

Tücken der Opioidrotation in der täglichen Routine

Zentrum für Interdisziplinäre Schmerzmedizin
Prof. Dr. med. Heike Rittner

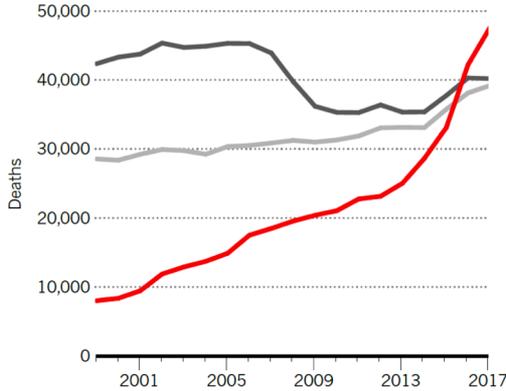
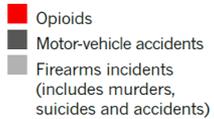


Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. N. Roewer

Opioidkrise in den USA

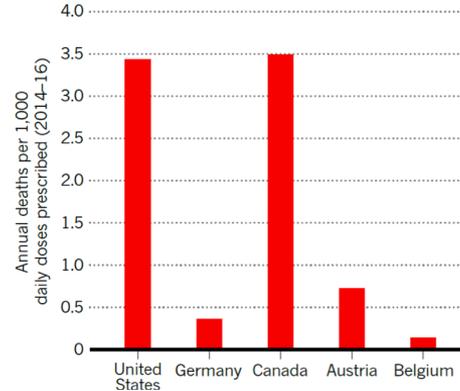
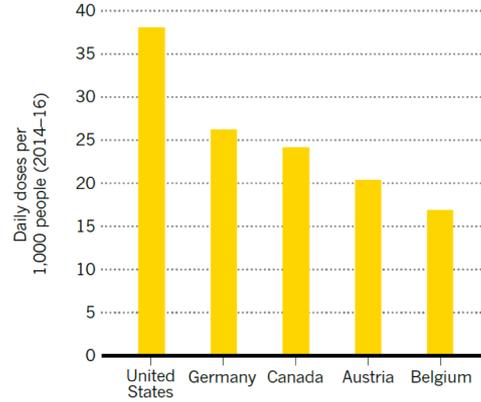
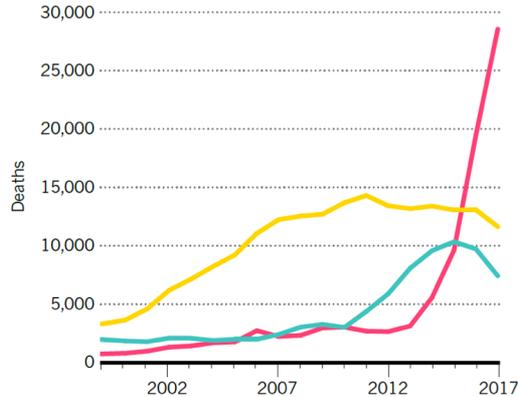
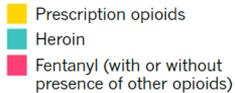
Rising death toll

Fatalities involving opioids now account for more deaths in the United States than motor-vehicle accidents or firearms incidents.



Three-act tragedy

Deaths from prescription opioids have plateaued. After a sharp rise in deaths caused by heroin overdose, those linked to fentanyl are skyrocketing.



- Hohe Verschreibungszahlen in Deutschland
- Aber niedrige Todesraten

Fallgeschichte



- Herr L. 76 J mit Rückenschmerzen
- *Vorgeschichte*: lumbale Kreuzschmerzen (2x WS Op 1990, 2005)
Facettendenerivation 2015
- *Symptomatik*: Schmerzen lumbal dumpf drückend ohne Ausstrahlung, **NAS 7**, deutliche Beeinträchtigung
- *Medikation*: 4 x 60 mg Oxycodon/Naloxon: 240 mg TD Oxycodon = ca. **360 mg Morphin**

- *Diagnosen*

Chronische unspezifische Kreuzschmerzen

Opioidabhängigkeit

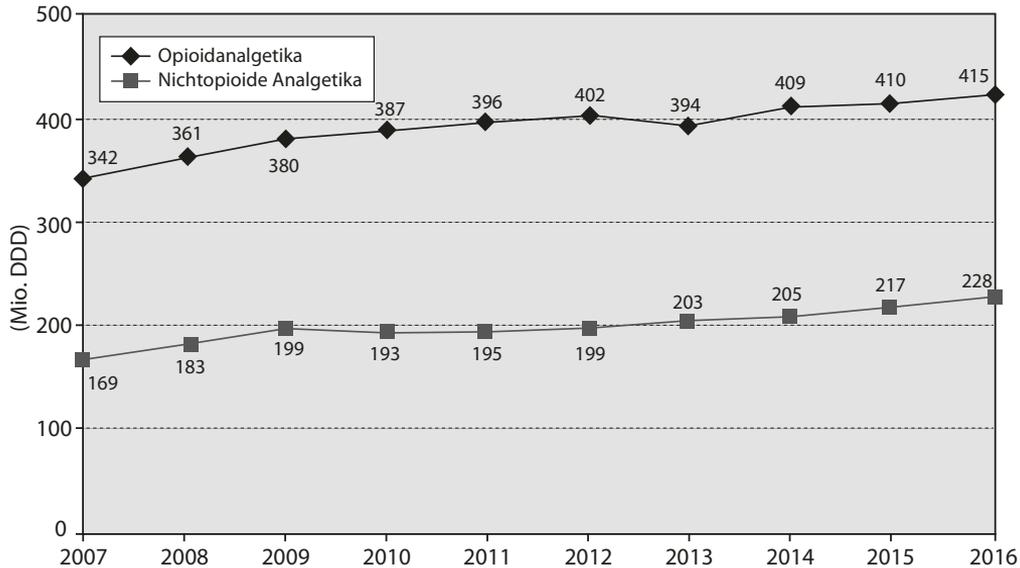
Chronische Schmerzstörung mit psychischen und somatischen Faktoren

Depression, mittelgradige Episode

Adipositas, Hypertonus, Diabetes, GI-Blutung nach NSAR, Prostatakarzinom 2014

Was belastet Sie zur Zeit in Ihrem Leben am meisten? Schmerzen im Rücken, Angst darüber,
daß die Medikamente (Opiate) immer weniger wirken

Anhaltend ansteigender Verbrauch von Schmerzmitteln in Deutschland 2007-2016



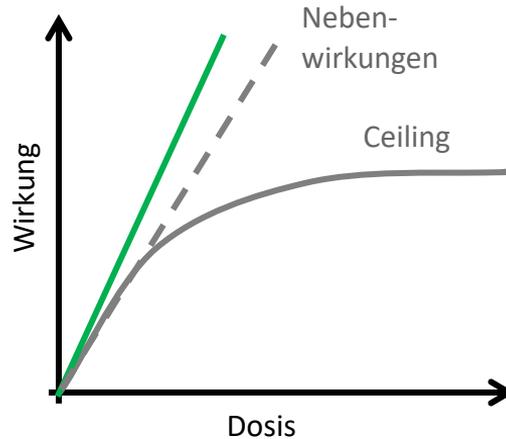
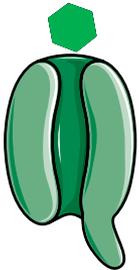
- Opioidanalgetika: Zunahme um **20%**
- Nicht-Opioide: Zunahme um **34 %**
- **USA:** mehr als die Hälfte der Verschreibungen für chron. Rückenschmerzen

Pharmakologie

Klassifikation

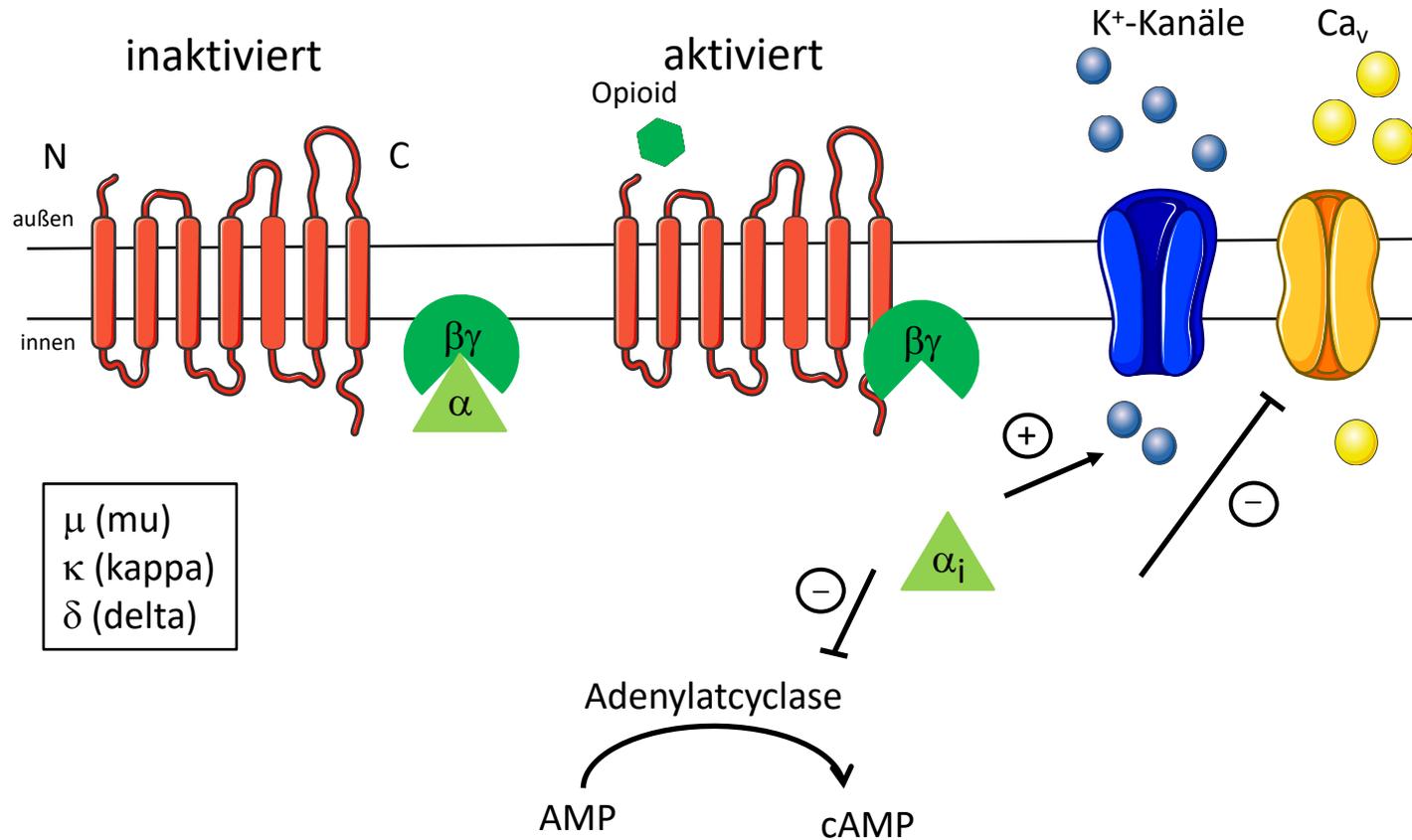
Agonisten	Gemischte Agonisten/Antagonisten	Partial-agonisten	Antagonisten	+ SNRI
Morphin	Nalbuphin	Buprenorphin	Naloxon	Tramadol
Hydromorphon	Pentazosin		Methyl-naltrexon	Tapentadol
Oxycodon	Nalorphin			
Fentanyl				
Tilidin				

Opioid



- Einteilung in schwache und starke Opioide

Schematische Darstellung der Signalkaskade



Nebenwirkungen

Tabelle 9: Nebenwirkungen bei der Therapie mit starken Opioiden nach Klaschik (282)

Nebenwirkungen	Häufigkeit	Dosis-abhängigkeit	Toleranzentwicklung	Kommentar
Obstipation	sehr häufig	ja	nein	Laxantien prophylaktisch (Macrogol, Natriumpicosulfat)
Übelkeit	häufig	nein	ja (3–7 Tage, ggf. länger)	Antiemetika initial prophylaktisch (Metoclopramid, Haloperidol)
Sedierung	initial häufig	ja	ja (3–7 Tage, ggf. länger)	Sedativer Effekt bei Langzeittherapie meist gering
Verwirrtheit	selten	ja	nein	Dosis reduzieren (evtl. Arzneimittel wechseln)
Halluzination	selten	nein	nein	Dosis reduzieren (evtl. Arzneimittel wechseln)

Opioidrotation

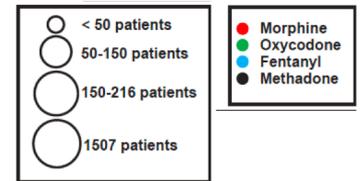
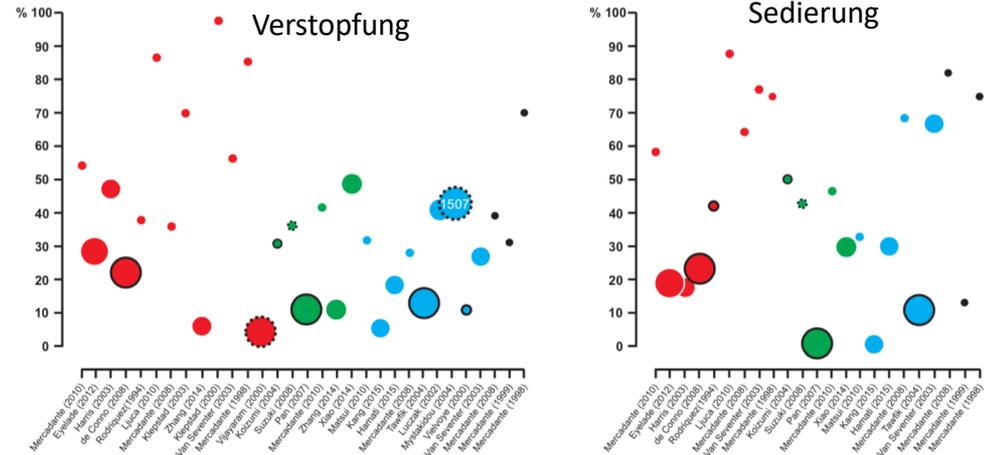
Definition der Opioidrotation

- **Definition:**
Wechsel von einem Opioid zu einem anderen mit dem postulierten gleichen Wirkmechanismus – meist ein μ -Opioidrezeptoragonist.
- Unterschiedliche Potenzen der Opioide: Definition im Vergleich zu Morphin (sog. Morphinäquivalent)
- Ziel:
Schmerzreduktion um mindestens 33%
Reduktion der Nebenwirkungen

Indikationen zur Opioidrotation

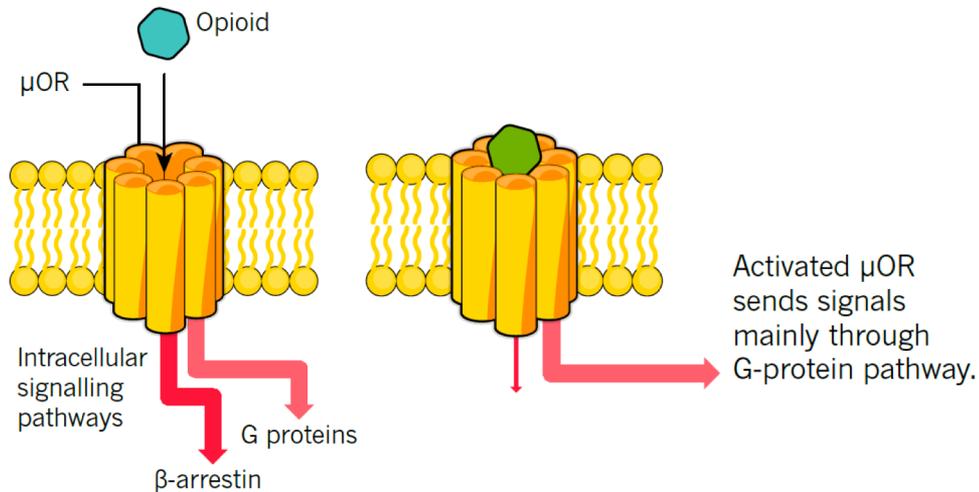
- Indikationen
 - Toleranzeffekte/fragliches Therapieansprechen
 - Intolerable Nebenwirkungen: Übelkeit und Erbrechen, Müdigkeit, Obstipation, Harnverhalt, Juckreiz, Verwirrtheit, Halluzinationen, Hautreaktionen auf Opioidpflaster, Fieber
 - Opioid-induzierte Hyperalgesie
 - Medikamenteninteraktionen
 - Neue Leber- oder Niereninsuffizienz
 - Opioidentzug
 - Umstellung der Applikationsart/perioperativ

Metaanalyse Inzidenz von Opioidnebenwirkungen bei Krebspatienten



Opioid A \neq Opioid B – Pharmakodynamik – Biased agonism

- Unterschiedliche Aktivierung bereits klinisch eingesetzter Opioiden
- Entwicklung von neuen Opioiden
- Hält das Konzept stand?



Probleme der Opioidrotation

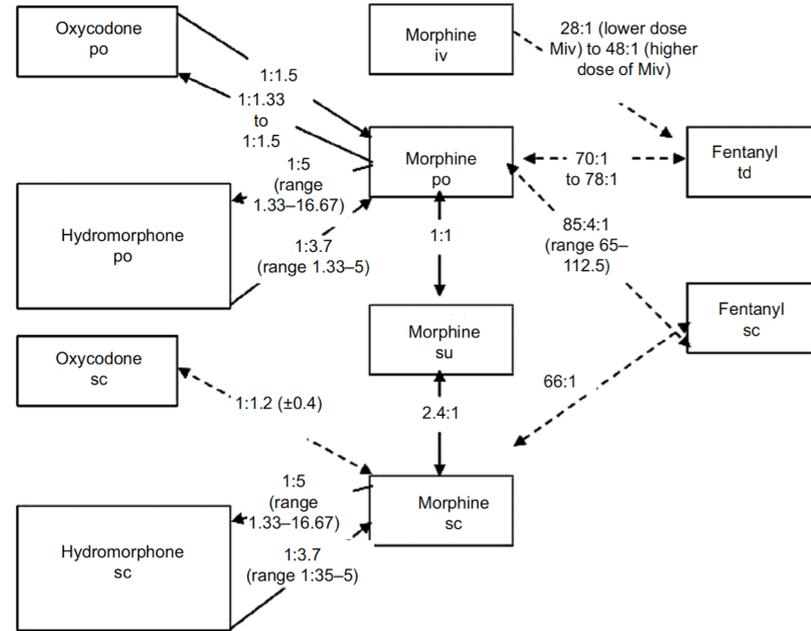
- Kaum Studien vorhanden
- Relativ alte Studien
- Daten von Pharmaherstellern/in Fachinformationen
- Oder auch gerade keine Daten in der Fachinformation (z.B. Tapentadol)



Fachinfo - Service[®]
Fachinformationsverzeichnis Deutschland

Review/Metaanalyse zur Opioidrotation - Morphin

- 20 Studien eingeschlossen:
individuelle Auswertung
- Morphin, Fentanyl, Oxycodon,
Hydromorphon
- Bidirektionale Wirkung?
- Abhängigkeit vom Wirkstoff

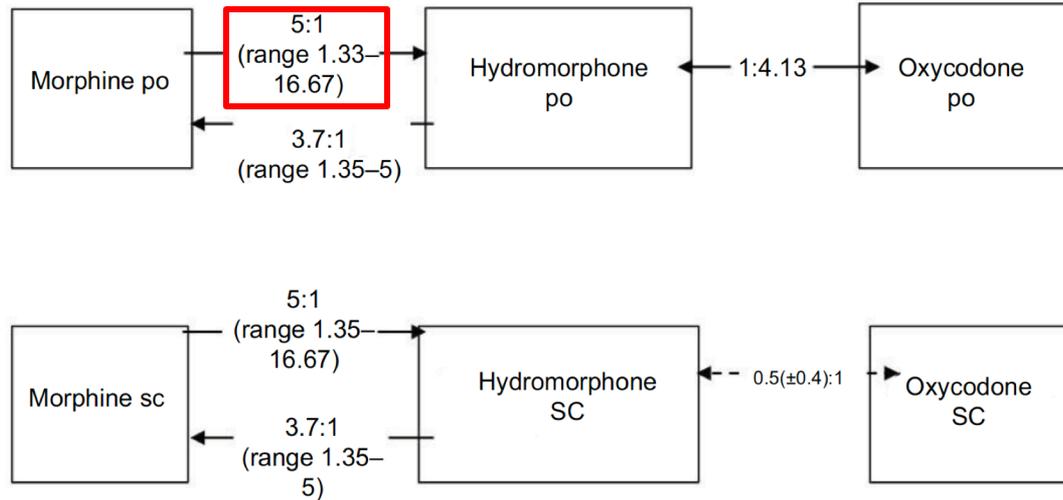


⚡ :Directionality not known/not investigated

← :Undirectional

↔ :Bidirectional

Review/Metaanalyse zur Opioidrotation - Hydromorphon



←-----→ : Directionality not known/not investigated

←----- : Unidirectional

↔ : Bidirectional

Große Spannweite!

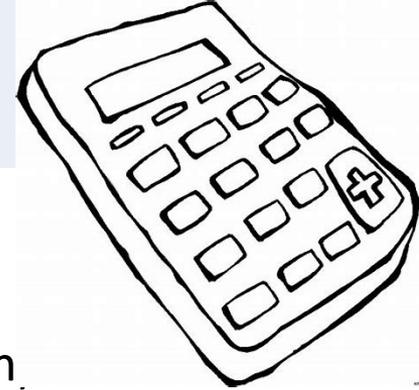
Unterschiedliche Faktoren je nach „Richtung“ bzw. Substanz Opioidrotation



Morphin oral zu	Morphin iv	Oxycodon oral	Hydromorphon oral	Fentanyl transdermal	Fentanyl iv
1	1:0,3	1:0,66	1:0,2	1:0,012	1:0,01

Zu Morphin oral	Morphin iv	Oxycodon oral	Hydromorphon oral	Fentanyl transdermal	Fentanyl iv
1	1:3	1:1,5	1:3,7	1:70-78	1:100

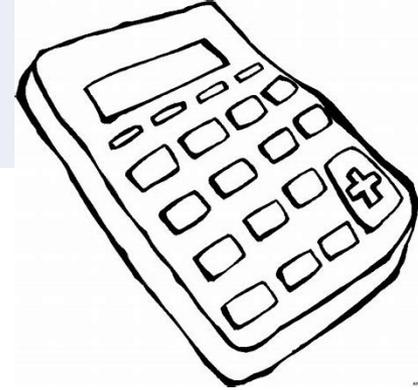
Gründe für unterschiedliche Umrechnungsfaktoren Opioiden



Limitationen beim pharmakologischen Assessment

- Indikationen für den Wechsel
(Toleranz, Nebenwirkungen, Kosten, unkontrollierte Schmerzen)
- Ausgangsopioid/Direktionalität
- Werte aus opioidnaiven Patienten postoperativ erhoben
- Veränderungen in der Schmerzwahrnehmung bei chronischer Opioidgabe
- Dosisabhängigkeit vom Ausgangsopioid
- Daten der Pharmaindustrie, nicht in klinischen Daten validiert
- Doppelte Berechnung über Morphin notwendig (Fentanyl -> Hydromorphon)

Gründe für unterschiedliche Umrechnungsfaktoren bei Opioiden



Limitationen bei den Studien

- Keine großen prospektiven doppelblinden Studien
- Bei Cross-over Studien oft nur kurze Wartezeit
- Mangelnde Dokumentation der Begleitmedikation insbesondere andere Analgetika

Limitationen bei den Patienten

- Keine/wenig Krebspatienten in der Primärversorgung
- Variable Faktoren:
Geschlecht, ethnische Gruppe, Entwicklung der Schmerzstärke, psychologische Faktoren, opioidnaiv vs. opioidgewöhnt, interindividuelle Unterschiede in Pharmakokinetik und Pharmakodynamik, Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, Genetik

Äquivalenzdosen zur Opioidrotation

TABELLE

Morphinäquivalenzdosen (nach [13])

Opioid	Umrechnungsfaktor laut LONTS/NHS	Fachinformation
Morphin oral retardiert/unretardiert	1	
Fentanyl TTS	1:100	Der Hersteller empfiehlt eine Konversion 1:150 bei Opioidrotation und instabilen Patienten bzw. 1:100 bei stabilen Patienten ¹
Buprenorphin TTS	1:75	Die relative Potenz von Buprenorphin in unterschiedlichen Darreichungsformen und verschiedenen klinischen Situationen ist in der Literatur wie folgt beschrieben worden: – Morphin peroral: Buprenorphin intramuskulär als 1:67 bis 150 (Einmalgabe; Akutschmerzmodell) – Morphin peroral: Buprenorphin sublingual als 1:60 bis 100 (Einmalgabe, Akutschmerzmodell, Mehrfachgabe, chronischer Schmerz, Tumorschmerz) – Morphin peroral: Buprenorphin transdermal als 1:75 bis 115 (Mehrfachgabe, chronischer Schmerz)
Buprenorphin sublingual	1:80	Bisher wurden keine Studien zu Äquivalenzdosen zu Morphin publiziert. Entsprechend erfolgen keine Angaben von den Herstellern.
Hydromorphon oral retardiert/unretardiert	1:5–7,5	Hersteller empfehlen eine Äquivalenzdosis zu oralem Morphin von 1:5–10 ³
Oxycodon oral retardiert/unretardiert	1:2	Hersteller empfehlen eine Äquivalenzdosis von 1:1,5–2 ⁴
Tilidin oral retardiert	10:1	Laut Fachinformation keine Angabe zur Äquivalenzdosis
Tramadol oral retardiert/unretardiert	10:1	Hersteller empfehlen eine Äquivalenzdosis von 10–7:1 ⁵
Tapentadol oral	2,5:1	Laut Fachinformation keine Angabe zur Äquivalenzdosis ⁶

- ▶ **Plausibilitätsprüfung** und zweite Rechnung durch einen weiteren Behandler
- ▶ bei Nichttumorschmerz: initial 30-50% Dosisreduktion
- ▶ bei Tumorschmerz: keine Dosisreduktion??
- ▶ ggf. anfangs plus nicht-retardierte Bedarfsmedikation (1/6 der Tagesdosis)
- ▶ schnellwirksame Opioide nicht bei chronischen Schmerzpatienten

Äquivalenzdosen zur Opioidrotation

TABELLE

Morphinäquivalenzdosen (nach [13])

Opioid	Umrechnungsfaktor laut LONTS/NHS	Fachinformation
Morphin oral retardiert/unretardiert	1	
Fentanyl TTS	1:100	Der Hersteller empfiehlt eine Konversion 1:150 bei Opioidrotation und instabilen Patienten bzw. 1:100 bei stabilen Patienten ¹
Buprenorphin TTS	1:75	Die relative Potenz von Buprenorphin in unterschiedlichen Darreichungsformen und verschiedenen klinischen Situationen ist in der Literatur wie folgt beschrieben worden ² : – Morphin peroral: Buprenorphin intramuskulär als 1:67 bis 150 (Einmalgabe; Akutschmerzmodell) – Morphin peroral: Buprenorphin sublingual als 1:60 bis 100 (Einmalgabe, Akutschmerzmodell, Mehrfachgabe, chronischer Schmerz, Tumorschmerz) – Morphin peroral: Buprenorphin transdermal als 1:75 bis 115 (Mehrfachgabe, chronischer Schmerz)
Buprenorphin sublingual	1:80	Bisher wurden keine Studien zu Äquivalenzdosen zu Morphin publiziert. Entsprechend erfolgen keine Angaben von den Herstellern.
Hydromorphon oral retardiert/unretardiert	1:5–7,5	Hersteller empfehlen eine Äquivalenzdosis zu oralem Morphin von 1:5–10 ³
Oxycodon oral retardiert/unretardiert	1:2	Hersteller empfehlen eine Äquivalenzdosis von 1:1,5–2 ⁴
Tilidin oral retardiert	10:1	Laut Fachinformation keine Angabe zur Äquivalenzdosis
Tramadol oral retardiert/unretardiert	10:1	Hersteller empfehlen eine Äquivalenzdosis von 10–7:1 ⁵
Tapentadol oral	2,5:1	Laut Fachinformation keine Angabe zur Äquivalenzdosis ⁶



<https://itunes.apple.com/de/app/opioid-umrechner/id974068016?mt=8>



<https://itunes.apple.com/au/app/opioid-calculator/id1039219870?mt=8>

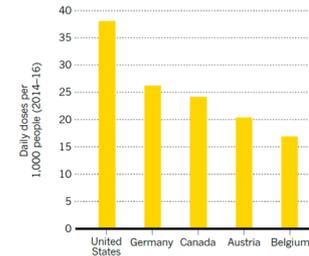
Multimodale Therapie und Opioidreduktion hilft!



- Herr L. 76 J Rückenschmerzen
- Therapie multimodal:
Opioidentzug über 8 Wochen, Einstellung Antidepressiva,
AKTIVIERUNG (Milonzirkel, Eigenübungen),
Schulung (Seniorengruppe),
- Medikation:
Umstellung zunächst auf 36 mg Hydromorphon TD (12-12-12 mg)
-> 4 mg TD Hydromorphon = ca. 16 mg Morphin , 45 mg TD Mirtazapin, 250 mg TD
Pregabalin
- Keine Orthese mehr, aktiv im Gerätetraining
- Fragebogenauswertung:
Schmerzstärke NAS 3-4, DASS: keine Depression, keine Angst, Stress grenzwertig
Schmerzlinderung 50%

Empfehlungen zum Einsatz von Opioiden bei chronischen Schmerzen

- Opiode machen **süchtiger als bisher gedacht**
- **Gerade die anfälligsten Patienten** bekommen die meisten Opiode (z.B. Stress, seelische Erkrankungen)
- Opiode können **chronische Schmerzen schlimmer** machen -> weniger Freude am Leben, weniger Sozialleben, weniger Arbeitsfähigkeit
- Opiode sollten **so kurz wie möglich** verordnet und **immer mit nicht-medikamentösen Therapien** kombiniert werden.
- **Nur unter kontrollierten Bedingungen (Zielvereinbarung!, Absetzen...)**
- **Opioidrotation:**
Umrechnung nach Tabelle und 30-50% Reduktion initial – Vieraugenprinzip!



An aerial photograph of a city, likely Göttingen, Germany, showing a dense urban area with a prominent university campus. The campus features several large, multi-story buildings with red-tiled roofs and green courtyards. A major highway interchange with multiple lanes and overpasses is visible in the foreground, curving around the campus. The surrounding city is filled with residential and commercial buildings, interspersed with green spaces and trees. The background shows a hazy horizon with some distant hills or mountains.

**Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit!**