit PALEXIA® retard



Keine Hinweise auf eine Toleranzentwicklung

Opiate – eine pluripotente Substanzgruppe

Agenda

- » Opiathistorie
- » Hyperalgesie durch Opiate
- » Opiat-Rotation
- » Kombination von Opiaten – ein Sakrileg?
- » Entzündungshemmende Wirkung von Opiaten
- » Kanzerogene Eigenschaften von Opiaten
- » Neue Opiate
- » **Was tun bei Durchbruchschmerz – ultraschnell wirksame Opiate**
- » Häufigste und zu wenig thematisierte Nebenwirkung – Obstipation
- » Wie lange brauchen Nicht-Tumorschmerzpatienten Opiate? – LONTS

Durchbruchschmerz

- Durchbruchschmerzen sind eine vorübergehende Verstärkung des Dauerschmerzes unter vorbestehender, gut eingestellter retardierter Basismedikation.¹
- Auftreten des Durchbruchschmerzes:
 - spontan, anfallsartig (“typische Attacke”, nicht vorhersehbar, BTCP)
- Davon abzugrenzen:
 - durch bestimmte Faktoren ausgelöst (“incident pain”, vorhersehbar bei Berührung, Lageänderung, Husten, Lachen etc.)
 - End-of-Dose-Failure

¹ Portenoy & Hagen. Pain 1990; 41 (3): 273–281
Nauck F., Eulitz N., Schmerz 2007; 21:359–370

Durchbruchschmerz



Auftreten bei bis zu 80 % aller Tumorpatienten, mit zunehmenden TU Stadium.⁴
Sie beeinträchtigen die Lebensqualität von Tumorpatienten erheblich.³

¹ Portenoy et al. Pain 1999; 81 (1–2): 129–134

² Gómez-Batiste et al. J Pain Symptom Manage 2002; 24 (1): 45–52

³ Portenoy & Hagen. Pain 1990; 41 (3): 273–281

⁴ Nauck F., Eulitz N., Schmerz 2007; 21:359–370

Ideale DBS-Medikation

- ▶ Schneller Wirkeintritt
- ▶ Kurze Wirkdauer
- ▶ Nicht invasiv
- ▶ Einfach zu gebrauchen



Applikationsformen von Opioiden

- Orale Applikation
- Intravenöse Applikation
- Applikation über die Mundschleimhaut (oral-transmukosal)
- Applikation über die Nasenschleimhaut (intranasal)

Applikationsformen von Opioiden - **Transmukosal**

Oral-transmukosale Applikation (über die Mundschleimhaut):

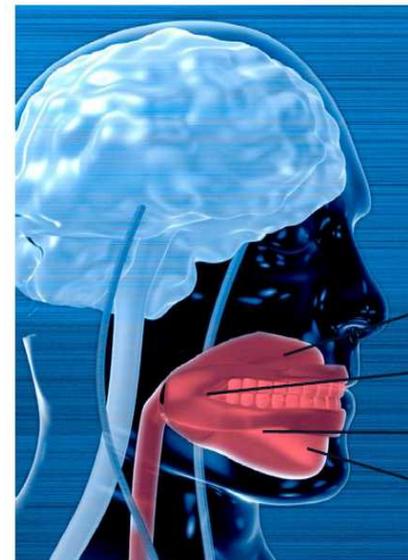
Vorteile:

- ▶ Große Oberfläche (~ 200 cm²) und gute Durchblutung der Mundschleimhaut
- ▶ Umgehung des First-Pass-Effektes
 - schneller Wirkeintritt,
 - kürzere Wirkdauer als orale Medikation; durch Verschlucken des Wirkstoffes evtl. zweiter Anstieg der Plasmaspiegel

Applikationsformen von Opioiden - **Transmukosal**

Oral-transmukosale Applikation: Vorteile

- ▶ Anwendbar bei Patienten mit
 - Schluckbeschwerden,
 - Übelkeit und Erbrechen sowie
 - Resorptionsstörungen
- ▶ Einfach anzuwenden:
 - hohe Patientenakzeptanz, da nicht-invasiv
- ▶ Kein spezielles Zubehör oder geschultes Personal benötigt



- Große Oberfläche
- Gute Durchblutung
- Hohe Permeabilität
- Einheitliche Temperatur

Oral-transmukosale Applikation: Nachteile

- ▶ Ungeeignet für Patienten mit
 - Mundtrockenheit oder
 - oraler Pathologie (z. B. Mundschleimhautentzündung, Tumore)

- ▶ Variable Bioverfügbarkeit wenn ein Teil des Wirkstoffes verschluckt wird

Applikationsformen von Opioiden - **Transmukosal**

Effentora[®] von  **Cephalon[®]** :

- ▶ Seit Januar 2009 verfügbar
- ▶ Buccaltablette mit Fentanylcitrat (als Brausetablette)
- ▶ Tablette wird in Wangentasche gelegt (buccal) und nicht gelutscht
- ▶ Schwierigkeiten bei Mundtrockenheit

Applikationsformen von Opioiden - **Transmukosal**

Effentora®

- ▶ Bioverfügbarkeit 65%¹
- ▶ Aufnahme: 50% über Mundschleimhaut, 50% über GI-Trakt¹
- ▶ T_{max} nach 46,8 Minuten (400µg)¹

- ▶ **Wirkeintritt zwischen 5 und 15 Minuten^{1,2}**
- ▶ **Wirkdauer ca. 2–3 Stunden**
- ▶ **Profil von Effentora® deckt sich gut mit der typischen DBS-Episode** und besser als Actiq®



Applikationsformen von Opioiden – **Nasale Applikation**

Vorteile

- ▶ Schneller Wirkeintritt, angemessen kurze Wirkdauer
Anwendbar bei Patienten mit Mundtrockenheit, Mundschleimhautentzündung, Schluckbeschwerden, Übelkeit und Erbrechen sowie Resorptionsstörungen
- ▶ Hohe Patientenakzeptanz, da nicht-invasiv und einfach anzuwenden
- ▶ Nur kleine Volumina (~ 150–200 µl pro Nasenloch) können verabreicht werden, ohne in Rachenraum abzufließen
- ▶ Kein spezielles Zubehör oder geschultes Personal benötigt

Nachteile

- ▶ Nur begrenzt geeignet für Patienten mit Erkrankungen der Nase (z. B. Borkenbildung, Tumore)

Applikationsformen von Opioiden – **Nasale Applikation**

Vorteile

- ▶ Große Oberfläche (~ 150–80 cm²) und gute Durchblutung der Nasenschleimhaut
- ▶ Wirkstoff entlang der Nn. olfactorii und des N. trigeminus direkt ins Gehirn → schnelle Wirkstoffaufnahme in Riechkolben und in Hirnflüssigkeit
- ▶ Umgehung des First-Pass-Effektes



Applikationsformen von Opioiden – **Nasale Applikation**

- **Indiziert für Durchbruchschmerzen:**
- Schneller Wirkeintritt^{1,2}
- Kurze Wirkdauer²
- Nicht invasiv
- Schnell und einfach in der Anwendung³
- Gut verträglich⁴
- Funktioniert auch bei Mundtrockenheit



Applikationsformen von Opioiden – **Nasale Applikation**

Nasales Fentanylcitrat

Instanyl® von  :

- ▶ Seit September 2009 verfügbar
- ▶ Nasenspray mit Fentanylcitrat

PecFent® von  :

- ▶ Seit August 2010 verfügbar
- ▶ Nasenspray mit Fentanylcitrat und Pektin

Applikationsformen von Opioiden – **Nasale Applikation**

Instanyl®

- ▶ Seit September 2009 verfügbar¹
- ▶ Nasenspray mit Fentanylcitrat
- ▶ Instanyl® ist zur nasalen Anwendung bestimmt
- ▶ Es wird empfohlen, dass der Patient während der Anwendung von Instanyl® in aufrechter Haltung sitzt

Applikationsformen von Opioiden – **Nasale Applikation**

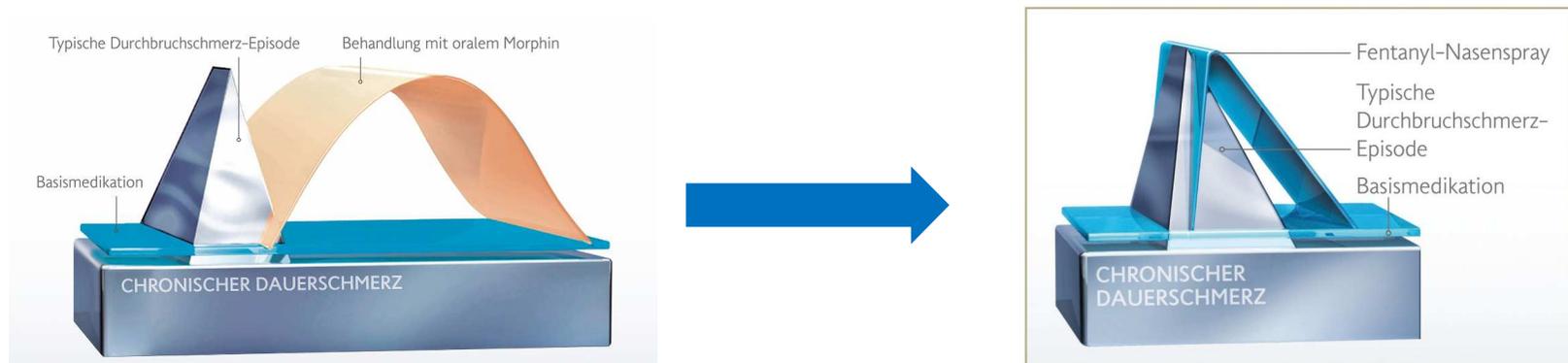
Instanyl®

- ▶ Bioverfügbarkeit 89%¹
- ▶ Aufnahme größtenteils über die Nasenschleimhaut
- ▶ Tmax nach 12,8 Minuten¹
- ▶ **Schmerzlindernde Wirkung nach 5 Minuten¹**
- ▶ **Wirkdauer ca. 56 Minuten**
- ▶ **Profil von Instanyl® deckt sich gut mit der typischen DBS-Episode**



Zusammenfassung

- ▶ DBS bei 40–80% der Tumorpatienten
- ▶ DBS hat Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten
- ▶ DBS ist stark, schnell und kurz
- ▶ DBS-Behandlung ist noch verbesserungsfähig
- ▶ Ideale DBS-Medikation sollte schnell und kurz wirken, nicht invasiv und einfach anzuwenden sein



Opiate – eine pluripotente Substanzgruppe

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !



Opiate – eine pluripotente Substanzgruppe

Agenda

- » Opiathistorie
- » Hyperalgesie durch Opiate
- » Opiat-Rotation
- » Kombination von Opiaten – ein Sakrileg?
- » Entzündungshemmende Wirkung von Opiaten
- » Kanzerogene Eigenschaften von Opiaten
- » Neue Opiate
- » Was tun bei Durchbruchschmerz – ultraschnell wirksame Opiate
- » **Häufigste und zu wenig thematisierte Nebenwirkung – Obstipation**
- » Wie lange brauchen Nicht-Tumorschmerzpatienten Opiate? – LONTS

Häufigste und zu wenig thematisierte Nebenwirkung – Obstipation

Opioid-Induzierte Obstipation
trotz Prophylaxe
ca. 40% bei Schmerzpatienten
ca. 72% bei Tumorpatienten

Abhängigkeit vom Alter
Einnahme von Laxantien bei >
65Jährigen
22% die Zuhause leben
63% die in Pflegeheimen leben

Behandlung mit Laxantien führen
im Vergleich zur gesunden
Vergleichsgruppe nur in 15%
zum Erfolg

Keine Toleranz-Entwicklung!

Pain in Cancer Study 2009 IASP

Rom Kriterien für Funktionelle Gastrointestinale Störung (1999/2006)

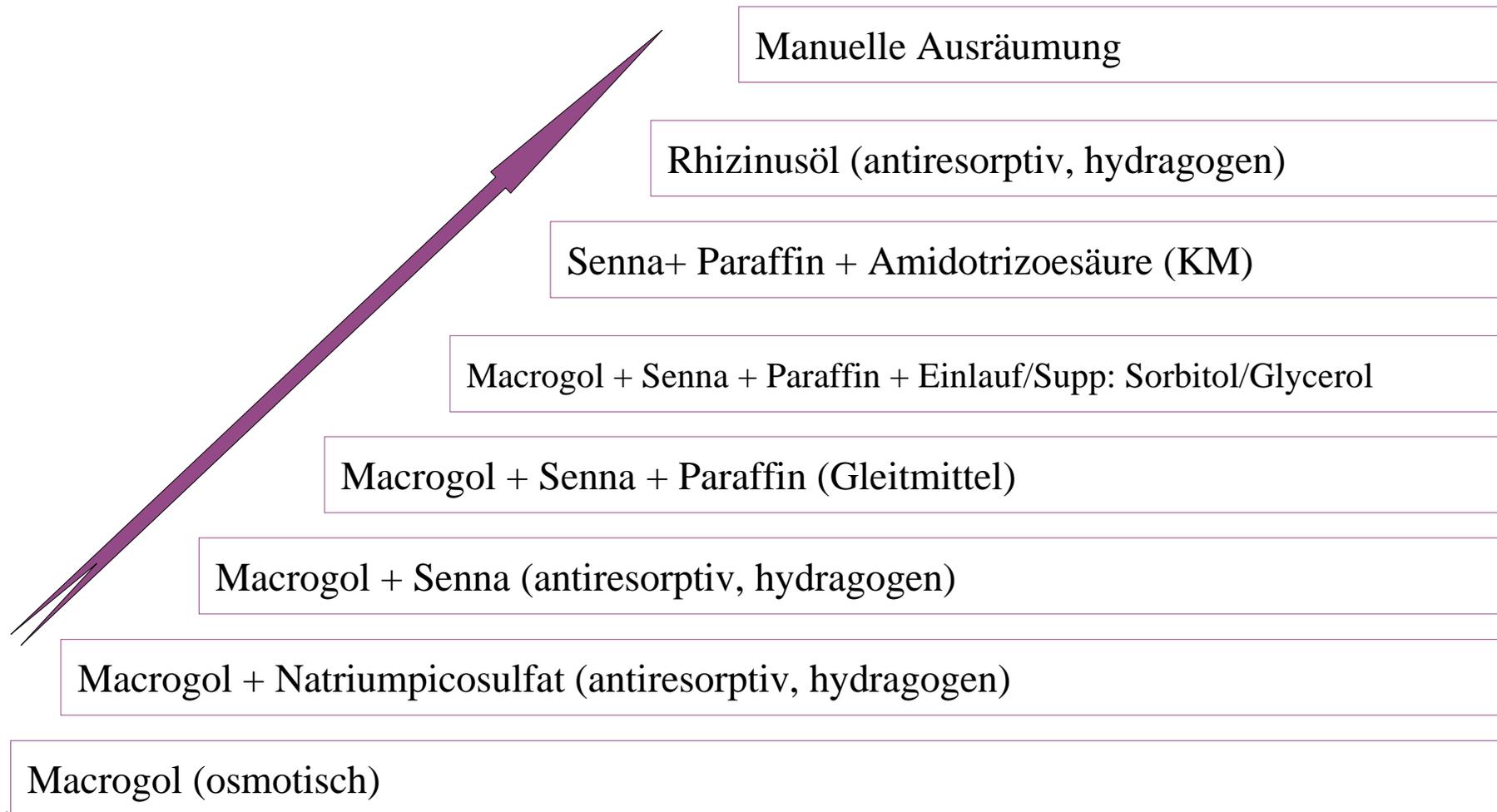
Obstipation wird durch das Vorhandensein von mindestens zwei der folgenden Symptome gekennzeichnet:

- starkes Pressen beim Stuhlgang,
- klumpige oder harte Fäzes,
- das Gefühl einer inkompletten Entleerung,
- das Gefühl einer anorektalen Obstruktion,
- die Notwendigkeit, durch manuelle Manöver den Stuhlgang zu erleichtern (digitales Ausräumen, Stützen des Beckenbodens),
- eine Häufigkeit der Darmentleerung von weniger als 3 pro Woche.

Häufigste und zu wenig thematisierte Nebenwirkung – Obstipation

Laxanzien bei opioidbedingter Obstipation

Stufenschema nach Klaschik et al. 2007



Häufigste und zu wenig thematisierte Nebenwirkung – Obstipation

Tab. 1 Verschiedene Klassen von Opioidrezeptoren [32]		
Funktion	Rezeptorsubtyp	Agonistenwirkung
Analgesie		
Supraspinal	$\mu 1, \kappa 3, \delta 1, \delta 2$	Analgetisch
Spinal	$\mu 2, \kappa 2, \delta 1$	Analgetisch
Organwirkungen		
Respiratorische Funktion	$\mu 2$	Abnahme
Verdauung	$\mu 2, \kappa$	Abnahme
Sedierung	μ, κ	Zunahme
Diurese	$\kappa 1$	Zunahme
Hormonregulation		
Prolaktin	$\mu 1$	Erhöhte Freisetzung
Wachstumshormon	$\mu 2$ oder δ (oder beide)	Erhöhte Freisetzung
Gonadotropin-Releasing-Hormon	$\mu 3$	Erhöhte Freisetzung
Kortikotropin-Releasing-Hormon	$\mu 3$	Erhöhte Freisetzung
Vaskuläres Endothel	$\mu 3, \delta 2$	Runter- bzw. Hochregulierung
Neurotransmitterfreisetzung		
Acetylcholin	$\mu 1$	Inhibierung
Dopamin	$\mu 2, \mu 3, \delta$	Inhibierung
Noradrenalin	$\mu 3$	Inhibierung

Häufigste und zu wenig thematisierte Nebenwirkung – Obstipation

90%	der μ -Opioidrezeptoren des Darmes befinden sich im Dünndarm und sind entscheidend für die Rück-Resorption von Flüssigkeit und Motilität
2-4 Std. 4-12 Tage	dauert normaler Weise die DD Transitzeit (Kolon 2-4 Tage) kann die Transitzeit dauern unter Opioidbehandlung
15%	der opioidbehandelten Patienten erleiden keine Obstipation

Transit Effekte nehmen unter Immobilität und mangelnder Flüssigkeitszufuhr zu
Naloxon kann wegen ZNS Penetration nicht ausreichend hoch Dosierte werden

Auffallend:

nur 11% der Pat. erhielten Motilität-Stimulantien und Weichmacher bis zu Höchstdosis

8% der optimal behandelten Pat. bleiben „Therapieresistent Obstipiert.“

Häufigste und zu wenig thematisierte Nebenwirkung – Obstipation

Relistor® von Wyeth Pharmaceutical, UK

Methylnaltrexon (MNTX) ist seit 2008 europaweit zur Behandlung der OIO zugelassen

- Maximale Wirkung 4 Stunden nach s.c. Anwendung
- Einzeldosis 1x8mg bzw. 12mg s.c. alle 2 Tage (Durchschnitt alle 6 Tage, maximal 1x/Tag, bei möglicher Dosisverdoppelung)
- Keine intrinsische Aktivität am Rezeptor, keine ZNS Penetration
- Keine Abschwächung der zentrale gesteuerten Schmerzwirkung auch bei Schrankenstörungen durch Hirnmetasten
- Unveränderte Ausscheidung über Stuhl und Urin
- NW : Bauchschmerzen, Übelkeit, Durchfall, Flatulenz
- Kosten ca. 55 € pro Injektion

Häufigste und zu wenig thematisierte Nebenwirkung – Obstipation

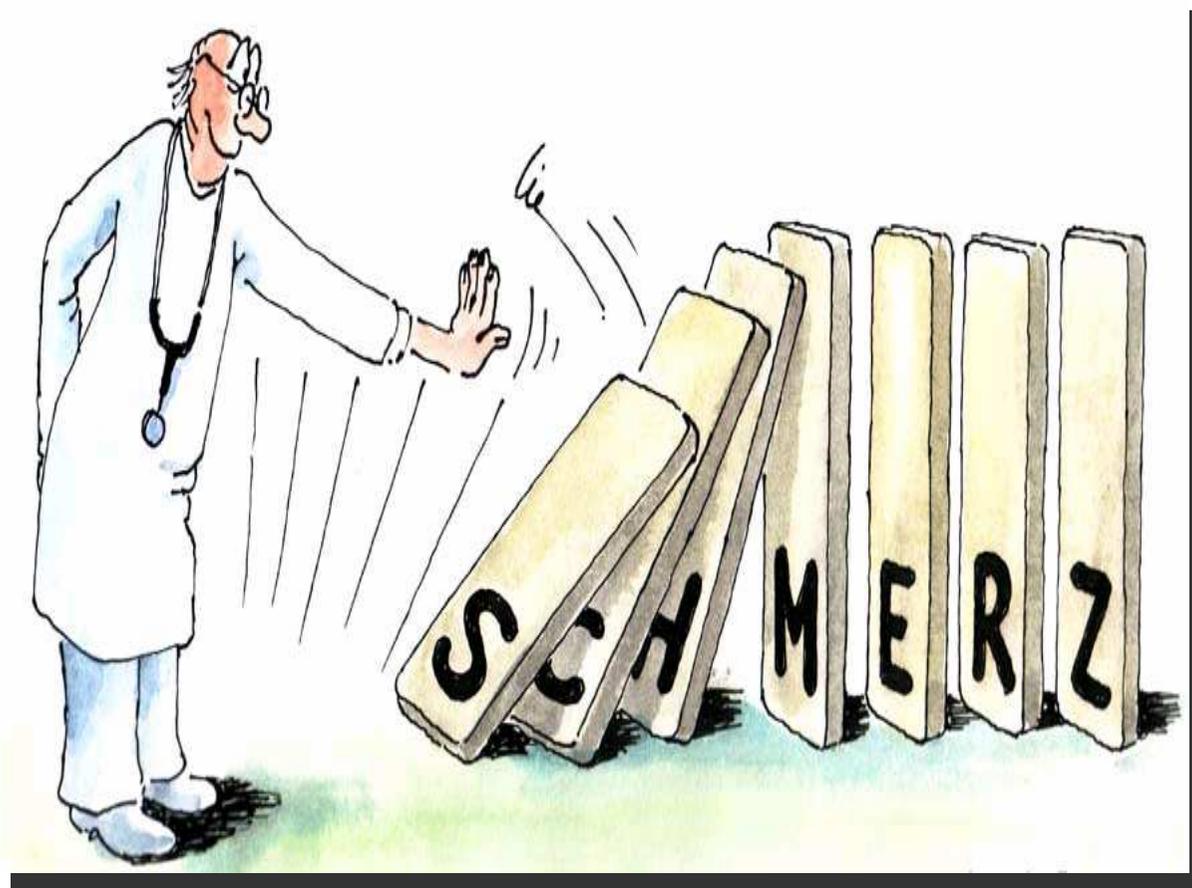
Fazit:

Konsequente Prophylaxe bei Opiattherapie mit Macrogol und Prokinetika unter Ausnutzung der Maximaldosis

8% der optimal therapierten Opiatpatienten bleiben weiter obstipiert mit schwere Folgen für Wohlbefinden bis zum paralytischen Ileus

Metylnaltrexon ist in diesem Fall eine sichere und wirksame Therapie mit überschaubaren Nebenwirkungen, allerdings hohen Kosten

Nochmals vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit !



Opiate – eine pluripotente Substanzgruppe

Agenda

- » Opiathistorie
- » Hyperalgesie durch Opiate
- » Opiat-Rotation
- » Kombination von Opiaten – ein Sakrileg?
- » Entzündungshemmende Wirkung von Opiaten
- » Kanzerogene Eigenschaften von Opiaten
- » Neue Opiate
- » Was tun bei Durchbruchschmerz – ultraschnell wirksame Opiate
- » Häufigste und zu wenig thematisierte Nebenwirkung – Obstipation
- » **Wie lange brauchen Nicht-Tumorschmerzpatienten Opiate? – LONTS**

Wie lange brauchen Nicht-Tumorschmerzpatienten Opiate? – LONTS

- Auftraggeber war die DGSS / DGS
- 29 Experten verschiedener Fachgesellschaften
- Bearbeitungszeitraum 2006- 2009
- Aufgenommenen Studien mussten bis 2007 erschienen sein
- 1. Stufe für RCT
- 2. Stufe auch für unkontrollierte, aber klinisch relevante Behandlungsabläufe

Wie lange brauchen Nicht-Tumorschmerzpatienten Opiate? – LONTS

Sind Opioide auch bei chronischen nichttumorbedingten Schmerzen (CNTS) wirksam?

Die Effektivität von Opioiden bei chronischen nichttumorbedingten Schmerzen ist für eine Anwendungsdauer zwischen drei Wochen und drei Monaten durch randomisiert kontrollierte Studien belegt (LONTS A1).

Bei welchen CNTS ist ihre Wirkung belegt?

Die Effektivität von Opioiden ist bei Rückenschmerzen, bei Gelenkschmerzen und bei neuropathischen Schmerzen belegt (LONTS A9). Damit kann entgegen früheren Annahmen das Therapieangebot für neuropathische Schmerzen um Opioide erweitert werden.

Ein Wirkungsnachweis von Opioiden bei chronischem Kopfschmerz ist bisher nicht gelungen.

Wie lange brauchen Nicht-Tumorschmerzpatienten Opiate? – LONTS

Gibt es Belege für die Wirksamkeit für Daueranwendungen (länger als 90 Tage)?

Zulassungsstudien für Opioide sind für eine Therapie über drei Monate vorgeschrieben;

Für über diese Zeit hinausgehende Daueranwendungen stehen nur unkontrollierte klinische Studien mit lückenhaften Daten zur Verfügung. Längere Therapien benötigen eine Überprüfung der fortbestehenden Wirksamkeit unter ärztlicher Anleitung und Kontrolle mit geeigneten Maßnahmen (Anamnese, Schmerztagebuch, Auslassversuch, Opioidreduktion) (LONTS A6, A8, D11).

Übersichtsarbeiten aus den USA lassen ein hohes Maß an Fehlgebrauch erkennen:

Nicht-Tumorschmerz	48%
Rückenschmerz	24%

Schwarzer, 2011, BMH Bochum

Wie klinisch bedeutsam ist die Wirkung opioidhaltiger Analgetika bei CNTS?

Bei chronischen nichttumorbedingten Schmerzen haben Monotherapien mit Opioiden ebenso wie nichtmedikamentöse Monotherapien nur begrenzte spezifische Effekte (LONTS A7); erst zusammen mit dem unspezifischen Effekt ergibt sich ein klinisch bedeutsamer Effekt von 25 Einheiten auf der Skala null bis 100.

Wie lange brauchen Nicht-Tumorschmerzpatienten Opiate? – LONTS

Fazit: Ist mein individueller Patient ein Responder?

Nutzen einer Opiattherapie bis 3 Monate Behandlung nur in Kombinationstherapie belegt, möglichst im multidisziplinären Therapiesetting. Keine Monotherapie.

Nutzen bis 3 Monate belegt in Hinblick **auf NRS und Verbesserung der Funktionalität**.

Kein messbarer Nutzen für die Lebensqualität studienbedingt.

Bei Langzeitanwendung über 3 Monate kein klinische Schmerzverbesserung belegbar, aber Zunahme der Nebenwirkungen und Wechsel in nicht-medikamentöse Verfahren oder Fehlgebrauch.

Die Behandlung von Nicht-Tumorschmerzen sollte sich **nicht nach dem WHO-Stufenschema** richten, da bei diesen Patienten Eskalation kein Leitgedanke ist.

Non-Responder insistieren häufig in eine Opiattherapie, obwohl sie dysphorisch und wesensverändert sind und oft gegen alternative Behandlungsverfahren.

Hier bring **eine Entzug** meist eine Schmerzreduktion und Stimmungsverbesserung.

Opiate – eine pluripotente Substanzgruppe

Und nun wirklich: Vielen Dank!

