

Probleme bei der Therapie mit Opioiden

(Workshop 8. Internationale Palliativwoche Sylt, 2019)

© Prof. Dr. C. Maier

(Bochum)

Folien dürfen für die interne Fortbildung mit Quellenangabe verwendet werden. Eine kommerzielle Nutzung ist nicht gestattet.

Rückfragen an christoph.maier@rub.de

Dosisfindung

Opioidnaive Patienten

Patienten zur Umstellung von einem anderen Opioid

Intravenös vorbehandelte Patienten (z.B. postoperativ mittels PCA)

Beginn mit niedriger Dosis z.B. 2x10 mg Morphin retard (in Einzelfällen mit kurzwirksamen Opioiden titrieren)

Äquivalenzdosierung bestimmen (Tab.20.8), mit 25-50% der kalkulierten Tagesdosis verteilt auf 2 Gaben/Tag

Ausreichende Analgesie ?

Nebenwirkungen behandelbar ?

Nein

Nein

Ja

Ja

tolerable Nebenwirkungen ?

Nein

Ja

Dosis schrittweise erhöhen bis **maximal 100 mg Morphinäquivalent/Tag** (Tab. 20.8) evtl. Zeitintervall verkürzen (maximal 3 Einnahmen/Tag) Nebenwirkungen behandeln

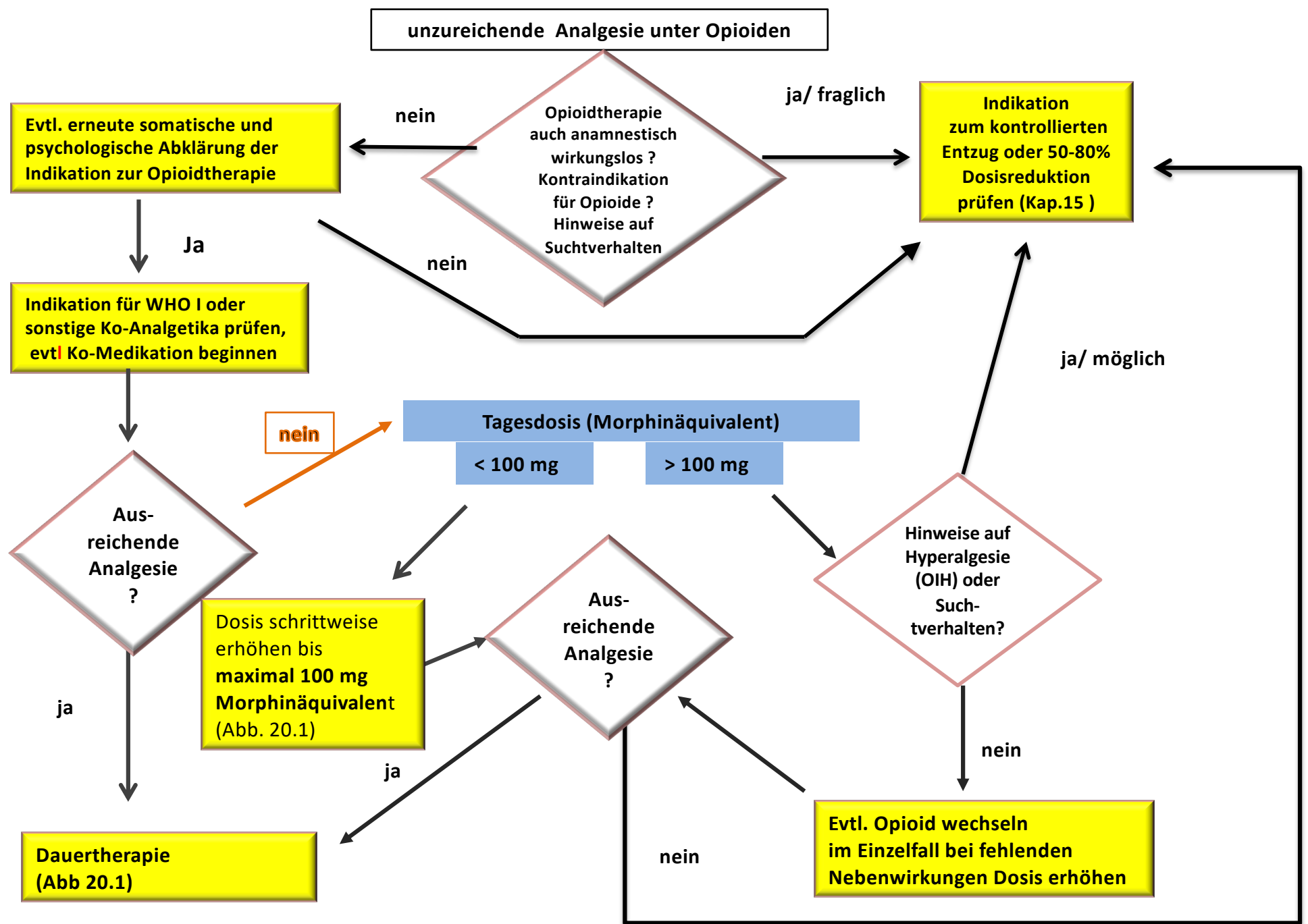
V. auf Opioid-insensitiven Schmerz

Keine weitere Dosissteigerung, Re-Evaluation der Diagnostik (Abb.20.2)

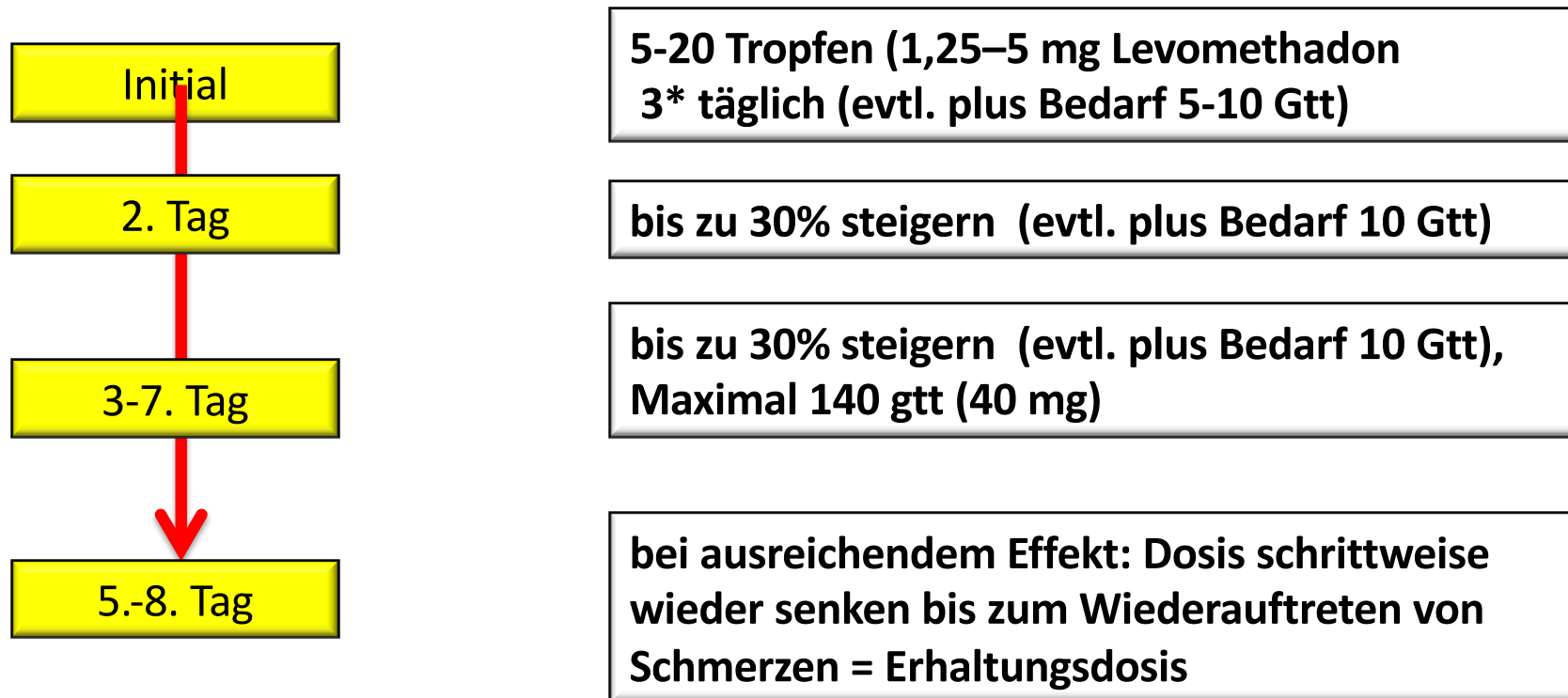
Opioid-sensitiver Schmerz

Geringstmögliche Dosis max. 3 Gaben/Tag

Dauerhaft Wirkung und Nebenwirkung überwachen
Re-Evaluation nach 3-6 Monaten



Vorschlag zur Dosisfindung von L-Polamidon



Probleme bei der Opioidtherapie

- **Unzureichende oder fehlende Wirksamkeit (Schmerzen trotz Opioiden)**
- **Zu starke Nebenwirkungen**
 - Sedierung, Atemdepression
 - Verwirrtheit, Delir, Halluzination etc.
 - Suchtverhalten
 - Verstopfung
 - Übelkeit / Erbrechen
 - sonstige
- **problematische Vorgeschichte / Begleiterkrankung**
 - Suchtanamnese
 - Nieren- /Lebererkrankung
 - Atemerkkrankung

Leitsymptome einer Therapie- fehlentwicklung bei Langzeit- therapie mit Opioiden

Hinweise für psychotrope UAW (Therapiefehler)

Tages)-Müdigkeit
Schlafstörung
Depressiven Episoden
Kognitive Einschränkung
reduzierte Aktivität
Sozialer Rückzug
Konflikte in Ehe, Familie und bei
der Arbeit / arbeitsunfähig
Zunahme psychotroper UAW

Hinweise für Fehlumgang mit Opioiden (ICD 11.1)

Beigebrauch psychotroper
Substanzen
Weitereinnahme gegen
ärztl. Rat
Wunsch nach
Therapiesteigerung

Hinweise auf eine OIH

Schmerzzunahme trotz
steigender Dosis /Opioid-
rotation
Neue Schmerzlokalisierung
Transformation zu diffusen
Schmerzbildern
Druckhyperalgesie
Wirkungslosigkeit anderer
Therapien (z.B. Physiotherapie)

Hinweise für eine Suchterkrankung (ICD F11.2)

Unregelmäßigkeit bei Beschaffung
(z.B. Zusatzrezept, Kap 23)
Craving Symptome ./.
Kontrollverlust,
zwanghafter Gebrauch,
Einnahme illegaler Drogen
Injektionen oraler /transdermaler
Applikationsformen,
Rezeptfälschungen usw.

S3-Leitlinie Schmerztherapie (LONTS): Hinweise auf Abhängigkeitserkrankung oder Fehlgebrauch – Teil 1

- Schwierigkeiten in Arbeit, Familie und sozialem Umfeld
- Termine werden wiederholt versäumt
- Mangelnde Teilnahme an anderen Therapiemaßnahmen (z. B. Physiotherapie)
- Widerstand gegen Veränderungen der Behandlungsweise (Dosierung, Präparat) trotz erkennbarer negativer physiologischer und psychologischer Effekte der Medikation
- Aussagen über nicht beabsichtigte psychische Auswirkungen (euphorisierend, sedierend u. ä.)
- Nicht verordnete Verwendung des Medikaments zur Behandlung anderer Symptome

S3-Leitlinie Schmerztherapie (LONTS): Hinweise auf Abhängigkeitserkrankung oder Fehlgebrauch – Teil 2

- Abweichungen von der Einnahmевorschrift (z. B. Dosiserhöhungen)
- Zunehmendes Verlangen nach kurz wirkenden Opioiden
- Mehrfaches „Verlieren“ von Rezepten
- „Ausleihen“ von Opioidschmerzmitteln bei Dritten (z. B. Mitpatienten, Bekannten oder Familienmitgliedern)
- Versuche, bei anderen Ärzten, in Kliniken oder Notaufnahmen, Verschreibungen zu erhalten, ohne den behandelnden Arzt zu informieren
- Beschaffung oder Weitergabe von Opioidschmerzmitteln außerhalb des medizinischen Rahmens

Ursachen von Schmerzen unter einer Opioidtherapie

Opioid-induzierte Hyperalgesie(OIH)

- Schmerzzunahme / Hyperalgesie
 - unter Opioidgabe
 - nach Absetzen der Opioide



Gewöhnung /Tachyphylaxie

- Wirkabnahme, Wirkzunahme bei Dosissteigerung

Primäre oder sekundäre Teil- oder Unwirksamkeit

- opioid-insensitive Schmerzen

Sucht / Abhängigkeit / schädlicher Gebrauch

Durchführung Entzug

Management der kontrollierten Entzugsbehandlung

● Vorbereitung

- Indikation sichern (Grunderkrankung, Ko-Morbidität, Suchthinweise)
- Motivation klären
 - ex- und intrinsische Gründe
 - Drug Monitoring
 - Vertrag und Edukation

● Entzug

- stationär /ambulanter Entzug
- Womit beginnen
 - Anfangsdosis / Umstellung ?
 - Überwachung (O₂-Sättigung, Drug Monitoring)
 - Prävention / Behandlung von Komplikationen
 - Ziele festlegen (Entzug vs. Umstellung)
- Beendigung
 - Dauer ?

● Nachbehandlung

- Suchtmedizinische Nachbehandlung ?
- Optimierung /Neustart Schmerztherapie z.B. multimodale Behandlung

Management bei Entzugsbehandlung

Medikamente zur Linderung der Entzugssymptome

● Standard:

Clonidin

beginnend 3x75 µg (in Abhängigkeit von RR und HF)



Poststationär
ausschleichen

● Bedarfsmedikation:

Angst/Unruhe: Lorazepam (Tavor®)

Schlafproblemen: Zopiclon®

Bauchkoliken: Butylscopolamin (Buscopan®) Diarrhoe:

Loperamid bei Bed.

Schmerz: ASS, COXibe, Interventionen



Vor Entlassung
absetzen

Ziel des Entzugs

Kompletter Entzug oder signifikante Dosisreduktion ?

Vorher: Beide Ziele dem Patienten als gleichwertig kommunizieren !

Ermutige dem Patienten zum Totalentzug

89 %

Starte mit deutlicher Reduktion (30-50%)
und reduziere 10-20% jeden Tag über 7-10 Tage auf Null

aber

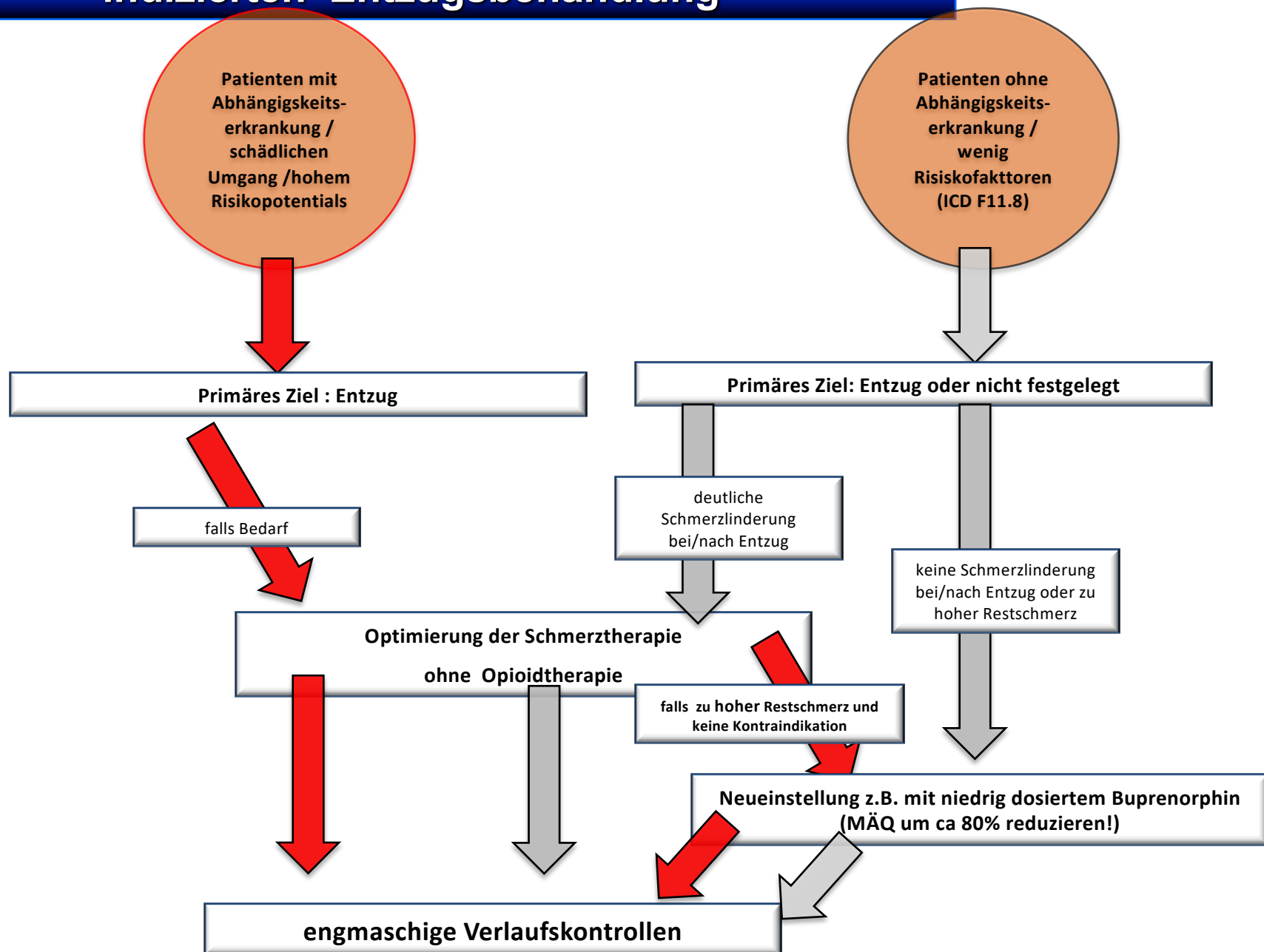
- wenn der Schmerz nicht abfällt oder ansteigt > 5 NRS
- UND keine Hinweise auf Sucht
- wenn Escape-medication und psychologische Behandlung
- der Patient wieder möchte

11 %

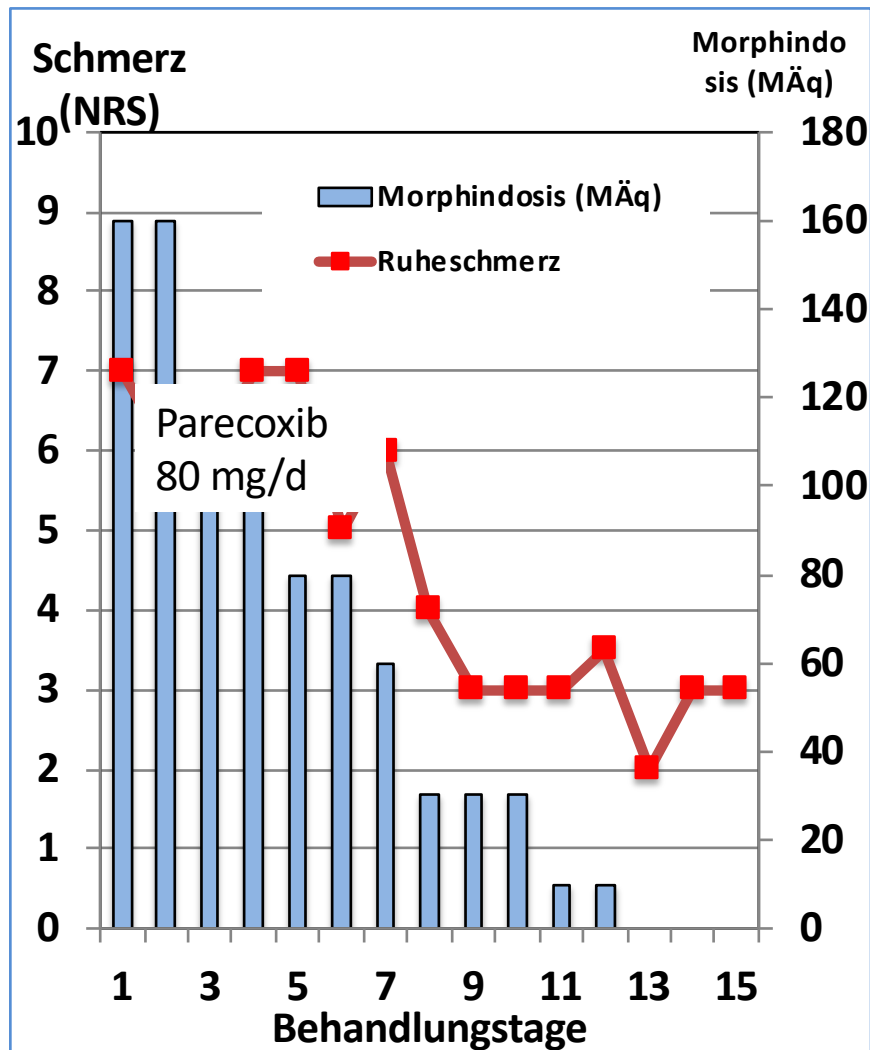
-> Neubeginn mit Buprenorphin (0,8-1.2 µg/Tag) oder anderes SL Opioid aber
keine Entscheidung vor Tag 7

Follow-up 3-7 Tage, Entlassung nach 10-14 Tagen
nach 4 Wochen Start der Nachbehandlung z.B. Quotentraining bei Rückenschmerz

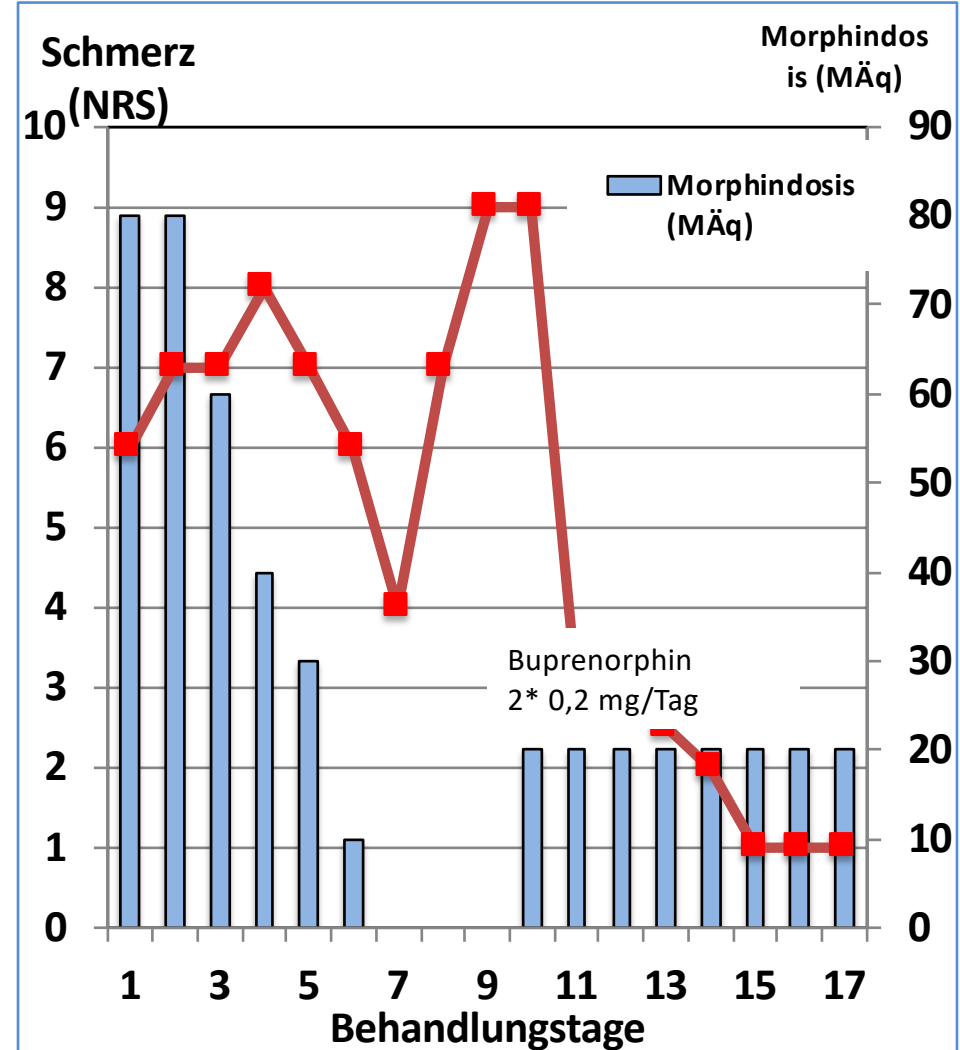
Entscheidungsbaum bei einer schmerzmedizinisch indizierten Entzugsbehandlung



Fallbeispiele Patiententagebücher während des kontrollierten Entzugs

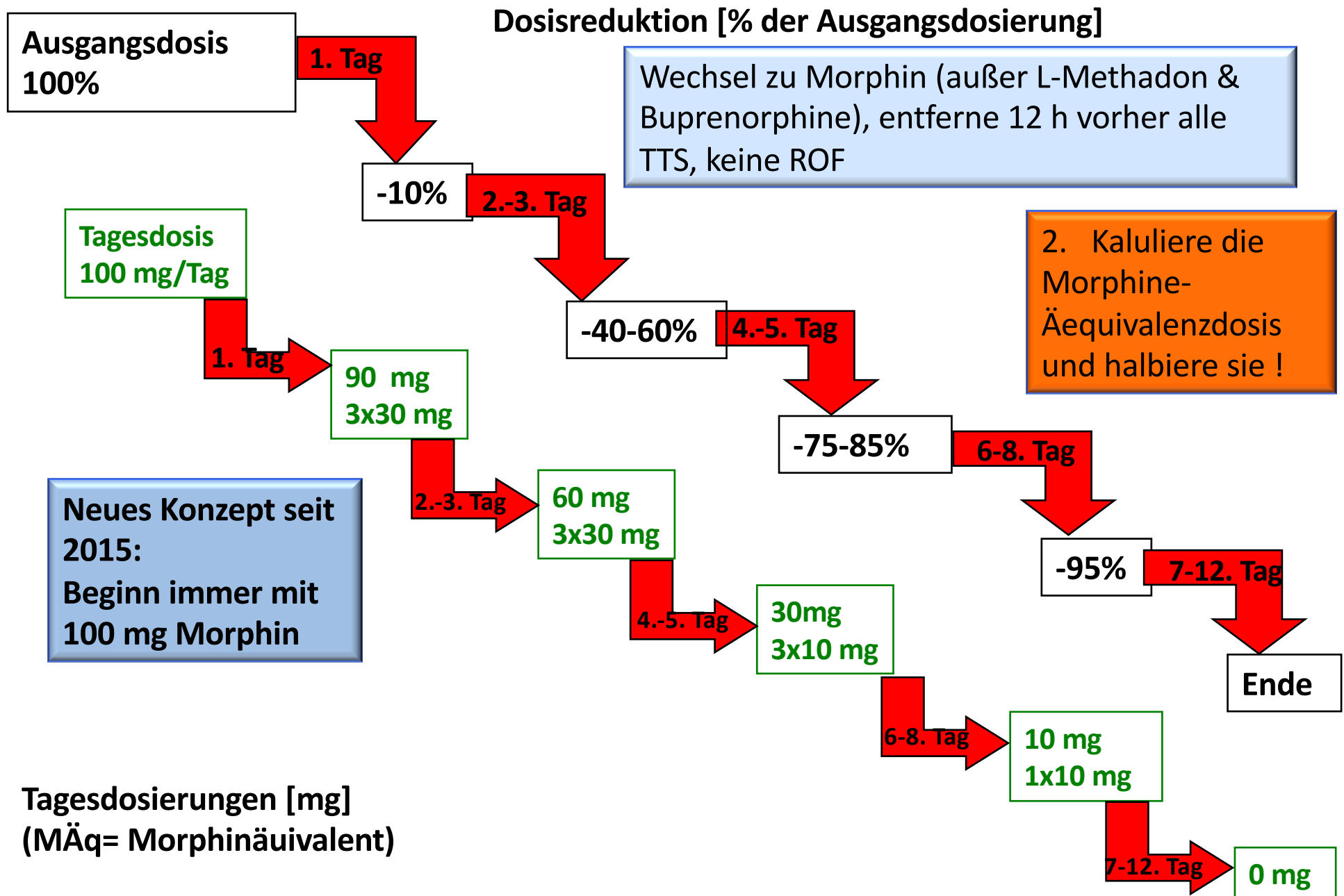


Pat. mit Rückenschmerz und Opioid-induzierten Schmerzen und Rückgang der Schmerzen während des Entzugs



Pat. mit Small-Fiber Neuropathie, Schmerzzunahme nah Entzug, Besserung nach Umstellung auf Buprenorphin trotz 75% Reduktion des Dosis

Stationärer Entzug über 12-14 Tage bei Patienten mit langer Opioidaufnahme: Schritte der Dosisreduktion



Vergleich der Opioide

Wo stehen die Opioide im Stufenplan? Neuropathischer Schmerz



Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults:
a systematic review and meta-analysis

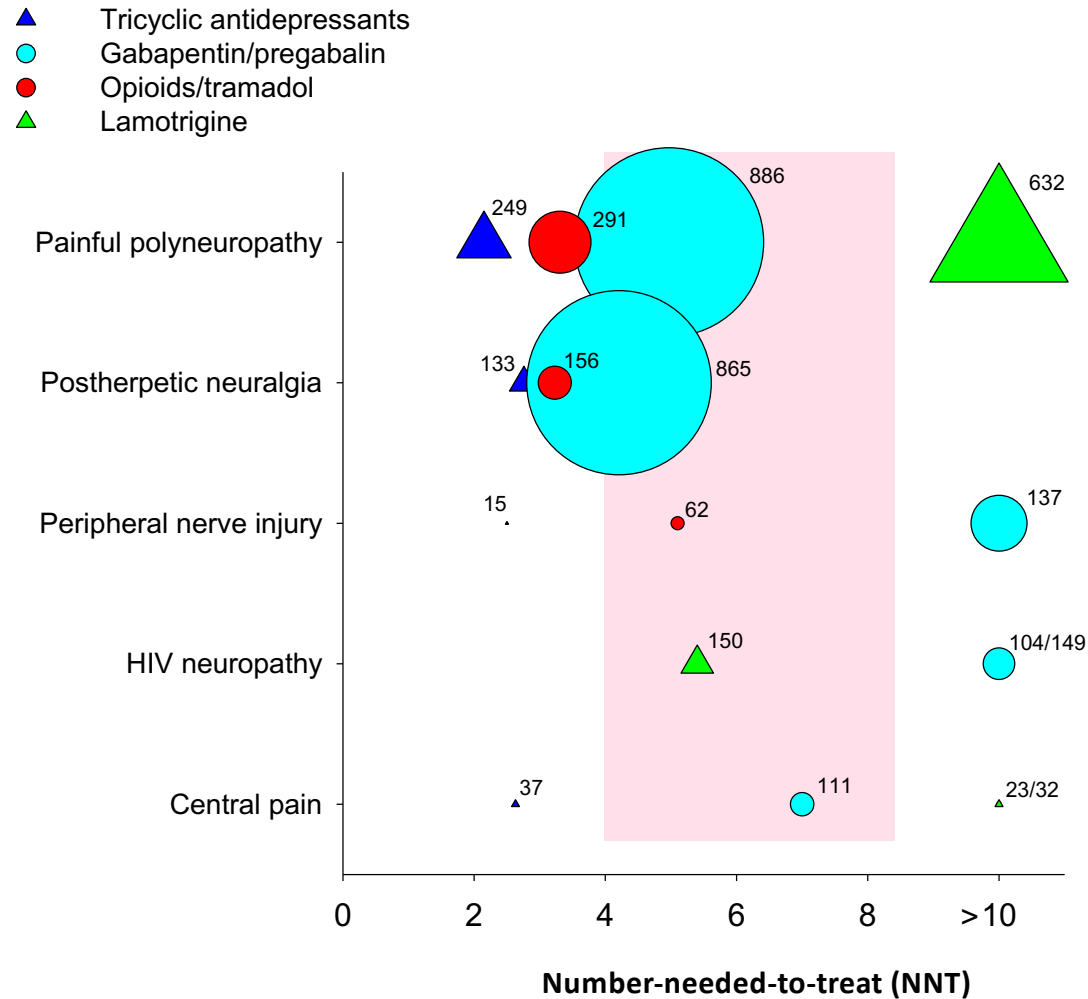
Nanna B Finnerup*, Nadine Attal*, Simon Haroutounian, Ewan McNicol, Ralf Baron, Robert H Dworki, Troels S Jensen, Peter R Kamerman, Karen Lund, Andrew Moore, Srinivasa N Raja, Andrew S C Rice, Michael H Smith, Mark Wallace

Lancet Neurol 2015; 162-73

	Total daily dose and dose regimen	Recommendations
Strong recommendations for use		
Gapabentin	1200–3600 mg, in three divided doses	First line
Gapabentin extended release or enacarbil	1200–3600 mg, in two divided doses	First line
Pregabalin	300–600 mg, in two divided doses	First line
Serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors duloxetine or venlafaxine*	60–120 mg, once a day (duloxetine); 150–225 mg, once a day (venlafaxine extended release)	First line
Tricyclic antidepressants	25–150 mg, once a day or in two divided doses	First line†
Weak recommendations for use		
Capsaicin 8% patches	One to four patches to the painful area for 30–60 min every 3 months	Second line (peripheral neuropathic pain)‡
Lidocaine patches	One to three patches to the region of pain once a day for up to 12 h	Second line (peripheral neuropathic pain)
Tramadol	200–400 mg, in two (tramadol extended release) or three divided doses	Second line
Botulinum toxin A (subcutaneously)	50–200 units to the painful area every 3 months	Third line; specialist use (peripheral neuropathic pain)
Strong opioids	Individual titration	Third line§

progressive neuropathy. §Sustained release oxycodone and morphine have been the most studied opioids (maximum doses of 120 mg/day and 240 mg/day, respectively, in clinical trials; appendix); long-term opioid use might be associated with abuse, particularly at high doses, cognitive impairment, and endocrine and immunological changes.^{35–37}

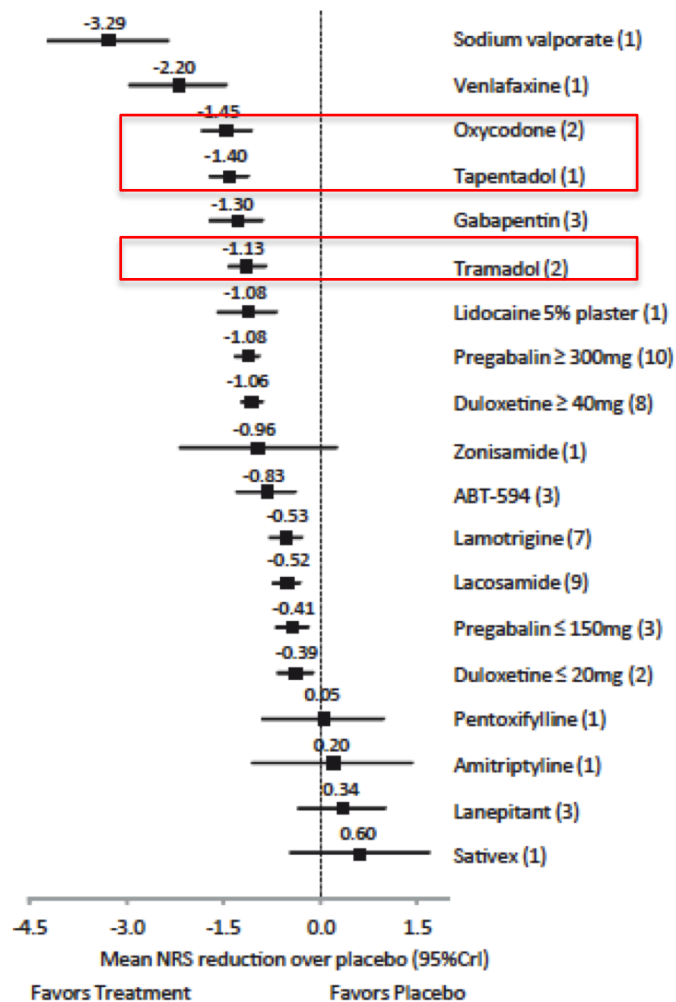
Number-needed-to-treat (NNT) verschiedener Analgetika bei neuropathischem Schmerz



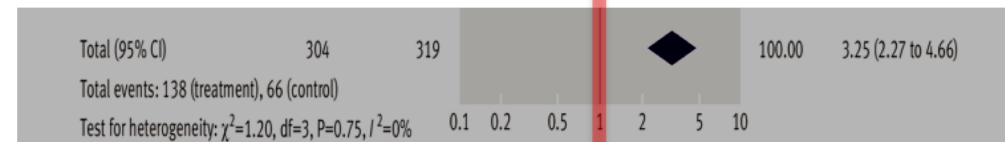
Adapted with kind permission from Finnerup NB, et al. *Pain*. 2010;**150**:573–81.

Systematischer Review aller Medikamente bei schmerzhafter diabetischer peripherer Neuropathie

Schmerzreduktion



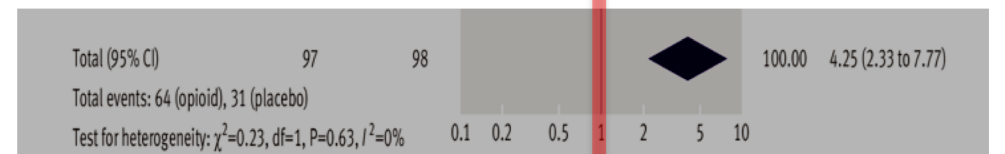
Pregabalin



60 mg Duloxetine



Opioide



Empfehlungen zu Opioiden bei Nieren- und/oder Leberinsuffizienz

© C. Maier /D. Kindler (Bochum) In: Maier/Bingel/Diener (Hrsg.) Lehrbuch der Schmerzmedizin (2016, im Druck) Elsevier Verlag

Substanz	Konsequenzen bei		Besonderheiten
	Niereninsuffizienz	Leberinsuffizienz	
Codein	Wechsel empfohlen (Atemdepression!)	Wechsel empfohlen (Wirkverlust)	bei LI: Metabolisierung zu Morphin in Leber ↓
Dihydrocodein	Wechsel empfohlen, zumindest Dosisreduktion	vermutlich wie bei Codein	NI: Plasmakonzentration ↑
Tramadol	Dosisreduktion	Bei schwerer LI: kontraindiziert, bei leichter LI: Dosisreduktion	Halbwertszeit erhöht bei LI und fraglich bei NI (bis 100 %)
Tilidin + Naloxon	keine Dosisänderung	relative Kontraindikation (Wirkverlust)	LI: Nortilidin-Konzentration ↓, Naloxon vermutlich gleich, verminderter Abbau von Naloxon
Morphin	Dosisreduktion, besser Substanzwechsel	bei schwerer LI: Dosisreduktion besonders bei oraler Gabe (reduzierter First-Pass-Metabolismus); bei leichter LI geringe Beeinflussung	bei NI: M-6-G kumuliert, ebenso M-3-G (erhöhtes NW-Risiko, Wirkzunahme oder -abnahme möglich) LI: Bioverfügbarkeit drastisch erhöht, fragl. HWZ ↑, Clearance ↓
Buprenorphin	vermutlich keine Dosisänderung	Effekt vermutlich abhängig von P450 Aktivität, Titration empfohlen	NI: Anstieg der Metaboliten (Effekt unklar) LI: Effekte vermutlich abhängig von der P450-Aktivität, First-Pass-Effekt ↓ (Gefahr d. Überdosierung); Dosis reduzieren.
Hydromorphon	vermutlich keine Dosis-änderung, vorsichtig titrieren	Clearance reduziert; Bioverfügbarkeit erhöht; Dosisreduktion	NI: Metaboliten ↑ (u. a. H-3-G) (evtl. neuroexzitatorisch) LI: HWZ ↑; Clearance ↓
Oxycodon	vorsichtige Titration, Dosisreduktion	Dosisreduktion, Halbwertszeit verlängert	NI/ LI: Clearance vermindert, Bedeutung der Metaboliten aber unklar
Oxycodon + Naloxon	vorsichtig titrieren, Dosisreduktion	relative Kontraindikation	verminderter Abbau von Naloxon
Tapentadol	Bei leichter NI: keine Dosisänderung, bei schwerer NI: nicht empfohlen	Leichte LI: keine Dosisreduktion Mittlere LI: Dosis reduzieren Schwere LI: nicht empfohlen	LI: hepatische Elimination verzögert
Levomethadon	Dosisreduktion (bis zu 50 %)	Dosis reduzieren, verlängerte Elimination, da über CYP450 3A4 abgebaut, verlängerte Wirkung	zu wenige Studien, HWZ scheint bei NI verlängert
Fentanyl	bei Langzeitgabe Dosisreduktion	Reduzierte Elimination bei LI, Substanzwechsel erwägen	NI: Clearance ↓ LI: hepatische Elimination ↓, klinische Relevanz unklar

Wechsel der Opioids bei Nebenwirkungen/Risiken

Symptom/ Erkrankung	Mittel der ersten Wahl primär oder bei Opioidwechsel
Obstipation	Tilidin + Naloxon, Oxycodon + Naloxon *, Tapentadol* Levomethadon, Fentanyl TTS*
Übelkeit, Erbrechen	Levomethadon, transdermales Fentanyl/ Buprenorphin
Dysphagie	transdermales Fentanyl/ Buprenorphin/ Morphingranulate (sondengängig mit retardierter Wirkung)
Verwirrtheit u. a. ZNS-Symptome **	Dosisreduktion, sonst „trial and error“ nach Wirksamkeit
Chronische Hypoxie (zentrale Apnoe)	Evtl. Buprenorphin
Juckreiz	„trial and error“
histamininduziertes Analgetika-Asthma	Levomethadon, Buprenorphin
Komedikation mit Substanzen hoher Eiweißbindung	Hydromorphon
Myoklonien**	Absetzen, sonst „trial and error“
Suchtanamnese	Buprenorphin
Blasenentleerungsstörung	Buprenorphin

Individuelle Therapie: Auswahl der Analgetika bei neuropathischem Schmerz

	TCA	SSRI/ z.B. Duloxetin	Pregabalin/ Gabapentin	Opioide
Angststörung	↑	↑	↑↑	↑(?)
Autonome Neuropathie	↓↓	↑↓	≈	↓
Arrhythmie	↓↓	≈	≈	≈
Depressive Symptome	↑↑	↑↑	↑	↑↓
Glucosetolerance vermindert	↓	≈ (?)	≈	≈
Medikamenteninteraktion	↓	↓	≈	≈
restless legs Symptome	↓	≈	↑	↑
Müdigkeit	↓	↓	≈	↓↓
Mundtrockenheit	↓↓	↓	≈	↓
Verstopfung	↓	↓	≈	↓↓
Ödeme	↓	≈	↓	↓
Asthma	≈	≈	≈	↑↓
Schlafapnoe	?	?	≈	↓↓
Schlafstörung	↑	↓	↑↓	↓
Sexuelle Dysfunktion	↓	≈ (?)	≈ (?)	↓
Gewichtszunahme	↓	≈	↓	↑↓
Blasenentleerungsstörung	↓↓	↑↓	≈	↓

↑ Symptombesserung, Risikoverminderung

↑↑ ausgeprägte Symptombesserung

kein Einfluss

↓ Symptomverschlechterung, Risikoerhöhung

↓↓ ausgeprägte Symptomverschlechterung, Risikoerhöhung

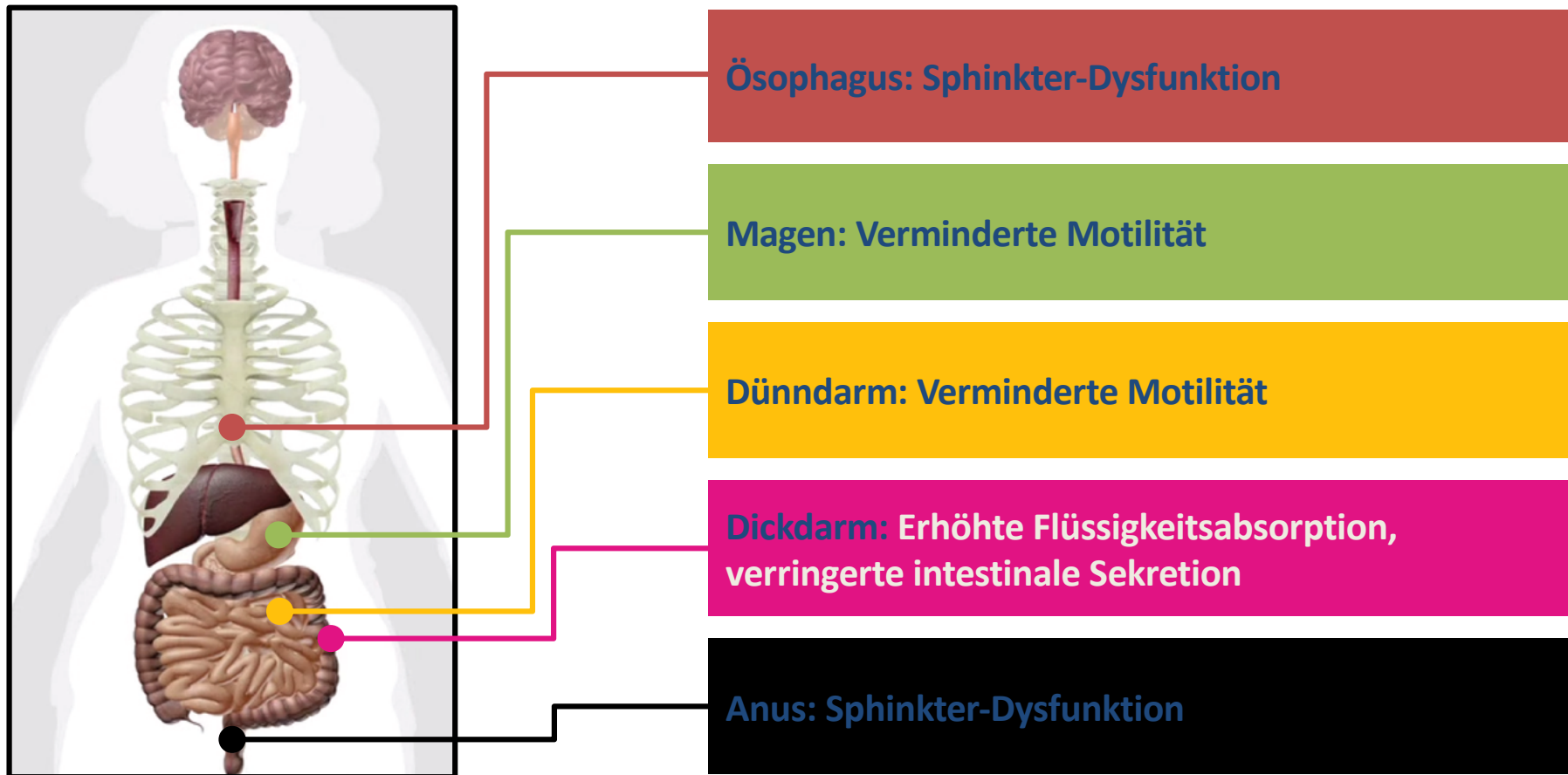
↑↓ sowohl Symptomverschlechterung wie –verbesserung möglich

? keine oder inkonsistente Daten vorhanden

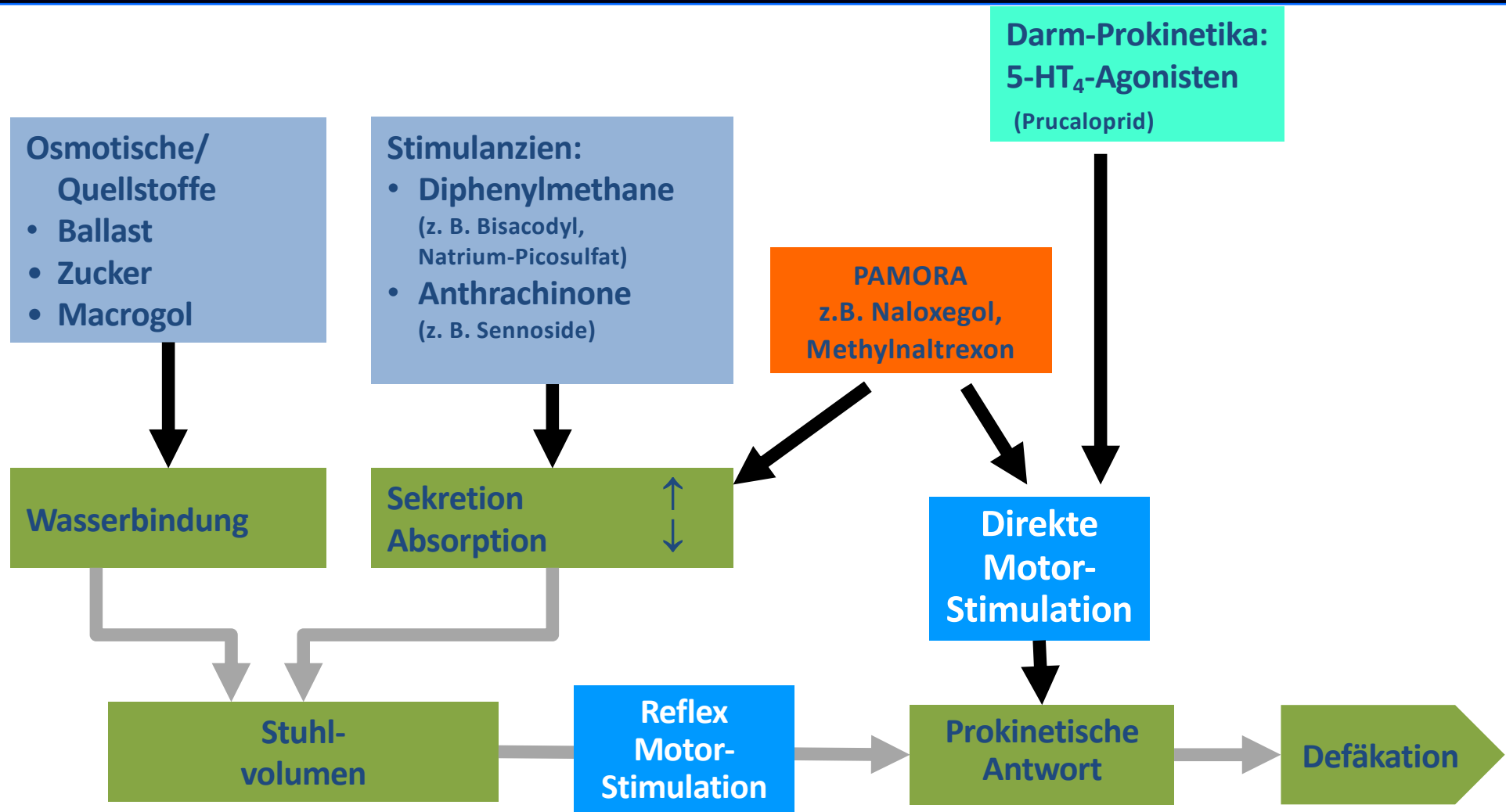
Behandlung der opioid-induzierten Obstipation

Die Aktivierung von μ -Rezeptoren im GI-Trakt löst Folgewirkungen aus

Diese Effekte manifestieren sich als Gastrointestinaldysfunktion, einschließlich Obstipation



Behandlungsoptionen und –effekte bei opioid-induzierter Obstipation



with kind permission from P. Layer

Naloxegol (MOVENTIG[®]) ist eine Weiterentwicklung von Naloxon

- Naloxegol ist ein peripher wirkender μ -Opioidrezeptor-Antagonist (peripherally acting μ -opioid receptor antagonist, PAMORA)¹
- Pegylierung verhindert die Passage durch die Blut-Hirn-Schranke¹
 - Reduktion der passiven Permeabilität
 - Erhöhter Efflux über den P-Glykoproteintransporter

