

15. Suchtforum München 2016

Schmerzmittel im pharmazeutischen Profil



Matthias Bastigkeit
Fachdozent für Pharmakologie
Medizinjournalist (DJV)
Sozialtherapeut
BZG Asklepiosklinikum HH
mail@bastigkeit.de

Schmerzphysiologie



Ketamin/Neuroleptika

Nicht-opioide Analgetika

Prostaglandine

Atmung Magenschutz Schmerz Geburt Entzündungen

Endorphine

analgetisch euphorisierend

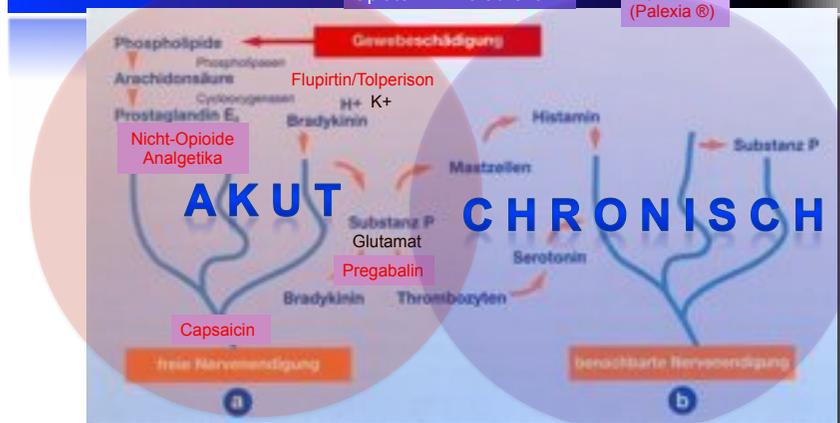
Opiode Analgetika

Nozizeptoren und Entzündungsreaktion

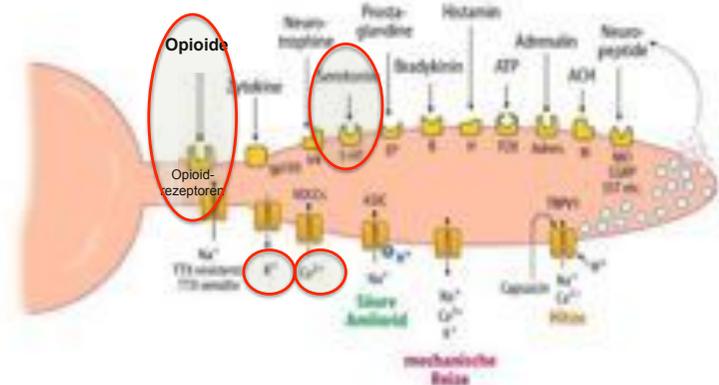
OPIATREZEPTOREN

Opiate Noradrenalin

Tapentadol
(Palexia®)



Nocizeptor Angriffspunkt der Opiode



OPIATE/OPIOIDE IM VERGLEICH

© MATTHIAS BASTIGKEIT

Unterschiede der Opioide

Art der Rezeptorinteraktion (Agonist, Partialagonist)

Wirkstärke

Kinetik (HWZ, Wirkdauer)

Rezeptoraffinität

Applikationsart und -form

Anflutungsgeschwindigkeit

Ceilingeffekt

Opioidanalgetika

Vollagonisten

gemischte Agonisten/Antagonisten

Partialagonisten

Antagonisten

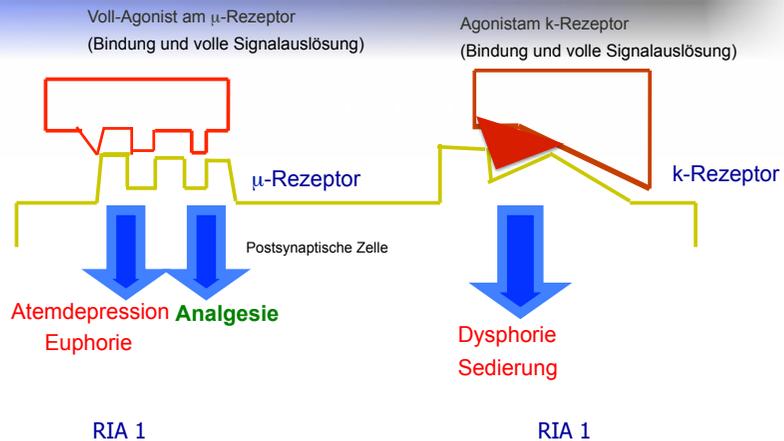
RIA =
relative intrinsische Aktivität

Vollagonisten RIA 1,0

Partialagonisten RIA 0,5

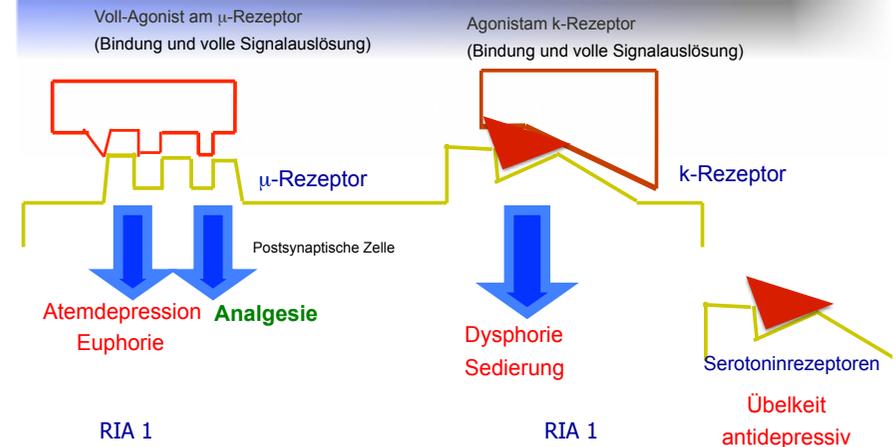
Antagonisten RIA 0

Vollagonisten: Tilidin, Morphin, Oxycodon, Hydromorphon, Fentanyl



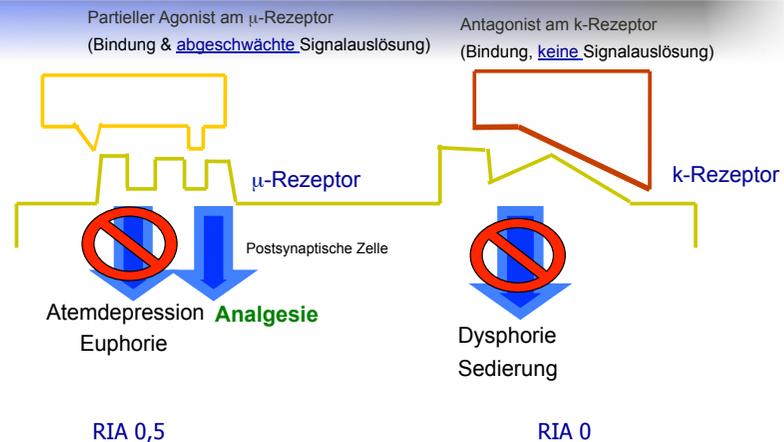
© MATTHIAS BASTIGKEIT

Gemischte Agonisten Tramadol



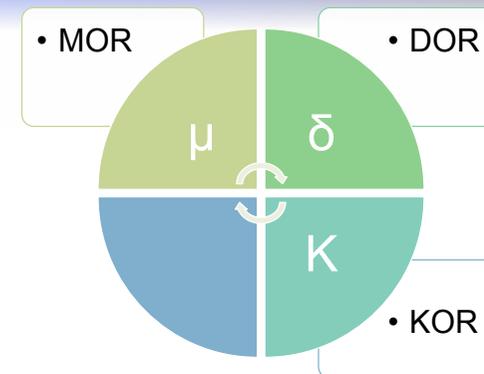
© MATTHIAS BASTIGKEIT

Partialagonisten/gemischte Agonisten: Buprenorphin, Nalbuphin



© MATTHIAS BASTIGKEIT

Opiatrezeptoren neue Nomenklatur



Wirkstärke der Opiate

Wirkstärke der Opiate/Opioide

Opiat	Wirkstärke
Tramadol	0,1 – 0,2
Tildidin	0,7
Morphin/Nalbuphin	1
Oxycodon	2
Hydromorphon	8
Buprenorphin	100
Fentanyl	100 - 300

Therapeutische Breite der Opioide

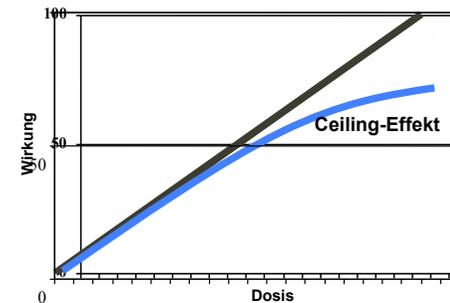


© MATTHIAS BASTIGKEIT

Bristol, Freye et al

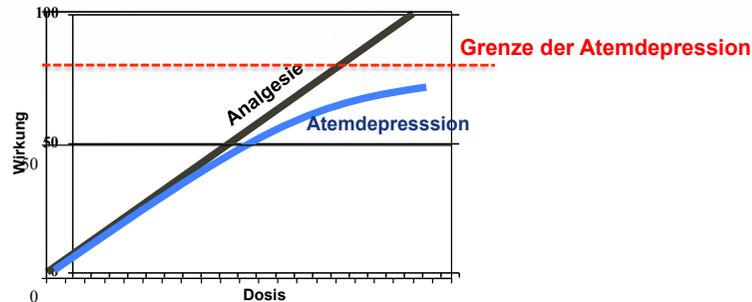
Ceiling Effekt

Dosis-Wirkungsbeziehung



Geteilter Ceiling Effekt der Partialagonisten (Nalbuphin/Buprenorphin)

Dosis-Wirkungsbeziehung



Ziele nach WHO

nicht-invasive, wenn möglich orale, Therapie

(Dauer)therapie nach festem Zeitplan

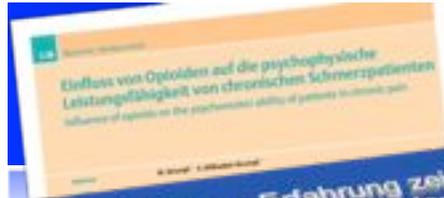
nach Stufenschema

individuell abgestimmt auf den Patienten

**MACHEN
OPIOIDANALGETIKA (DOCH)
SÜCHTIG????**

Zenz, Strumpf et al, 1989





Strumpf et al. 2014

Die klinische Erfahrung zeigt jedoch, dass aufgrund iatrogenen Fehlanswendens von Opioiden mittlerweile zunehmend sichere Langzeitanwendung von Opioiden bei chronischen nicht tumorbedingten Schmerzen ist eine differenziertere Betrachtungsweise erforderlich. Die Patientenauswahl muss sorgfältig erfolgen.



© MATTHIAS



Anders als bisher angenommen sind Missbrauch und Abhängigkeit realistische Risiken einer lang andauernden Opioidtherapie nichttumorbedingter Schmerzen. Die Ursachen hierfür sind nicht eindeutig geklärt.

© MATTHIAS BASTIGKEIT



„Vor einigen Jahren wäre man mit einem solchen Thema auf einem Kongress ausgelacht worden“
Dr. Johannes Lutz, Zentralklinik Bad Berka

Gründe: Veränderungen in der Tumorbehandlung und -prognose und Veränderungen in der Opioidverschreibung. 50 bis 65 Prozent der Tumorpatienten überlebten heute einen Zeitraum von zwei Jahren nach Diagnosestellung.

Eine Literaturübersicht beschreibt die Prävalenz einer Opioid-Abhängigkeit bei Tumorpatienten mit bis zu 7,7%

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 Schmerzen einen Wert von **3,27 %**.

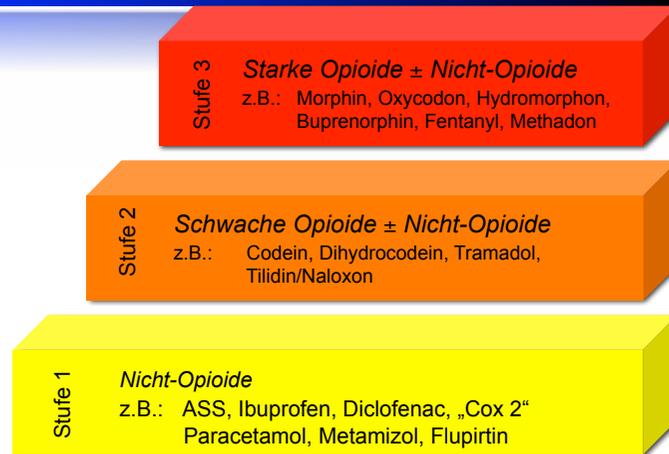
In einem 2010 publizierten Cochrane-Review wurde eine Inzidenz von **0,1 – 0,3 %** angenommen.

Zenz gab **0,03 %** an

Daraus ergibt sich ein Unterschied von **10.000 %**

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

Stufenschema der World Health Organization



Mischen impossible

- ⊙ Die Kombination von Arzneimitteln der Stufe-III mit Medikamenten der Stufe-I ist je nach Schmerzart sinnvoll,
- ⊙ eine Kombinationsbehandlung von schwachen und starken Opioiden dagegen nicht.
- ⊙ Dennoch erhielten 21 Prozent der Patienten diese nicht indizierte Arzneimitteltherapie

(Zech et al. 1995).



© MATTHIAS BASTIGKEIT

Fehlerkorrektur

Opioidе können einen Schmerzpatienten abhängig machen!



Opioidе machen einen Schmerzpatienten nicht abhängig

© MATTHIAS BASTIGKEIT

Nomenklatur unklar



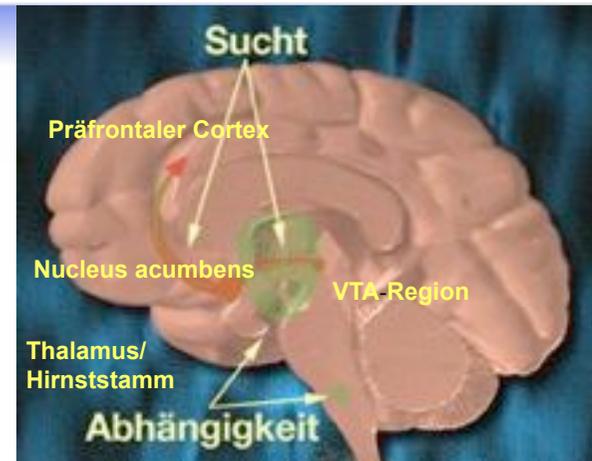
- ⊙ Fehlgebrauch, Gewöhnung, Abhängigkeit, Sucht?????
- ⊙ International spricht man in Verbindung mit einer Opioidtherapie von
- ⊙ „addiction“
- ⊙ „abuse“
- ⊙ „misuse“
- ⊙ „aberrant drug-related behaviour“
- ⊙ „Pseudoaddiction“



Begünstigende Faktoren für eine Suchtenwicklung



Sucht vs Abhängigkeit



© MATTHIAS BASTIGKEIT

©The National Institute on Drug Abuse

Kriterien

Kriterien	Pseudoabhängigkeit	Abhängigkeit
Dosiseskalation	Nur bis Schmerzfreiheit/ -reduktion	Zunehmende Steigerung

**jeder Süchtige ist abhängig,
aber nicht jeder Abhängige ist süchtig**

werden beachtet

Ergänzende Maß-
nahmen werden befolgt

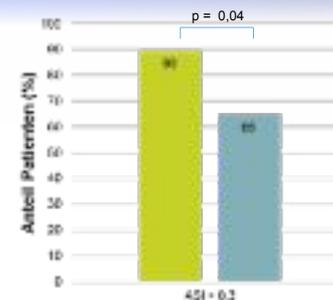
✓

✗

modifiziert nach Fishbain DA. Psychiatric Times: <http://www.psychiatrictimes.com/articles/chronic-opioid-treatment-addiction-and-pseudo-addiction-patients-chronic-pain/page/0/1>.

Schwere der Opioidabhängigkeit – Heroin und Opioidschmerzmittel im Vergleich

Schweregrad der Abhängigkeit (addiction severity index, ASI)



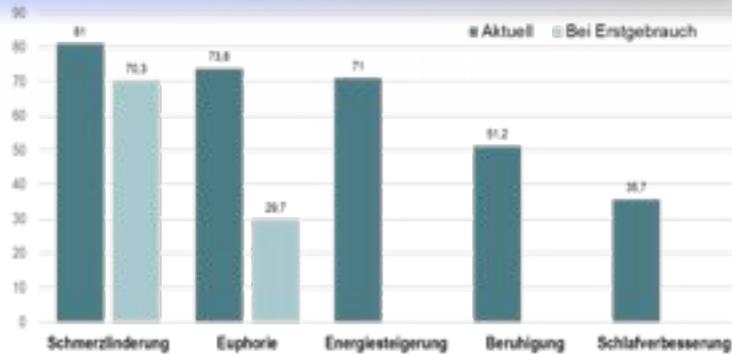
Höherer **Abhängigkeits-Schweregrad** bei Patienten mit Opioidschmerz-mittelabhängigkeit als bei Patienten mit Heroinabhängigkeit

■ Opioidschmerzmittelabhängigkeit
■ Heroinabhängigkeit

Die Vorstellung, dass Patienten mit Opioidschmerzmittelabhängigkeit weniger abhängig als Patienten mit Heroinabhängigkeit sind, ist nicht korrekt.

Daten aus Moore BA et al. J Gen Intern Med 2007; 22: 527–530; eigene Darstellung

Schmerzen als Hauptmotiv



Barth KS et al. Am J Addict 2013; 22: 486–491

LONTS

AWMF online Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

Leitlinien der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (DGSS) gemeinsam mit 14 wissenschaftlichen Fachgesellschaften und der Deutschen Schmerzliga (Patientenverband)

AWMF-Leitlinien-Register Nr. 041803 Entwicklungsstufe: 3

Zitierbare Quelle:

Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen (LONTS)

© MATTHIAS BASTIGKEIT

LONTS to go



- Regelt die Langzeitanwendung von Opioiden über die Dauer von 3 Monaten hinaus
- Rationale: keine ausreichende wissenschaftliche Evidenz über einen Zeitraum > 3 Monate
- In der Langzeitbehandlung Opioid mit **retardierter** Galenik
- oder **langer** Wirkdauer nach festem Zeitschema
- Bedarfsmedikation im Einzelfall
- Algorithmus für die Langzeitbehandlung mit Opioiden bei nicht-tumorbedingten Schmerzen

Opiate in Deutschland

The image shows two screenshots. The left one is from 'PHARMAZEITUNG online' with the headline 'Opiate: Schmerzpatienten unterversorgt' (Opioids: Pain patients under-served). The right one is from 'Der Fachportalkur Arzte' with the headline 'Strategische Zuspätschiebung: Derzeitiger Dosisgebrauch ist unzureichend' (Strategic delay: Current dosage use is insufficient).

Opiate in Deutschland

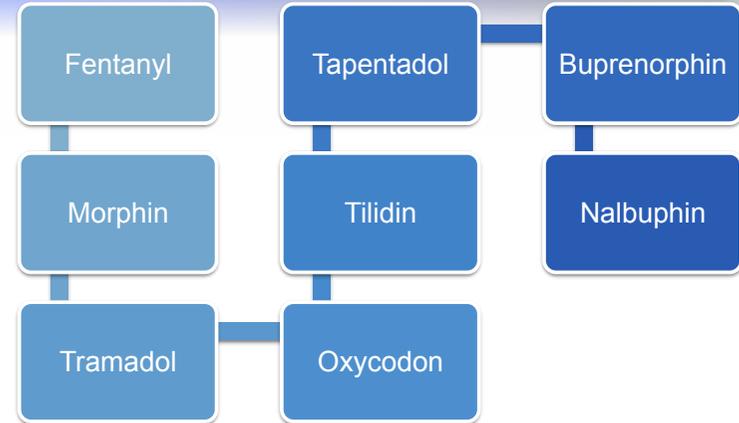
Überholte Situation:

- ⊙ Insgesamt werden in Deutschland zu wenig Opiate verordnet
- ⊙ orale oder transdermale weit verbreitet
- ⊙ WHO-Stufenschema
- ⊙ i.v.-Gabe bleibt die Ausnahme da hohes Suchtrisiko
- ⊙ Gefahr der Sucht unbegründet
- ⊙ Gefahr der Atemdepression sehr gering

aktueller Trend:

- nasale/buccale Applikation nimmt extrem zu
- Oft off-label-use
- nasal entspricht fast i.v.
- rasches Anfluten, hohes Suchtrisiko
- Gefahr der Atemdepression
- Fentanyl steigt rapide an

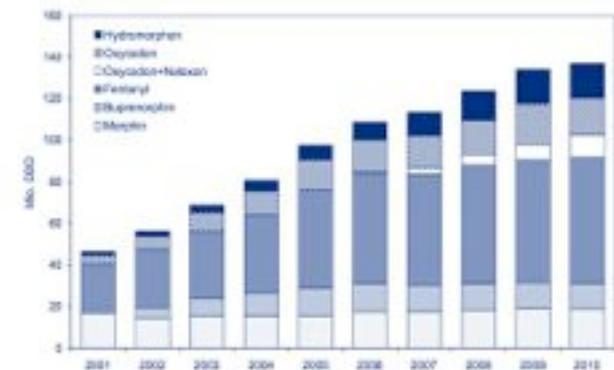
Abhängigkeitsrisiko der Opiate im Vergleich



© MATTHIAS BASTIGKEIT

FENTANYL

Fentanyl boomt



* aufgrund von Veränderungen der DDD-Werte bei Oxycodon, Hydromorphan, Fentanyl und Oxycodon + Naloxon mussten vorherige Jahre auf Basis der Veränderungen zu den Vorjahren berechnet werden

© MATTHIAS BASTIGKEIT



© MATTHIAS BASTIGKEIT

Fentanyl ist Todesursache Nr. 1



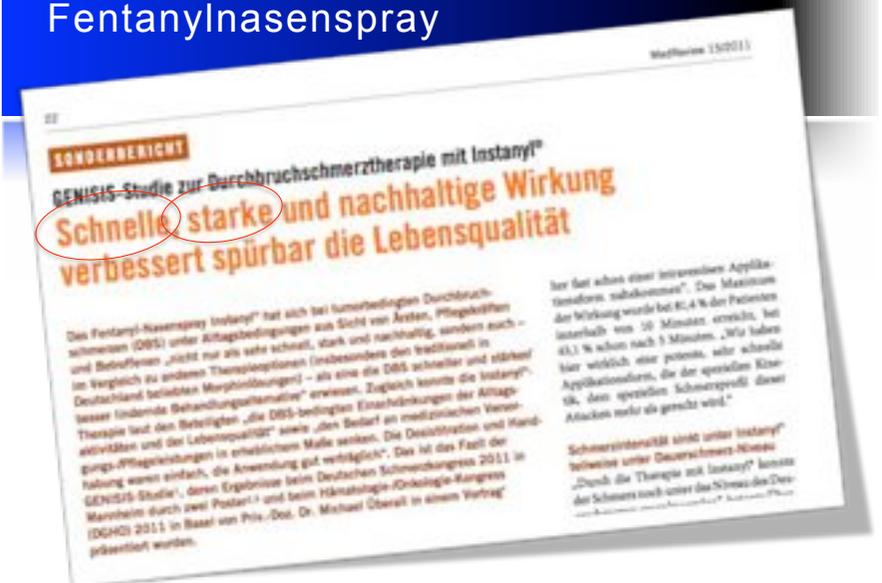
© MATTHIAS BASTIGKEIT

Fentanyl liegt im Trend

- 76,7% aller Opioid-Verordnungen gingen in Deutschland an Nicht-Tumor-Patienten, besonders starker Anstieg von **Fentanyl**
- In Deutschland habe sich in den vergangenen zehn Jahren die Zahl aller Opioidverschreibungen **verdoppelt**, die Zahl kurzwirksamer Fentanylpräparate aber ebenfalls **vervierfacht**

(Koppert W. 2013; DÄ110(4):43)

Fentanyl Nasenspray



Matthias Bastigkeit

Fentanyl viele neue Arzneiformen



Actic®
Buccalschwamm



Abstral®
Sublingualtablette



Effentora®
Brausebucaltablette



Instanyl®
Nasenspray, wässrig

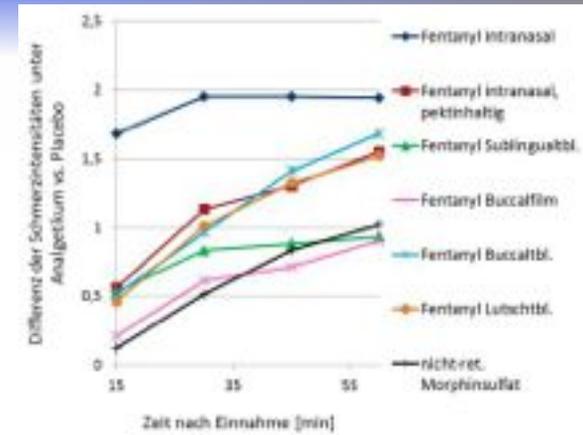


PecFent®
Nasenspray, pectinhaltig



NN®
Sublingualspray

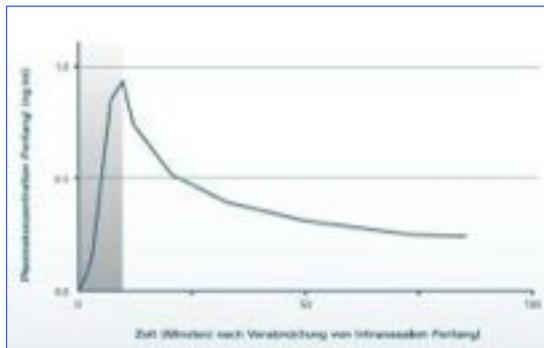
Fentanylkinetik



© MATTHIAS BASTIGKEIT
Campus Kiel, D. Dartsch

G Zeppetella et al.: A Network Meta-Analysis of the Efficacy of Opioid Analgesics for the Management of Breakthrough Cancer Pain Episodes. J Pain Symptom Manage 2013 doi: 10.1016/j.jpainsymman.2013.05.020. [Epub ahead of print, Aug 24]

Fentanyl Nasenspray



- „Rückblickend fungierte **Tilidin** für mich als Einstiegsdroge. Unter der Einnahme von Tilidintropfen erfuhr ich ein rasch anflutendes, entspannendes, „warmes“ Gefühl.
- Später spritzte ich mir bis zu **20 Ampullen Fentanyl** täglich
- Dann stieg ich auf **Propofol** um.“

Fentanyl in TSS hochdosiert



50 Mikrogramm/ h = bis zu 10.000 Mikrogramm Gesamtgehalt
Atemdepression ab 1.000 Mikrogramm!!

Hyperalgesie

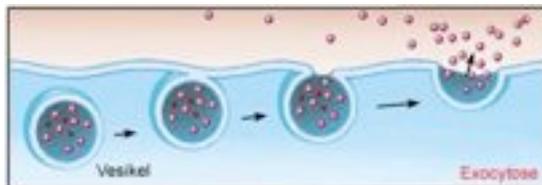
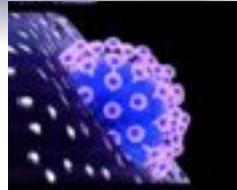
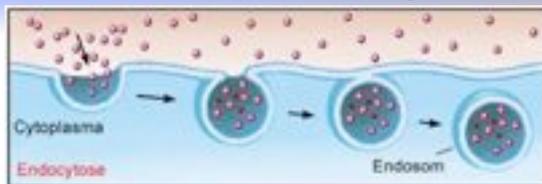
- ⊙ Opioid-induzierte Hyperalgesie (OIH) oft mit Toleranz assoziiert
- ⊙ Besonders bei μ -Agonisten (Morphin, Fentanyl)

(Dtsch. Ärztebl 2010;107(4): A-151)



Internalisierung (Endozytose)

besonders bei Morphin und Fentanyl



Buprenorphin zeigt aufgrund seiner besonderen -partial- agonistischen Wirkung sogar eine gesteigerte Endozytose, jedoch gleichzeitig ein ebenso schnelles Wiederauftauchen des Rezeptors an der Zelloberfläche, sodass die Toleranzentwicklung geringer ausgeprägt ist. (Freye)

Buprenorphin externalisiert

MORPHIN

Morphin

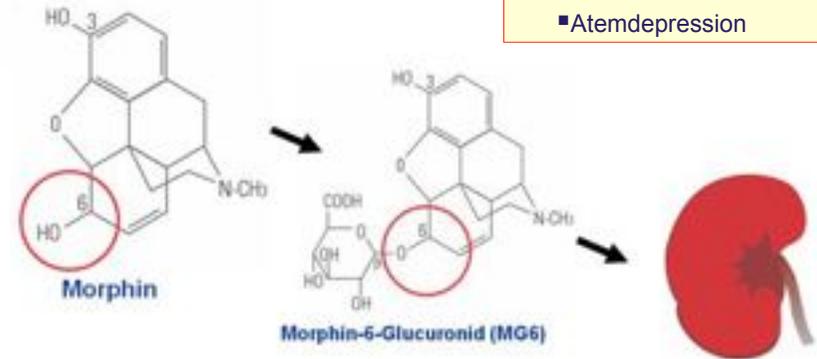
Atem-depression	HF	RR	Sedierung	Ceiling	Wirkstärke
+	↑ (↓)	↓	III	-	1

Vorteile

- ⊙ Senkung des Linksventrikulären enddiastolischen Druckes (LEVDP)
- ⊙ Senkung des Pulmonalarteriendruckes (PAP)
- ⊙ **1. Wahl beim ACS**
- ⊙ Wirksam beim kardialen Lungenödem
- ⊙ universelle Applikation
- ⊙ Wirkdauer: 3 – 5 Stunden

M-6-G ein Problem bei Niereninsuffizienz

- ist analgetisch aktiv
- hat zentralnervöse NW:
 - Sedierung
 - Halluzinationen
 - Verwirrtheit
 - Atemdepression



TRAMADOL

Unter Tramadol fühle ich mich wohl
 Qualifizierte Entzugsbehandlung bei Tramadolabhängigkeit bei Patienten mit Depression und Somatisierungsstörung

Tramadol Makes Me Feel Well – Qualified Withdrawal Treatment for Tramadol Dependence in Patients with Depression and Somatization Disorders

- Tramadol hemmt Wiederaufnahme von **Noradrenalin und Serotonin =**

Suchttherapie

Prävention, Behandlung, Rehabilitation für Erwachsene



Suchttherapie 2006; 7: 64-65

Tramadol

Nachteile

- ⊙ sehr geringe Wirkstärke
- ⊙ **vergleichsweise starke Übelkeit**
 - ⊙ **(hemmt Wiederaufnahme von Adrenalin und Serotonin!)**
- ⊙ Niereninsuffizienz: Kumulation
- ⊙ Leberinsuffizienz: Kumulation

TILIDIN

Tilidin



- ⊙ Tilidin besitzt ein hohes psychisches Abhängigkeitspotenzial
- ⊙ euphorisierende Effekte treten schon bei 25 bis 50 mg auf
- ⊙ Das beigemischte Naloxon wird aber erst bei 300 bis 400 mg Tilidin (oral) wirksam
- ⊙ d.h. es besteht kein Schutz vor einer primären Tilidin-Abhängigkeit.
- ⊙ Tilidin wird von den Konsumenten als antriebssteigernd und angstlösend wahrgenommen.

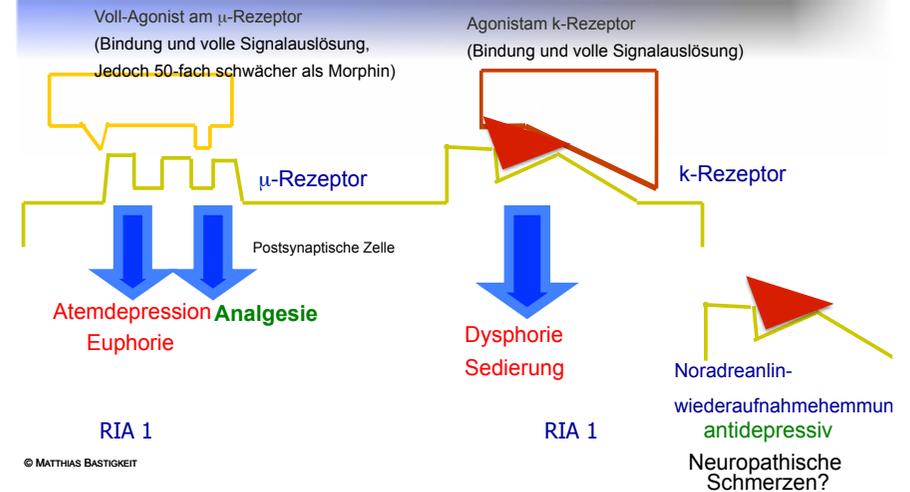
Tilidin



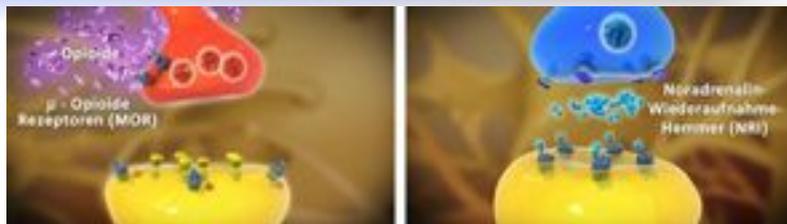
- ⊙ Anders sieht es bei der Gruppe der Patienten aus, die Tramadol und Tilidin in „süchtiger Weise“ in deutlich erhöhten Dosierungen eingenommen haben.
- ⊙ Hier besteht einerseits die **dringende Indikation für eine suchtherapeutische Anschlussbehandlung** (Entwöhnungstherapie), andererseits eine deutlich häufigere Rückfallquote als bei den beiden anderen Patientenpopulationen.
- ⊙ Buprenorphin ist besser geeignet als Methadon

TAPENTADOL

Gemischte Agonisten Tapentadol

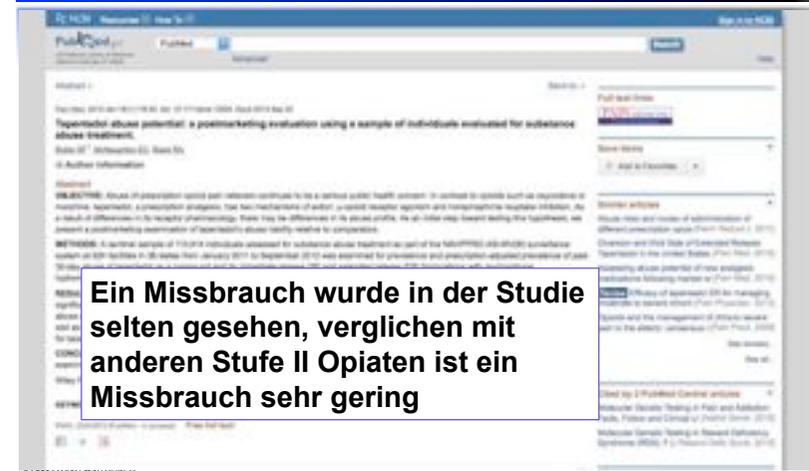


Tapentadol



- Die Affinität von Tapentadol zum μ -Rezeptor ist etwa 50-fach geringer als die von Morphin.
- Trotzdem ist seine analgetische Potenz beim Akutschmerz nur um den Faktor 3 schwächer.

Tapentadol



- Das neue zentral wirkende Analgetikum Tapentadol (PALEXIA RETARD), ein Opioid und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, der dem Betäubungsmittelgesetz unterliegt, lindert in zwei Kurzzeitstudien **nicht tumorbedingte chronische** Schmerzen besser als Plazebo. In einer dritten, bisher nicht vollständig publizierten Studie findet sich kein Vorteil gegenüber Scheinmedikament.
- Ein Wirkvorteil gegenüber einem reinen Opioid ist nicht belegt. Vergleiche mit dem Standard Morphin (MST MUNDIPHARMA u.a.) und mit Tramadol (TRAMAL, Generika), das einen ähnlichen dualen Wirkmechanismus hat, liegen nicht vor.
- Bei Tumorschmerzen ist Tapentadol unzureichend geprüft.
- Opioid-typische Störwirkungen wie Obstipation und zentralnervöse Effekte kommen sehr häufig vor.
- Wir sehen beim derzeitigen Kenntnisstand keine Indikation für das überbewertete Mittel.**

OXYCODON

Oxycodon

Atem-depression	HF	RR	Sedierung	Ceiling	Wirkstärke
+	↑↓	↑↓		-	2

Derivat des Codeins, Agonist am Mü- und Kapparezeptor

Vorteile

- geringe emetische Wirkung
- keine aktiven Metaboliten
- geeignet bei Leber- und Niereninsuffizienz
- geringe(re) zentrale Nebenwirkungen

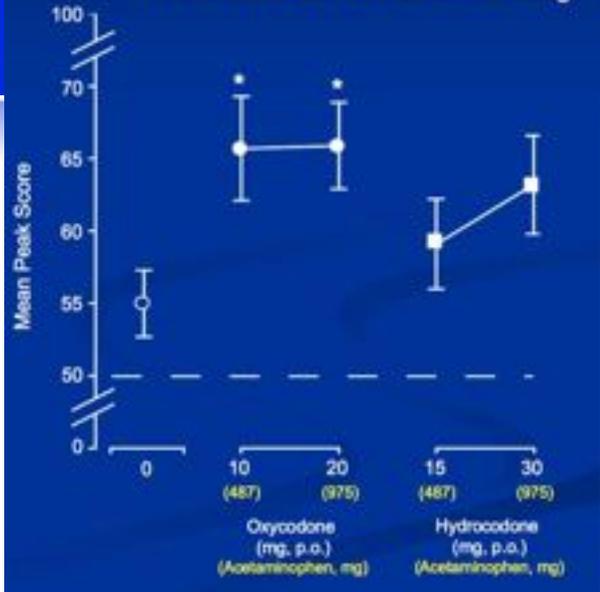
Nachteil

- Rasches anfluten, hohes Suchtrisiko

Oxycodon: Gute Verträglichkeit – auch ohne Antagonist..

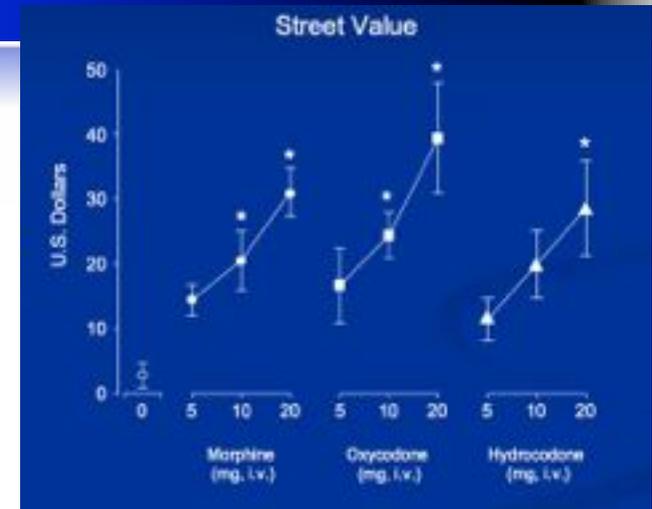


"How Much Do You LIKE the Drug?"



Zacny & Gutierrez (2009) Drug and Alcohol Dependence, 101: 107-114

Oxycodon



© MATTHIAS BASTIGKEIT

Stoops, Hatton, Lofwall, Nuzzo & Walsh (2010) Psychopharmacology, 212: 193-203

BUPRENORPHIN

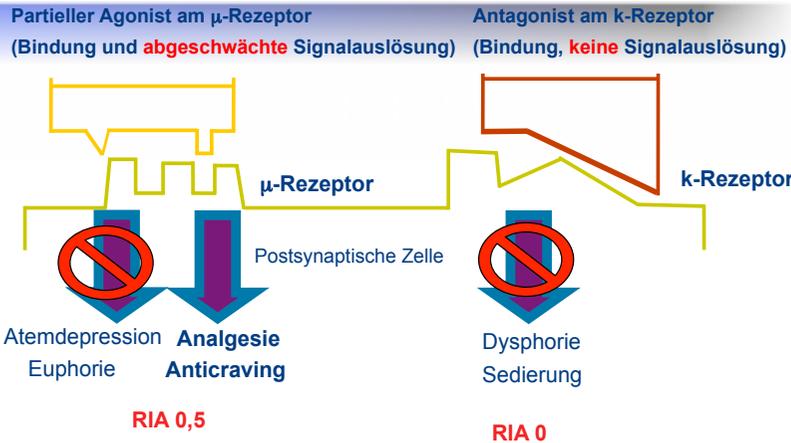
Buprenorphin in der Literatur oft fehlerhaft dargestellt

- ⊙ Buprenorphin wirkt etwa 40 mal stärker als Morphin, es besitzt das typische Abhängigkeitspotenzial aller Opiode. (Mutschler)
- ⊙ Buprenorphin wirkt 30 mal stärker als Morphin... Sein Suchtpotenzial ist verhältnismäßig gering. Die Atemdepression kann mit Doxapram (Dopram ®) aufgehoben werden. (Aktories)
- ⊙ häufiger Benommenheit als unter Morphin, Atemdepression dauert länger als bei Morphin, durch Naloxon nicht antagonisierbar. (Scholz)

© M.Bastigkeit

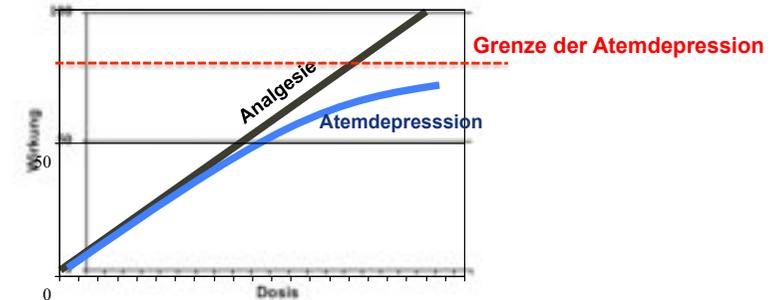


Rezeptorwirkung von Buprenorphin

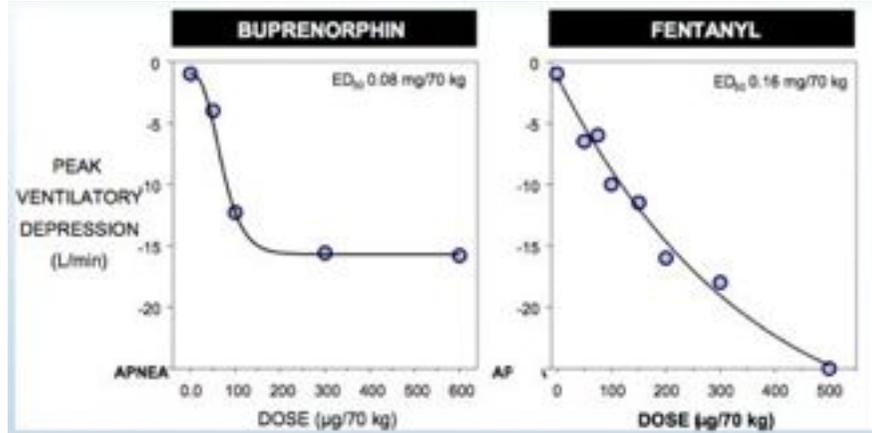


Geteilter Ceiling Effekt der Partialagonisten (Buprenorphin)

Dosis-Wirkungsbeziehung

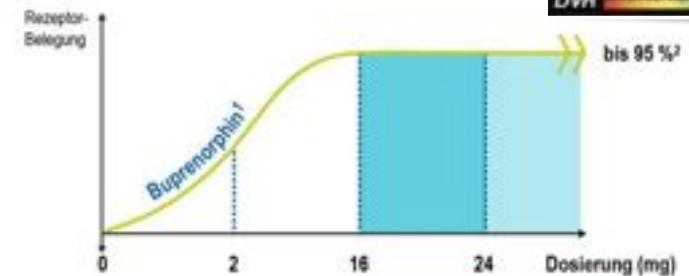
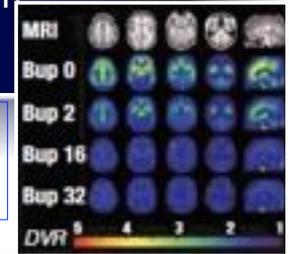


Atemdepression



Opioid-Rezeptorbelegung mit Buprenorphin

- Bei einer Dosierung von 16 mg Buprenorphin pro Tag sind ca. 95 % der μ -Opioid-Rezeptoren belegt.
- Keine zusätzliche Wirkung bei Einnahme weitere Opioide



- Greenwald MK et al. Neuropsychopharmacology 2003; 28: 2000–2009.
- Zubieta J et al. Neuropsychopharmacology 2000; 23: 326–334

	Wirkstärke	Agonist	Partial-agonist	Antagonist	Aktiver Metabolit (renal)	Löslichkeit	Missbrauchsrisiko
Tramadol	0,1	OR, D, NA	-	-	++	Hydr.	++
Tilidin	0,2	OR	-	-	-	Hydr.	+
Tapentadol	0,5	OR, NA	-	-			
Morphin	1	OR	-	-	+++	h	+++
Nalbuphin	1	μ-Rezeptoren	-	κ-Rezeptoren	-	H	0
Oxycodon	2	OR	-	-	+	h	+++
Hydromorphon	8	OR	-	-	(+)	h	+
Buprenorphin	100	μ-Rezeptoren		S-Rezeptor	0	L	(+)
Fentanyl	100 - 300	OR	-	-	+	h	+++

Abhängigkeitsrisiko der Opiate als Schmerztherapeutika im Vergleich

Fentanyl

- Sehr hohes Risiko bei nasaler und buccaler Anwendung rasch freisetzender Zubereitungen

Morphin

- Mittleres Risiko bei langfristiger Gabe nicht retardierter Präparate, auch wegen Internalisierung, CAVE: MG6

Tramadol

- Hohes Risiko bei nicht-retardierten Zubereitungen, auch wegen Serotoninfreisetzung

Tilidin

- Mittleres Risiko bei oraler Gabe

Oxycodon

- Hohes Risiko bei biphasisch freisetzenden Zubereitungen, psychotrope Wirkung

Tapentadol

- Geringes Risiko, enge Indikation

Buprenorphin

- Sehr geringes Risiko, kaum Hyperalgesie, Externalisierung, langsames Anfluten, Partialagonist

© MA1