

INFORMATION KOMPAKT

Postoperative systemische Opioide



Freigabe durch den Vorstand der ÖGARI am 25.1.2019

AUTOREN

OA Dr. Wolfgang Jaksch DEAA

wolfgang.jaksch@chello.at

INSTITUTION

Abt. für Anästhesie, Intensiv &
Schmerzmedizin
Wilhelminenspital
1160 Wien

GUTACHTER:

Univ. Prof. Dr. Michael Schug, Perth

Dr. med. dipl. SozW. Reinhard Sittl, Erlangen

GÜLTIGKEIT:

Einleitung:

Opioide sind ein wichtiger Bestandteil der systemischen Analgesie bei mittelstarken bis starken postoperativen Schmerzen. Trotzdem hat sich in den letzten Jahren aus einer ursprünglich vorwiegend opioid-basierten Therapie ein multimodaler Ansatz mit dem Ziel entwickelt, die Analgesie zu verbessern, sowie durch Opioideinsparung Nebenwirkungen zu reduzieren.

Die unterschiedlichen Wirkungen von Opioiden werden über die Bindung an spezifische Opioidrezeptoren im Zentralnervensystem aber auch in der Peripherie vermittelt. Die starke analgetische Wirkung wird v.a. über die Bindung an Rezeptoren im Bereich des Hinterhorns des Rückenmarks und im Verlauf der weiteren schmerzverarbeitenden Bahnen im ZNS vermittelt. Zusätzlich werden über Opioidrezeptoren absteigende hemmende Bahnen im Rückenmark aktiviert.

Sowohl zentrale, aber auch periphere Rezeptoren vermitteln unterschiedliche Nebenwirkungen der Opiode. Im postoperativen Einsatz sind Sedierung, Übelkeit und Erbrechen, Juckreiz, Auswirkungen auf den Magen-Darmtrakt, Harnverhalten sowie Beeinträchtigungen der Atmung bis zur Atemdepression von Bedeutung. Opioidinduzierte Nebenwirkungen sind häufig dosisabhängig und können die Behandlungskosten durch eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes erhöhen (Evidenzgrad B).

In der postoperativen Schmerztherapie ist man überwiegend mit opioidnaiven Patienten konfrontiert. Zusätzlich bestehen große interindividuelle Unterschiede in der Sensibilität gegenüber diversen Opioiden. Deshalb müssen zum effektiven und sicheren Einsatz dieser Analgetika gewisse Richtlinien genau eingehalten werden (Empfehlungsgrad 1).

Dosierung und Art der Applikation:

Der Bedarf an Opioiden variiert abhängig von Alter, Geschlecht und genetischen Unterschieden bei den verschiedenen Patienten. Die höchste Korrelation besteht zum Patientenalter (Evidenzgrad B). Deshalb ist eine individuelle Titration der verschiedenen Opiode eine unbedingte Voraussetzung für eine sichere Anwendung dieser Substanzen (Empfehlungsgrad 1). Damit schließt sich eine subkutane oder intramuskuläre Applikation wegen der unsicheren Resorption von selbst aus (Evidenzgrad B). Zusätzlich werden durch diese Anwendungsformen unnötig Schmerzen für die Patienten verursacht.

Opiode sollten in kleinen Dosen gegen den Schmerz titriert werden (Empfehlungsgrad 1). Das sollte primär intravenös, aber möglichst frühzeitig, sobald es die Situation des Patienten zulässt, oral erfolgen. In der frühen postoperativen Phase sollten keine retardierten Präparate verwendet werden.

Neuere Applikationsarten in der patientenkontrollierten Analgesie (PCA) verwenden auch die transdermale bzw. transmukosale Anwendung von starken Opioiden.

Nebenwirkungen:

1) Übelkeit und Erbrechen (PONV = postoperative nausea and vomiting):

Dosisabhängig gehören Opiode zu den Risikofaktoren, PONV auszulösen (OR 1.39). Andere Risikofaktoren, mit teilweise höheren OR sind z.B. weibliches

Geschlecht, PONV in der Anamnese, Reisekrankheit und Narkosen mit Inhalationsanästhetika (Evidenzgrad A).

Es konnte vielfach gezeigt werden, dass opioidsparende Maßnahmen zu einer Reduktion von PONV beitragen können (Evidenzgrad B). Besonders bei Patienten mit multiplen Risikofaktoren sollte darauf ganz besonders geachtet werden, sowie prophylaktisch Antiemetika wie 5-HT₃-Antagonisten, Metoclopramid, Antihistaminika (v.a. bei Tramadol) oder Dexamethason verabreicht werden.

2) Sedierung, kognitive Beeinträchtigung, Verwirrtheit:

Besonders bei älteren Patienten sollte auf kognitive Beeinträchtigung bzw. Verwirrtheit geachtet werden und Opioide besonders vorsichtig dosiert werden (Empfehlungsgrad 1). Eine Kombination mit Benzodiazepinen sollte vermieden werden (Empfehlungsgrad 1).

Sedierung muss immer im Zusammenhang mit Überdosierung und auch Frühzeichen einer Beeinträchtigung der Atemfunktion gesehen werden. Eine regelmäßige Beurteilung und Dokumentation des Sedierungsgrades sollte zum Standardmonitoring bei Opioidverabreichung gehören (Empfehlungsgrad 1).

3) Juckreiz:

Über zentrale μ -Rezeptoren wird diese Nebenwirkung verursacht und tritt vorwiegend nach neuroaxialer Applikation auf. Niedrig dosiertes Naloxon oder die Gabe von Nalbuphin können therapeutisch eingesetzt werden (Evidenzgrad B).

4) Harnverhalten:

Sowohl periphere, aber auch zentrale Mechanismen sind ursächlich für diese Nebenwirkung verantwortlich. Harnverhalten ist dosisabhängig und deswegen sind auch hier opioidsparende Maßnahmen sinnvoll. Mit Naloxon wird diese Nebenwirkung aufgehoben (Evidenzgrad B).

5) Opioidinduzierte Atemstörungen (Atemdepression):

„Atemdepression“ ist die gefürchtetste Nebenwirkung nach Opioidapplikation, und diese Angst führt leider oft zur falschen und insuffizienten Gabe von starken Opioiden postoperativ.

Prinzipiell führt die massive Überdosierung von Opioiden zur Beeinträchtigung der zentralen CO₂-Antwort mit Hypoventilation (Atemfrequenz < 10/min) und Anstieg von Kohlendioxid im Blut (PaCO₂), im schlimmsten Fall bis zum Atemstillstand.

Zusätzlich führt aber auch die tiefe Sedierung, die bei so einer Überdosierung frühzeitig auftritt zum Verlust der Schutzfunktionen und zur Obstruktion der oberen Atemwege.

Besonders gefährdet sind Frauen, alte Patienten, Patienten mit OSAS (obstruktives Schlafapnoesyndrom) und obstruktiven Lungenerkrankungen, Adipositas, Niereninsuffizienz und gestörtem Metabolismus der Opioiden bzw. Polymorphismus am μ -Rezeptor (Evidenzgrad B). Die steile Opioidantwortkurve sowie die interindividuelle Sensibilität der Patienten legen nahe, Opioiden vorsichtig gegen den Schmerz zu titrieren und die Patienten sorgfältig zu überwachen (Empfehlungsgrad 1).

Es ist keinesfalls sicherer, Opioiden subkutan oder intramuskulär zu verabreichen, da die Resorption v.a. postoperativ extrem variabel und verzögert sein kann. Es sollten besser kleine, an das Alter bzw. den Allgemeinzustand adaptierte Dosen intravenös verabreicht werden. Wirkung und Nebenwirkungen können nach wenigen Minuten beurteilt und rasch darauf reagiert werden (Empfehlungsgrad 1).

Beim Monitoring sollten sowohl Sedierungsgrad als auch Atemfrequenz überwacht werden (Empfehlungsgrad 1). Die Messung der Sauerstoffsättigung ist von untergeordneter Wichtigkeit, da speziell bei gleichzeitiger O_2 -Gabe die Hypoxie ein sehr spätes Symptom ist und auch durch viele andere Umstände verursacht werden kann.

Erhöhtes $PaCO_2$ ist eines der sichersten Zeichen für eine Atemdepression.

Kontinuierliche transkutane CO_2 Messung oder Monitoring der Atemfrequenz wäre v.a. bei Risikopatienten wünschenswert, steht jedoch meistens nicht zur Verfügung (Evidenzgrad B).

Bei einer manifesten Atemdepression muss Naloxon als Antagonist verabreicht werden (Empfehlungsgrad 1). Damit wird dosisabhängig umgehend die Wirkung des verursachenden Opioids aufgehoben. Wegen der eher kurzen Wirkdauer des Antagonisten müssen Patienten trotzdem über einen längeren Zeitraum genauestens überwacht werden (Empfehlungsgrad 1).

6) Beeinträchtigung des Magen-Darmtrakts, postoperativer Ileus:

Die Gabe von Opioiden kann die Wiederherstellung einer normalen Darmfunktion, v.a. nach abdominalen Eingriffen dosisabhängig verzögern. Erste positive Resultate gibt es zum Einsatz von peripheren Opioidantagonisten, wobei Naloxegol und

Alvimopan (in Österreich nicht verfügbar) oral verabreicht werden können (Evidenzgrad A).

Die fixe Kombination Oxycodon und Naloxon zeigte keinen positiven Effekt und sollte als retardiertes Präparat in der frühen postoperativen Phase nicht verwendet werden (Empfehlungsgrad 2).

7) Hyperalgesie, Opioidresistenz:

Durch intraoperativen Einsatz v.a. von Remifentanyl, aber auch durch andere stark wirksame Opiode entsteht eine opioidinduzierte Hyperalgesie (OIH) (Evidenzgrad A). Durch die Gabe von niedrigdosiertem S-Ketamin intraoperativ kann die Entwicklung der OIH verhindert werden (Evidenzgrad A). OIH und wahrscheinlich auch genetische Veränderungen am μ -Rezeptor führen bei manchen Patienten zu einem schlechten Ansprechen auf Opiode in der postoperativen Phase. Auch bei diesen Patienten kann die Gabe von kleinen Dosen S-Ketamin, 5-10mg in 100ml NaCl, zu einer deutlichen Verbesserung der Analgesie, Reduktion der Opioiddosis und Reduktion von opioidbedingten Nebenwirkungen führen (Evidenzgrad A).

Interaktionen:

Wegen der Gefahr eines Serotoninsyndroms sollten Opiode keinesfalls mit MAO-Hemmern kombiniert werden (Empfehlungsgrad 1). Auch die Kombination von anderen Antidepressiva (SSRI und SNRI) mit Tramadol, aber auch Fentanyl kann zu einem Serotoninsyndrom führen (Evidenzgrad B).

Benzodiazepine und Alkohol können die zentraldämpfende Wirkung von Opioiden verstärken und sollten daher vermieden werden (Empfehlungsgrad 1).

Viele Opiode werden über Isoenzyme von CYP 450 metabolisiert. Durch Inhibitoren, wie z.B. Cimetidin, Erythromycin, Clarithromycin (relevant für Fentanyl), kann die Opioidwirkung verstärkt werden. Induktoren, wie z.B. Carbamazepin, Dexamethason oder Johanniskraut, vermindern die Wirkung bestimmter Opiode (Evidenzgrad A).

Verschiedene Präparate:

Verwendung in der postoperativen Schmerztherapie finden sowohl schwache Opiode, wie Tramadol und Nalbuphin, als auch eine Reihe von starken Opioiden wie Morphin, Hydromorphon, Piritramid, Oxycodon sowie Sufentanyl und Fentanyl.

1. Schwache Opiode:

a) **Tramadol:** Der duale Wirkmechanismus wird über eine schwache Bindung am μ -Rezeptor sowie durch eine Serotonin und Noradrenalin Reuptake Hemmung vermittelt. Der CYP2D6 abhängige M1 Metabolit ist entscheidend für die analgetische Wirkung von Tramadol verantwortlich (Evidenzgrad A). Bei ca. 10% der Patienten, sogenannte „poor metaboliser“, sowie bei gleichzeitiger Einnahme von CYP2D6 Inhibitoren ist die Analgesie deutlich abgeschwächt (Evidenzgrad A).

Tramadol besitzt ein deutlich geringeres Risiko, Störungen der Atmung zu verursachen und hat weniger Auswirkung auf die Magendarmmotilität. Durch die gleichzeitige Verabreichung von SSRI kann ein Serotoninsyndrom ausgelöst werden (siehe oben).

Tramadol wird in hohen Dosen auch eine epileptogene Wirkung zugeschrieben und sollte bei Risikopatienten vermieden werden (Empfehlungsgrad 2).

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Übelkeit und Erbrechen. Prophylaktisch sollten Metoclopramid oder besser H_1 -Antagonisten verabreicht werden. Auch die Gabe einer „Loadingdose“ intraoperativ kann die Inzidenz dieser Nebenwirkung deutlich senken (Evidenzgrad C).

Dosierungsvorschläge:

Einzelgabe: 1-2mg Tramadol / kgKG in 100NaCl langsam i.v. alle 6h

Kontinuierliche Gabe z.B.(„Würzburger Schmerztropf“):

250-400mg in 1000ml Infusionslösung + 30mg Metoclopramid \pm 3-5g Metamizol über 24h

Kann rasch auf oral umgestellt werden (Kapseln, Tropfen,...)

Die Tagesmaximaldosis von 400 (500)mg sollte bei Erwachsenen nicht überschritten werden (Empfehlungsgrad 1).

b) **Nalbuphin:** Die analgetische Wirkung wird hauptsächlich über eine agonistische Wirkung am κ -Rezeptor vermittelt. Am μ -Rezeptor wirkt Nalbuphin als partieller Antagonist. Auch dieses Opioid hat ein geringes Risiko, Atemstörungen hervorzurufen (Evidenzgrad B). Über die Bindung an den κ -Rezeptor wird allerdings auch eine beträchtliche Sedierung hervorgerufen. Bei nicht ausreichender Wirkung von Nalbuphin kann es die antagonistische Wirkung am μ -Rezeptor schwierig machen, mit einem starken μ -Agonisten die Analgesie zu unterstützen (Evidenzgrad C).

Es gibt Hinweise aus klinischen Studien, dass Nalbuphin geschlechtsspezifisch und dosisabhängig analgetische und antianalgetische Wirkungen entfaltet. Speziell bei Männern werden Schmerzen bei niedriger Dosierung (5mg) sogar verstärkt (Evidenzgrad A).

Nalbuphin findet v.a. in der postoperativen Schmerztherapie bei Kindern Anwendung und steht nur intravenös zur Verfügung.

Nalbuphin kann bei Erwachsenen in einer Dosierung von 0,15-0,3mg/kgKG und bei Kindern in einer Dosierung von 0,1-0,25mg/kgKG in einer Kurzinfusion verabreicht werden. Diese Dosierungen können nach 3-6 Stunden wiederholt werden.

2. Starke Opioide:

a) **Morphin:** Morphin ist die Standardsubstanz, gegen die alle andere Opioide verglichen werden. V.a. in der Leber wird Morphin zu Morphin-6-Glukuronid (M6G) und Morphin-3-Glukuronid (M3G) metabolisiert. M6G ist hauptverantwortlich nicht nur für den analgetischen Effekt von Morphin, sondern kann v.a. bei Niereninsuffizienz, alten Patienten und oraler Applikation (first pass Metabolismus in der Leber) zu starker Sedierung und auch Atemdepression führen (Evidenzgrad A). M3G bindet nur schwach an Opioidrezeptoren, kann aber neurotoxische Effekte wie Hyperalgesie und Myoklonien (manchmal nach hoher Morphindosierung) hervorrufen.

Bei der intravenösen Dosierung sollten kleine Dosen (1-2mg) gegen den Schmerz titriert werden bzw. eine PCA zur Anwendung kommen (Empfehlungsgrad 1).

Prinzipiell kann rasch auch auf unretardiertes orales Morphin mit Einzeldosierungen von 10mg umgestellt werden.

b) **Hydromorphon:** Ist ein ca. 5fach potenteres Derivat von Morphin. Diese Substanz wird nur an der Position 3 glukuronidiert, somit fehlt der aktive Metabolit von Morphin (M6G), der v.a. bei eingeschränkter Nierenfunktion kumuliert und zu vermehrten Nebenwirkungen führt. Deshalb bietet diese Substanz Vorteile bei alten Patienten und Patienten mit Niereninsuffizienz (Evidenzgrad B).

Entsprechende Dosierungen sind intravenös 0,1-0,2mg fraktioniert i.v. (oder PCA), bzw. 1,3mg oral.

c) **Piritramid:** Ist auch ein reiner Opioidagonist mit einer Wirkung hauptsächlich über den μ -Rezeptor. Die Metabolisierung erfolgt vorwiegend in der Leber durch CYP3A4.

Diese Substanz steht nur parenteral zur Verfügung und wird häufig in der frühen postoperativen Phase eingesetzt. Die Substanz zeichnet sich durch eine schnellere Wirksamkeit als Morphin aus, nach repetitiver Gabe steigt die Eliminationshalbwertszeit.

Auch Piritramid sollte abhängig vom Alter und Allgemeinzustand des Patienten in Dosen von 1,5-3mg fraktioniert intravenös, bzw. über eine PCA Pumpe verabreicht werden (Empfehlungsgrad 1).

d) **Oxycodon:** Hat eine deutlich geringere Affinität zum μ -Rezeptor als Morphin, entfaltet aber auch eine Wirkung über den κ -Rezeptor. Als Besonderheit besitzt Oxycodon einen aktiven Transportmechanismus für die Bluthirnschranke. Bei gleichen Plasmakonzentrationen im Vergleich zu Morphin bewirkt dieser Mechanismus 6x höhere Konzentrationen von Oxycodon im ZNS (Evidenzgrad A). Sowohl experimentelle Untersuchungen, als auch klinische Studien zeigten Vorteile für Oxycodon in der Therapie viszeraler Schmerzen (Evidenzgrad B).

Intravenös ist die Dosierung 1:1 zu Morphin, wegen der besseren Bioverfügbarkeit ist bei der oralen Gabe ist eine Umrechnung im Verhältnis 1: 1,5-2 notwendig.

Äquianalgetische Dosen der wichtigsten Opiode in der postoperativen Analgesie:
(cave: Richtwerte nur gültig bei opioidnaiven Patienten im niedrigen Dosisbereich)

	Äquivalenzdosen intravenös	Empfohlene Einzeldosis zur i.v. Titration	Empfohlene Einzeldosis zur oralen Titration
Tramadol	100 mg	20 mg	50 mg
Nalbuphin	20 mg	4 mg	n.z.
Piritramid	15 mg	3 mg	n.z.
Morphin	10 mg	2 mg	10 mg
Oxycodon	10 mg	2 mg	5-10 mg
Hydromorphon	2 mg	0,4 mg	1,3 mg

n.z. = nicht zutreffend

e) **Fentanyl, Sufentanil:** Diese beiden sehr starken Opiode zeichnen sich durch eine deutlich höhere Lipophilie gegenüber den anderen starken Opioiden aus. Die primäre Anwendung erfolgte bis vor kurzem ausschließlich als intraoperatives Analgetikum.

Durch neue, nichtinvasive Applikationsarten haben nun beide Substanzen den Eingang in die postoperative Schmerztherapie gefunden (siehe patientenkontrollierte Analgesie).

Kernbotschaften:

- 1) Bei mittelstarken bis starken postoperativen Schmerzen sollen Opioide, wenn keine regionalanästhesiologischen Verfahren möglich sind, Bestandteil einer multimodalen Schmerztherapie sein (Empfehlungsgrad 1)
 - 2) Bei opioidnaiven Patienten ist der beste klinische Prädiktor für den Opioidbedarf das Patientenalter. Trotzdem muss, wegen der hohen interindividuellen Variabilität das Opioid in kleinen Dosen gegen den analgetischen Effekt titriert werden (Empfehlungsgrad 1)
 - 3) Opioide sollen, so wie andere Analgetika, nicht intramuskulär oder subkutan verabreicht werden (Empfehlungsgrad 1)
 - 4) Wenn möglich, sollen auch Opioide oral verabreicht werden. Ist das nicht möglich sollen Opioide in kleinen Dosen intravenös gegeben werden. Dafür eignet sich die patientenkontrollierte Analgesie - PCA (Empfehlungsgrad 1)
 - 5) Patienten, die systemische Opioide postoperativ erhalten, sollen bezüglich Sedierungsgrad, Atmungssituation und andere opioidtypische Nebenwirkungen überwacht werden (Empfehlungsgrad 1)
 - 6) Das Auftreten von opioidtypischen Nebenwirkungen ist dosisabhängig (Evidenzgrad A)
 - 7) Das Auftreten von opioidtypischen Nebenwirkungen verlängert den Krankenhausaufenthalt und verursacht höhere Kosten. Opioidsparende Maßnahmen können kosteneffektiv sein (Evidenzgrad B)
 - 8) Bei der postoperativen Schmerztherapie mit Opioiden ist es wichtig, die Atemfrequenz zu überwachen. Allerdings ist die Beurteilung des Sedierungsgrades die verlässlichere Methode eine drohende Atemdepression zu erkennen (Evidenzgrad B)
 - 9) Tramadol hat weniger Einfluss sowohl auf die Atemfunktion, als auch auf die Motorik des Magen-Darm Trakts (Evidenzgrad B)
-

LITERATUR:

- Chou R et al. Guidelines on the Management of Postoperative Pain. *The Journal of Pain* 2016; 17(2): 131-157
- Gear, Robert et al. The kappa opioid nalbuphine produces gender- and dose-dependent analgesia. *PAI* 1999; 83(2): 339-45
- Grass JA. Patient-Controlled Analgesia. *AnesthAnalg*2005;101:S44–S61
- Guignard B et al. Intraoperative Remifentanil Increases Postoperative Pain And Morphine Requirement. *Anesthesiology* 2000; 9:409-417
- Hudcova J, McNicol ED. Patient controlled opioid analgesia versus conventional opioid analgesia for postoperative pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD003348. DOI: 10.1002/14651858.CD003348.pub2
- Joly V et al. Remifentanil-induced Hyperalgesia and Its Prevention with Small-dose Ketamine. *Anesthesiology* 2005; 103:147-55
- Likar R, Jaksch W, et al: Interdisziplinäres Positionspapier „Perioperatives Schmerzmanagement“. *Schmerz* 2017; 31:463-482
- Macintyre PE, Jarvis DA.. Age is the best predictor of postoperative morphine requirements. *Pain* 1996; 64(2): 357–64.
- Macintyre PE, Loadsman JA, Scott DA.Opioids, ventilation and acute pain management. *Anaesthesia and Intensive Care* 2011; 39(4): 545–58.
- Marret E, Kurdi O, Zufferey P et al. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects: meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2005; 102(6): 1249–60.
- Oderda GM, Said Q, Evans RS et al. Opioid-related adverse drug events in surgical hospitalizations: impact on costs and length of stay. *Ann Pharmacother* 2007; 41(3): 400–06
- Schug Stephan A. et al: *Acute Pain Management: Scientific Evidence*. Australian and New Zealand College of Anaesthesia and Faculty of Pain Medicine, 4th Edition 2015
- Weinbroum et al. A single small dose of postoperative Ketamine provides rapid and sustained improvement in morphine analgesia in the presence of morphine-resistant pain. *Anesth Analg* 2003;96:789-95