

Romina Klimas

Dr. med. dent.

Äquivalenztabelle für Opioidanalgetika

Vergleich zwischen den gängigen stark wirksamen Opioidanalgetika (Morphin, Oxycodon, Hydromorphon, Fentanyl) unter Einbeziehung Ihrer wirksamen Metaboliten zur Erstellung einer Äquivalenztabelle

Promotionsfach: Klinische Pharmakologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Gerd Mikus

Zur Erleichterung der Dosisfindung für einen Opioidwechsel wurde eine Äquivalenztabelle für die stark wirksamen Opioide Morphin, Oxycodon, Fentanyl und Hydromorphon auf Basis von pharmakokinetischen Daten erstellt. Beim Abbau entstehende aktiv wirksame Metaboliten wurden in die Berechnung der relativen Wirksamkeit eines Opioids mit einbezogen. Verglichen wurden auch die verschiedenen Applikationswege eines Opioids sowie die relative Wirksamkeit der verschiedenen Opioide und Applikationswege zu einer intervenösen Morphin-Dosis [10mg]. Betrachtet man die relative Wirksamkeit der verschiedenen Applikationswege für ein Opioid, zeigt sich ein deutlicher Zusammenhang zur Bioverfügbarkeit bei nicht Vorhandensein (Fentanyl, Hydromorphon) bzw. zu geringen Beitrag (Oxycodon) von aktiven Metaboliten. Die Berechnung der äquivalenten Dosis kann bei einem Wechsel des Applikationsweges folglich bei Fentanyl, Hydromorphon und Oxycodon anhand der Bioverfügbarkeit erfolgen. Für Oxycodon liegt nach oraler Applikation eine hohe Bioverfügbarkeit vor und aus der Berechnung geht ebenfalls eine äquivalente Dosis von 1: 1 (p.o.: i.v.) hervor. Für Hydromorphon finden sich äquivalente Dosen von 1: 2 (i.v.: p.o.), 1: 1.6 (i.v.: i.n.) und 1: 3.9 (i.v.: rektal). Für Fentanyl liegen die äquivalenten Dosen bei 1: 3.2 (i.v.: p.o.), 1: 1.1 (i.v.: bukkal/sublingual), 1: 1.6 (i.v.: intranasal), 1.2: 1 (i.v.: intrapulmonal), 1.4: 1 (i.v.: s.c.) und 1: 1.7 (i.v.: transdermal). Sobald jedoch aktive Metaboliten für die analgetische Wirkung eine entscheidende Rolle spielen, wie es für Morphin mit M6G der Fall ist, ist eine Berechnung anhand der Bioverfügbarkeit nicht möglich. Anhand der durchgeführten Berechnung konnte eine äquivalente Dosis von oral und intravenös verabreichtem Morphin von 1: 1 festgestellt werden. Dies entspricht nicht der geläufigen Äquivalenzdosis von 3: 1 (p.o.: i.v.), errechnet anhand der Bioverfügbarkeit. Da bei Morphin der Hauptanteil der Wirkung von M6G getragen wird, muss dies bei der Berechnung der äquivalenten Dosis berücksichtigt werden. Intravenös und oral verabreichtes

Morphin hat folglich die gleiche relative Wirksamkeit, jedoch kommt es bei intravenöser Verabreichung zu einem schnelleren Wirkeintritt.

Im nächsten Schritt fand eine Berechnung der relativen Wirksamkeit der Opioiden im Vergleich zu Morphin [10mg i.v.] statt. Betrachtet man die vier untersuchten Opioiden, zeigt sich eine Steigerung der relativen Wirksamkeit (nach intravenöser Applikation) von Morphin < Oxycodon (1.6-fach) < Hydromorphon (2.2-fach) < Fentanyl (11-fach). Für die Berechnung spielt eine Vielzahl von pharmakokinetischen Parametern eine entscheidende Rolle. Insbesondere die Ratio Gehirn/Plasma, sowie die μ -Rezeptoraffinität der jeweiligen Opioiden und deren aktive Metaboliten sind für die Wirksamkeit von entscheidender Bedeutung. So zeigt Oxycodon, obwohl dessen Affinität zu den μ -Rezeptoren im Vergleich zu Morphin erniedrigt ist, eine höhere relative Wirksamkeit. Dies lässt sich durch die erhöhte Ratio Gehirn/Plasma erklären. Hydromorphon weist ebenfalls eine im Vergleich zu Morphin erhöhte μ -Rezeptoraffinität auf. Es findet sich jedoch keine Angabe über die Ratio Gehirn/Plasma, noch gemessene Konzentrationen in der Cerebrospinalflüssigkeit in der Literatur. Auf Grund der erhöhten lipophilen Löslichkeit von Hydromorphon zu Morphin kann von einer erhöhten Ratio Gehirn/Plasma ausgegangen werden. Fentanyl zeigt bereits bei Dosierungen im μg -Bereich gute klinische analgetische Wirksamkeiten. Aufgrund der inhomogenen Datenlage zu μ -Rezeptoraffinitäten und der Ratio Gehirn/Plasma, lässt sich bei Fentanyl nicht abschließend beurteilen, auf welchen dieser Parameter die hohe relative Wirksamkeit basiert.

Weiterhin wurden die Einflüsse verschiedener Co-Medikationen auf den Metabolismus der einzelnen Opioiden und die Konsequenz für die relative Wirksamkeit untersucht. Kommt es durch Co-Medikation zu einer Induktion/ Inhibition der für den Metabolismus von Oxycodon und Fentanyl verantwortlichen CYP Enzyme, kann bei starkem Anstieg bzw. Abfall der Plasmakonzentrationen eine Dosisanpassung notwendig werden.

Waren Daten über Plasmakonzentrationen bei Patienten mit Nieren-/ Leberinsuffizienz vorhanden, wurde der Einfluss der reduzierten Abbau-/Ausscheidungsfunktion auf die relative Wirksamkeit betrachtet.

Die äquianalgetischen Dosierungen in der erstellten Tabelle basieren auf pharmakokinetischen Daten berechnet anhand von Plasmakonzentrationen (AUC). Eine Dosis titration bei einem Opioidwechsel bzw. einem Wechsel der Applikationsart kann, ausgehend von den errechneten Daten, stattfinden. Die Feineinstellung der Dosierung erfolgt

anhand patientenbezogener Faktoren. Die relative Wirksamkeit eines Opioids hängt zum einem vom Vorhandensein aktiver Metaboliten ab, die wie im Falle des M6G die Hauptwirkung einer Morphindosis tragen können, oder wie im Falle des Oxycodon keinen relevanten Einfluss auf die analgetische Wirkung haben. Zum anderen wird sie maßgeblich von der Ratio Gehirn/Plasma, sowie der μ -Rezeptoraffinität beeinflusst.

Bisher geläufige Äquivalenztabelle basieren auf klinisch-empirischen Daten, im Gegensatz dazu basiert die erstellte Äquivalenztabelle, soweit für die eingeschlossenen Opioide vorhanden, auf pharmakokinetischen Daten. Daten über die Konzentration der einzelnen Opioide und deren aktive Metaboliten gemessen am Wirkort (ZNS) könnten dazu beitragen die errechneten äquianalgetischen Dosierungen zu optimieren.