

Diplomarbeit

Schmerztherapie
Morphinäquivalenz in der Schmerztherapie:
eine Evidenz-basierte Betrachtung

eingereicht von

Martin Liebhauser

Mat. Nr.: 0211429

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Institut für Anästhesiologie und Intensivmedizin

unter der Anleitung von

Prof. Dr. Andreas Sandner-Kiesling

Graz 08.12.2009

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwende habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Unterschrift

Danksagungen

Im Zuge dieser Arbeit möchte ich meinem Diplomarbeitsbetreuer Prof. Dr. Andreas Sandner-Kiesling recht herzlich für die Beratung bedanken. Ich habe durch diese Arbeit nicht nur gelernt wissenschaftlich zu arbeiten, sondern ebenfalls ein Maß an Ordentlichkeit und Zielstrebigkeit.

Außerdem möchte ich meinen Freunden und Verwandten für die stetigen Aufmunterungen danken, die ich nicht nur während dieser Arbeit sondern auch während des gesamten Studiums von Ihnen erfahren durfte. Besonders möchte ich mich bei meinen Eltern Anneliese und Horst Liebhauser für die jahrelange Unterstützung herzlich bedanken. Auch ganz speziell und namentlich möchte ich noch Denitza Slavova nennen, die in jeder Situation zu mir gestanden ist.

Zusammenfassung

EINLEITUNG: Die Thematik der Morphinäquivalenz ist in der Schmerztherapie ganz wesentlich. Laut aktueller Literatur leidet jeder Mensch mindestens einmal in seinem Leben an akuten und/oder chronischen Schmerzen. Einerseits gilt nach wie vor das Behandlungsschema welches 1986 von der World Health Organisation vorgestellt wurde, jedoch ist dieses Schema in der Behandlung von chronischen Schmerzen nicht mehr ausreichend. Als Goldstandard in der Opioidtherapie gilt nach wie vor das Morphin. Erstmals wurde es 1804 vom deutschen Apotheker Friedrich Wilhelm Adam Sertürner in Einbeck isoliert. Seit damals gibt es eine Vielzahl von Morphin – Derivaten, die in der Schmerztherapie Anwendung finden. All diese Produkte haben ihre Vor- und Nachteile. Es ist notwendig, dass die Substanzen bezüglich Ihrer Wirkstärke miteinander verglichen werden können. Dafür wurde der Ausdruck Morphinäquivalenz geprägt. Die Morphinäquivalenzdosis ist definiert als ein Maß für die Potenz eines Schmerzmittels. Die analgetische Potenz des Morphins wird mit der Zahl Eins beschrieben. Das Äquivalent der analgetischen Potenz des jeweiligen Medikamentes wird mit der des Morphins verglichen.

METHODIK: Durch die Recherche in den elektronischen Datenbanken PubMed, Ovid und Embase, sowie Material und Referenzen von den in Österreich führenden Pharmaunternehmen wurden Daten gesammelt und ausgewertet.

ERGEBNISSE: Diese Arbeit zeigt eine aktualisierte Morphin-Äquivalenztabelle, die aus dem Range von publizierten Daten errechnete Mittelwerte angibt. Ein praktisches Arbeiten im klinischen Alltag soll dadurch erleichtert werden. Ein weiterer Schwerpunkt wurde auf den Gender Aspekt bezüglich der Schmerzempfindung und deren Therapie gesetzt.

DISKUSSION: Es konnte herausgefunden werden, dass nicht alle derzeit im Gebrauch befindlichen Opiode eine Evidenz basierte, durch Studien belegte Morphinäquivalenz aufweisen. Außerdem konnten auch keine relevanten Daten zu der Fragestellung der Gender spezifischen Morphinäquivalenz gefunden werden. Dies macht deutlich, dass sowohl für die Morphinäquivalenz als auch auf den Gender Aspekt noch wissenschaftliche Arbeiten ausständig sind.

Abstract

INTRODUCTION: In pain therapy the morphine equivalent is an essential topic. The current literature says, that every human being feels pain at least once in life. The World Health Organisation recommended a therapeutic ladder for treatment of cancer pain, but for today this is too basic. The gold standard in opioid therapy is still morphine. It was discovered in 1804 from the German pharmacist Friedrich Wilhelm Adam Sertürner in Einbeck. Since then many more morphine-derivatives were developed which all are used in modern pain therapy. However, it cuts both ways, it is therefore important, to know the individual potency of all these. Therefore the term “equianalgesic dose ratio” was born. It refers to the ratio of the dose of two different opioids, required to produce the same analgesic effect. Morphine equipotency is defined as a factor, which tells, how potent an analgetic substance is. Morphine is always termed as the equipotency factor one, with the other opioids being compared to morphine. The equianalgesic potency has to be compared with morphine. But as all pharmacological products, opioids can cause adverse effects, which may require a rotation to another opioid.

METHODS: Through research in the electronic database like PubMed, Ovid or Embase and material and references from the most common Pharmaceutic Companies in Austria, data was collected and evaluated.

CONCLUSION: This thesis provides an equianalgesic table, which consists of the calculated averages of the range, which were aquired from published studies.

DISCUSSION: There are opioids equipotency ratios used in pain therapy, hardly any evidence concerning their potency. In this thesis the gender is emphasised concerning the equianalgesic data. No studies addressed this topic. Summing up, more studies concerning opioid equipotency ratios and focusing the gender aspect of opioid potency are required.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	3
Zusammenfassung	4
Abstract	5
Glossar und Abkürzungen.....	8
I. Allgemeiner Teil	9
1. Einleitung.....	9
1.1. Allgemeines	9
1.2. Definition von Schmerz	9
1.3. Das WHO – Stufenschema	10
1.4. Notwendigkeit von Äquivalenztabellen.....	11
2. Opiate/Opioide.....	12
2.1. Häufig verwendete Opioide.....	12
2.2. Opioid - Metaboliten und ihre Wechselwirkungen	19
2.3. Methadon – Ein spezielles Schmerztherapeutikum	22
3. Bioverfügbarkeit und Plasmaproteinbindung	25
4. Morphinäquivalenz.....	27
4.1. Korrelation zwischen Morphinäquivalenz und Nebenwirkungsprofil	27
4.2. Opioid - Wechsel (OR).....	28
5. Gender Aspekt und intrapersonelle Variabilität.....	31
II. Spezieller Teil.....	34
6. Methodik	34
7. Resultate.....	35
7.1. Opioidwechsel von i.v. auf i.v.	35
7.2. Opioidwechsel von p.o. auf p.o.	39
7.3. Opioidwechsel von p.o. auf t.d.	41
7.4. Gender-Aspekt	44
8. Diskussion	45
8.1. Wechsel von i.v. auf i.v.	45
8.2. Wechsel von p.o. auf p.o.	45
8.3. Wechsel von p.o. auf t.d.	46
8.4. Gender Aspekt - Einflüsse auf die Morphinäquivalenz.....	46
9. Schlussfolgerung.....	47

Referenzen	48
Tabellenverzeichnis.....	57
Curriculum Vitae	58

Glossar und Abkürzungen

ALF	Alfentanil
AM	arithmetisches Mittel
BUP	Buprenorphin
FEN	Fentanyl
H3G	Hydromorphon-3-Glucuronid
HM	Hydromorphon
i.m.	intramuskulär
i.n.	intranasal
i.v.	intravenös
M3G	Morphin-3-Glucuronid
M6G	Morphin-6-Glucuronid
MAC	minimale alveoläre Konzentration
MET	Methadon
MO	Morphin
MOS	Morphin Sulfat
NA	not available
OR	Opioid Wechsel (Opioid Rotation)
OXY	Oxycodon
OXY/NAL	Oxycodon/Naloxon
PET	Pethidin
PIR	Piritramid
p.o.	per os
REM	Remifentanil
s.c.	subcutan
s.l.	sublingual
SUF	Sufentanil
t.d.	transdermal
TIL/NAL	Tilidin/Naloxon
TIL	Tilidin
t.m.	transmucosal
TRA	Tramadol

I. Allgemeiner Teil

1. Einleitung

1.1. Allgemeines

"Schmerz ist doppelt schmerzhaft, weil er zugleich ein quälendes Rätsel ist", sagt Frederik Buytendijk. Die Therapie des Schmerzes bei Patienten, sei es nun ein durch eine maligne Erkrankung, oder durch eine nicht maligne Erkrankung ausgelöster Schmerz (CNCP – chronic noncancer pain), ist heutzutage unbedingt notwendig. „Qualität und Wirksamkeit der Leistungen am Patienten, haben dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zu entsprechen und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen“ (1). Dies sagt aus, dass jeder Mensch ein Recht auf eine adäquate Schmerztherapie hat. Epidemiologische Studien zeigen, dass ungefähr ein Drittel bis die Hälfte aller Erwachsenen an irgendeiner Form von täglichen oder rezidivierenden Schmerz leidet (2).

1.2. Definition von Schmerz

Schmerz (Definition in Anlehnung an die IASP - International Association for the Study of Pain) ist ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potentieller Gewebeschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird. Durch diese Definition wird deutlich, dass Schmerzen nicht notwendigerweise organische Ursachen haben müssen.

Es wird klar, dass Schmerz ein rein subjektiv empfundenes Sinneserlebnis ist und niemand einem anderen sagen kann, wie viel Schmerz empfunden wird. Ein Versuch zur Schmerzobjektivierung ist z.B. die NRS/VRS (numerische/visuelle rating scale), wo der Patient aufgefordert wird, seinen Schmerz auf einer Skala von 0-10 darzustellen, wobei 0 als kein Schmerz und 10 als stärkster vorstellbarer Schmerz zu werten ist. Diese Objektivierung des Schmerzes wird mittels einer Zahl in die Krankengeschichte übernommen und anhand jener zum einen, eine adäquate Schmerztherapie eingeleitet, zum anderen durch die Dokumentation der Verlauf beobachtet.

1.3. Das WHO – Stufenschema

Als Grundkonzept einer Schmerztherapie hat die WHO 1986 erstmals ein Therapieschema zur Behandlung von Krebschmerzen entwickelt, jedoch stellt es mittlerweile in jeglicher Schmerzindikation den Goldstandard dar (siehe Tabelle 1). Es ist eine schematische, aufsteigende Behandlungsstrategie, angefangen von leichten bis zu stärksten Schmerzzuständen. Die individuelle Therapie eines jeden einzelnen Patienten ist wichtigster Bestandteil der Behandlung von Schmerzen, basierend auf den Bausteinen Nichtopioidanalgetika, mittelstarke und starke Opioide, Begleitmedikamente und der gesamten Gruppe der Coanalgetika.

Neben den drei Stufen von leichten, mittleren, schweren Schmerzen und der Option der chirurgischen Schmerzausschaltung, sind heute die Co-Analgetika ein wichtiger Bestandteil bei der Therapie chronischer Schmerzen. Die Medikamente in Stufe I des WHO-Schemas wirken schmerzstillend, entzündungshemmend und fiebersenkend. Wenn mit den Präparaten dieser Stufe keine ausreichende Linderung der Schmerzen mehr zu erreichen ist, werden sie mit Substanzen der Stufe II kombiniert. In dieser Stufe befinden sich Morphin ähnliche Mittel, die sogenannten schwachen Opiate. Die Kombination von schwachen Opiaten mit Medikamenten der Stufe I kann die Schmerzlinderung verbessern, da die Substanzen beider Stufen verschiedene Wirkmechanismen haben. In der WHO-Stufe III befinden sich stark wirksame Opioide wie Morphin, das als Goldstandard und erste Option laut der WHO Stufenleiter gilt (3), sowie jeweils auch die Addition der ersten beiden Stufen. Ergänzende Maßnahmen sind mindestens so wichtig wie eine gut durchdachte und angepasste medikamentöse Schmerztherapie. Zu diesen Maßnahmen der interdisziplinären Schmerztherapie zählen wir die Anwendung von z.B. TENS-Geräten (Transcutane elektrische Nervenstimulation), SCS (Spinal Cord Stimulation), Biofeedback, Psychotherapie und jegliche Kombinationsmöglichkeiten mit Co-Analgetika.

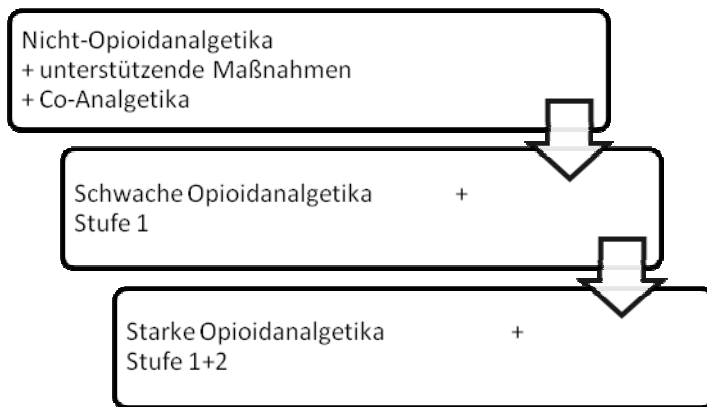


Tabelle 1: WHO Stufenschema modifiziert nach (4)

1.4. Notwendigkeit von Äquivalenztabelle

Um von einem Morphin ähnlichen Präparat auf ein anderes „*switchen*“ zu können, ist die Verwendung von Morphinäquivalenztabelle unerlässlich. Ein weiterer Grund für den Wechsel auf ein anderes Schmerzmittel ist gelegentlich die Notwendigkeit auf eine andere Applikationsart bzw. Galenik umzusteigen, um den Komfort des Patienten zu erhöhen (5). So ist z.B. eine orale oder transdermale Applikation für den chronischen Schmerzpatienten auch von zuhause aus durchführbar. Einer der häufigsten Gründe für einen *switch* ist das Auftreten von Nebenwirkungen durch die einzelnen Opiode, was durch den einfachen Wechsel auf ein anderes Opioid reduziert und im besten Fall behoben werden kann (6, 7). Die am häufigsten angeführten Gründe für einen „*switch*“ bzw. die am öftesten publizierten Nebenwirkungen von Opioiden sind:

häufig	gelegentlich	selten
Übelkeit	Halluzinationen	Atemdepression
Erbrechen	Angst	Delirium
Verstopfung	Juckreiz	Krämpfe
Sedierung	Myoklonus	Hyperalgesie
Schläfrigkeit	Muskelsteifheit	Allodynie
kognitive Beeinträchtigung	Mundtrockenheit	Toleranzentwicklung
		Körperliche Abhängigkeit

Tabelle 2: auftretende Nebenwirkungen nach dem Gebrauch von Opioiden zur Schmerztherapie sortiert nach der Häufigkeit modifiziert nach (3, 8-12)

2. Opiate/Opioide

Im Grunde genommen imitieren Opioide Überträgersubstanzen des antinozizeptiven Systems (Enkephaline, Dynorphin, Endorphin), die in Rückenmark und Thalamus nozizeptive Bahnen hemmen. Zur Therapie von Schmerzzuständen und zur Prävention von chronischen Schmerzen werden Opiate bzw. Opioide eingesetzt. Unter Opiaten versteht man natürliche Abkömmlinge vom Opium, wie zum Beispiel das Morphin oder das Codein. Als Opioid hingegen werden alle Stoffe bezeichnet, die Morphin artige Eigenschaften aufweisen und an Opioid-Rezeptoren wirksam sind. Sie umfassen neben den Opiaten auch körpereigene (endogene) Opioide (Endorphine, Enkephaline, Dynorphine) und halbsynthetische und vollsynthetische Stoffe. Opioid Rezeptoren befinden sich im zentralen Nervensystem (ZNS), sowie im peripheren Nervensystem (PNS). Diese Rezeptoren werden gewöhnlich von endogenen Peptiden wie zum Beispiel von Endorphinen, Enkephalinen und Dynorphinen stimuliert. Die Beschreibung der einzelnen Rezeptoren erfolgt durch die Bezeichnung mit den griechischen Buchstaben Mu (μ), Kappa (κ), und Delta (δ).

Ein ideales Analgetikum zur Analgosedierung sollte gemäß den S2-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (13) folgende Anforderungen erfüllen:

- effektive Schmerztherapie mit schnellem Wirkungseintritt und kurzer Wirkdauer
- keine Akkumulation bzw. keine aktiven Metaboliten
- einfache Anwendung und Titration
- keine schwere kardiopulmonale Depression
- von Organinsuffizienzen unbeeinträchtigte Metabolisierung

2.1. Häufig verwendete Opioide

Im Folgenden möchte ich auf die im deutschsprachigen Raum gebräuchlichsten Opioide etwas näher eingehen. Die Informationen wurden, falls nicht anders angegeben, aus folgenden Referenzen modifiziert: *Lüllmann et al* (14), *Küttler* (15), *Larsen* (16).

Morphin wird zu drei Metaboliten verstoffwechselt: Morphine-3-Glucuronid (M3G), Morphin-6-Glucuronid (M6G) und Normorphin. M6G hat Affinität zu den Opioid-Rezeptoren, analgetische Eigenschaften und ist Verantwortlich für die Nebenwirkungen wie Sedation, respiratorische Dysfunktion und Schwitzen. Es ist auch bekannt, dass renale Dysfunktion mit einer Akkumulation von M6G einhergeht (3, 17, 18), da es über die Niere ausgeschieden wird. Es wurde aber nachgewiesen, dass M6G im Vergleich zu Morphinsulfat die gleichen analgetischen Effekte über den Zeitraum von 24 Stunden erzielt (19). Im Gegensatz zu M6G hat aber M3G keine Affinität gegenüber den Opioid-Rezeptoren, kann aber eine generalisierte Übererregbarkeit auslösen, wie Myoklonus und tonisch-klonische Krampfanfälle. Das bedeutet, dass M3G im Zusammenhang mit Neurotoxizität steht (20). Für Morphin wird bei der Anwendung nach einem akuten Trauma eine verringerte hepatische Enzymaktivität und ein reduzierter hepatischer Durchblutungszustand beschrieben (21). Bezüglich der Nierenfunktion wurde von *Berkovitch* der Zusammenhang von Nierenversagen mit der Akkumulation von aktiven Metaboliten in Kombination mit einer reduzierten Clearance publiziert (17). Daher ist die Therapie bei Nierenfunktionsstörungen nur mit Vorsicht zu genießen. Im Jahre 2006 wurde jedoch schon von *Ripamonti* publiziert, dass anstelle von Morphin transdermales Fentanyl als Mittel der ersten Wahl bei Patienten eingesetzt wird, die keine Kontraindikationen für orales Morphin haben, deren Dosis noch nicht titriert wurde und die zusätzlich noch ein instabiles Schmerzprofil aufwiesen (22). Morphin als Goldstandard konnte durch die Arbeit von *Coda et al.* (23) im Vergleich zu Hydromorphon und Sufentanil für eine patientenkontrollierte kurzzeitige Schmerzbehandlung bestätigt werden. Obwohl wenige Patienten eventuell eine bessere Schmerzlinderung mit Hydromorphon oder Sufentanil erfuhren, besagt die Studie, dass Morphin trotzdem das Mittel der Wahl ist, da die Nebeneffekte bei Morphin immer noch am geringsten waren.

Codein zählt zu den schwachen Opioid-Analgetika mit einer schwachen Affinität zu Mu-Opioid-Rezeptoren. Die Morphinäquivalenz wird ungefähr mit 50% angegeben (Codein/Morphin 2:1) und einer Halbwertszeit (HWZ) von 2 ½ - 3 Stunden (24). Der analgetische Effekt von Codein entsteht durch die Metabolisation mittels CYP2D6 zu Morphin (25). Dadurch sind viele Interaktionen mit anderen Medikamenten zu erwarten wie z.B. die Inhibitoren Buprenorphin, Celecoxib, Cimetidin, Cocain

genauso wie Dexamethason, selektive Serotonin Reuptake Hemmer (SSRI), Tricyclische Antidepressiva (TCA), β -Blocker und Rifampin. Das Nebenwirkungsprofil von Codein ist ähnlich dem anderer Opioid Agonisten. Eine niedrige Dosis wirkt jedoch paradoxerweise stärker emetogen als eine hohe Dosis (24).

Oxycodon wird zur Klasse der Phenanthrene zugeordnet. Eine Bindung an mehreren Opioid-Rezeptoren, inklusive dem κ -Rezeptor ist möglich (24). Die Bioverfügbarkeit wird bei oraler Dosierung bis 87% angegeben (26, 27) und verfügt über eine HWZ von 2 ½ bis 3 Stunden (24). Oxycodon wird durch die Glucuronidase in Noroxycodon und durch CYP2D6 zu Oxymorphon metabolisiert. Die Stoffwechselendprodukte werden hauptsächlich renal ausgeschieden. Das halbsynthetische Opioid Oxycodon ist zur Therapie chronischer Schmerzen indiziert.

Oxymorphon ist ein aktiver Metabolit von Oxycodon und mitverantwortlich für die Analgesierung. Weil Oxycodon ebenfalls durch den Weg des CYP2D6 abgebaut wird, können Interaktionen mit CYP2D6 Inhibitoren auftreten.

Oxymorphon ist ein Produkt des Abbauprozesses von Oxycodon. Eine spezielle Eigenschaft des Oxymorphons ist seine eine hohe Affinität zum μ -Rezeptor und eine vernachlässigbare für δ und κ -Rezeptoren. Die Morphinäquivalenz für Oxymorphon i.v. beträgt 0,1. Der Abbau wird durch CYP2D6 und CYP3A4 nicht beeinträchtigt (24).

Hydromorphon (HM), ein Metabolit von Morphin, ist ein semi-synthetischer Opioid Agonist. Primär besteht eine Affinität an μ -Rezeptoren und nur zu einem vernachlässigbaren Anteil an δ -Rezeptoren. HM ist signifikant potenter als Morphin (7:1 bis zu 11:1) (24). Durch die hohe Wasserlöslichkeit wird es bei Patienten mit Niereninsuffizienz dem Morphin vorgezogen. HM wird nach oraler Zufuhr durch den first-Pass Mechanismus zu 62% in der Leber eliminiert (24). Die Möglichkeit der parenteralen sowie oralen Verabreichung ist gegeben. Das Abbauprodukt ist Hydromorphon-3-Glucuronid (H3G), welches, ähnlich dem entsprechenden M3G, nicht nur ohne analgetischer Aktivität ist, sondern auch einige dosis abhängige Verhaltensmuster zeigt. Dazu gehören Allodynie, Myoklonus und Krampfanfälle. In der analgetischen Potenz liegt Hydromorphon etwa 7mal höher als Morphin (28-30). Durch seine hohe analgetische Potenz erlaubt retardiertes HM, Patienten, die hohe

Morphin-Dosen gebraucht haben, auf geringe Substanzmengen einzustellen und damit auch Nebenwirkungen zu reduzieren (31).

Fentanyl wirkt vorwiegend sehr stark analgetisch und sedierend. Es ist etwa 100mal potenter als Morphin und besitzt eine höhere Wirksamkeit. Seine Wirkdauer ist aber erheblich kürzer. Bei intravenöser Verabreichung wird das Wirkmaximum bereits nach zwei bis drei Minuten erreicht. Die zur Behandlung effektive Dosis liegt bei 0,01 mg/kg Körpergewicht. Fentanyl ist lipophil, und verteilt sich daher in fetthaltigem Gewebe schneller (32). Es wird durch den Leberstoffwechsel nur zu kleinen Teilen abgebaut, größtenteils wird Fentanyl über die Nieren unverändert wieder ausgeschieden. Abhängig von der Dosis und dem Gesamtzustand des Patienten, beeinträchtigt Fentanyl die Wahrnehmungsfähigkeit, wirkt beruhigend und führt zu Bewusstseinstrübungen bis hin zu einem schlafähnlichen Zustand. Aufgrund seiner hohen Potenz bei i.v. Gabe, sind eine ständige Überwachung und eine Beatmungsmöglichkeit erforderlich. Eine Ausnahme bilden Patienten, die auf Fentanyl-haltige Wirkstoffpflaster eingestellt wurden. Durch die gleichmäßige Wirkung und die im Vergleich zur Anästhesie meist deutlich geringeren Dosen ist nach einer Einstellungsphase keine dauerhafte Überwachung der Vitalfunktionen nötig. Wegen seiner stark schmerzstillenden Wirkung wird Fentanyl in Form von Hautpflastern als Analgetikum bei starken und chronischen Schmerzen eingesetzt, insbesondere bei Krebskranken. Aufgrund der Lipophilie wird Fentanyl teilweise schwer kontrollierbar im Fettgewebe eingelagert und wieder freigegeben (32). Deshalb werden heute anstelle von Fentanyl häufig die verwandten Stoffe Alfentanil, Remifentanil und Sufentanil verwendet. Die Empfehlungen zur Fentanyl dosierung bei Niereninsuffizienz sind widersprüchlich. Eine Quelle empfiehlt eine 50%ige Reduzierung der Fentanyl dosierung bei Niereninsuffizienz (33), eine andere Quelle empfiehlt keine Dosisanpassung (34).

Sufentanil wurde bezüglich der Bioverfügbarkeit auf den Applikationswegen intravenös und intranasal von *Helmerts et al.* (35) verglichen. Sechszehn Erwachsene Patienten wurden vor geplanten operativen Eingriffen jeweils mit 15µg Sufentanil entweder i.v. oder intranasal prämediziert. Das Resultat aus dieser Studie ergab, dass die „area under curve“ ($AUC_{0-120min}$) nach intranasaler Dosisgabe bei 78% jener, nach einer intravenösen Verabreichung lag. Daraus kann man schließen, dass Sufentanil in der menschlichen nasalen Mucosa schnell und effektiv absorbiert wird.

Dadurch sei es eine gute Alternative für eine Prämedikation, da man die unangenehmen Effekte von intravenösen oder intramuskulären Injektionen vermeiden kann. Sufentanil wird in der Leber metabolisiert, bevor es ausgeschieden wird. Die anfallenden Produkte bei einer „single dose“ von 3µg/kg KG Sufentanil sind nicht lebertoxisch (36). In einer Studie mit zwölf Probanden, die an einer unkomplizierten Leberzirrhose litten, wurde intraoperativ Sufentanil verabreicht. Im Vergleich zu der Kontrollgruppe konnten keine relevanten Unterschiede bezüglich der Leberfunktion oder Laborparameter festgestellt werden. *Scholz et al.* (37) stellte fest, dass auch bei einem Schädeltrauma der intrakranielle Druck durch die Gabe von Sufentanil nicht anstieg.

Remifentanil: Laut Hersteller wird die Äquivalenz von Remifentanil jene des Fentanyl gleichgesetzt (38); die HWZ von Remifentanil beträgt etwa 3-4 Minuten, die Ansprechzeit wird mit 1 Minute angegeben (39). Daraus ergibt sich der für Remifentanil einzigartige „On/Off“- Effekt, der das patientenindividuelle Titrieren ermöglicht. Aufgrund des Esterase-Metabolismus ist die Elimination von Remifentanil aus dem Organismus unabhängig von möglichen Endorganschäden. Studien haben gezeigt, dass sowohl Leber- als auch Nierenversagen keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Remifentanil haben (40, 41). Da der Einsatz speziell intraoperativ zur Analgesierung stattfindet, muss bereits 20-30 min vor der Ausleitung mit einer adäquaten Schmerztherapie begonnen werden, um schmerzhafte Lücken zu vermeiden (38). Es wurden Studien durchgeführt, welche die Fähigkeit von Fentanyl, Sufentanil, Alfentanil und Remifentanil getestet haben, die minimale alveoläre Konzentration (MAC) von Isofluran um 50% zu senken. Die Ergebnisse zeigten, dass Remifentanil hierbei etwa 1,2 mal stärker als Fentanyl und 60 mal stärker als Alfentanil analgetisch wirksam ist, jedoch nur etwa 1/10 der Stärke von Sufentanil besitzt (42-45).

Alfentanil wurde erstmals 1976 als U.S. Patent. No. 4,167,574 synthetisiert. Es scheint, dass Alfentanil die besten Voraussetzungen für ein ideales Analgetikum besitzt: 1) Verlässlichkeit und Dosis abhängige Analgesie, 2) schneller Wirkungseintritt, 3) Wirkungszeit auf klinische Situationen anpassbar, 4) minimale kardiovaskuläre Beeinträchtigung, 5) schnelle, vollständige Wiederherstellung ohne Nachwirkungen. Die analgetische Potenz von Alfentanil ist 30–40 mal stärker als

Morphin, beziehungsweise etwa 0,3 im Vergleich zu Fentanyl (46). Alfentanil ist ein reiner Agonist an μ -Rezeptoren. Das Verteilungsvolumen beträgt nur 0,06 l/kg Körpergewicht. Der maximale Wirkeffekt wird bei intravenöser Applikation schon nach etwa einer Minute erreicht. Der Abbau von Alfentanil erfolgt in der Leber, dabei werden keine aktiven Metaboliten gebildet. Es wird aufgrund der schnellen Wirkung und der kurzen Wirk-HWZ ebenso wie Remifentanyl für die intraoperative Analgesie eingesetzt. Jedoch ist die Wirkungszeit zum einen von der Dosierung, zum anderen von der Dauer der Applikation abhängig (47). Aufgrund der Metaboliten von Alfentanil konnte bestätigt werden, dass nach einer 24 Stunden Dauerinfusion keine bemerkenswerten Akkumulationen stattfanden (48).

Oxycodon/Naloxon: Die neue Kombination aus dem retardierten Opioid Oxycodon und dem retardierten Opioid-Antagonisten Naloxon wurde 2006 in Deutschland zugelassen für Anwendungen bei starken bis sehr starken Schmerzen. Der Naloxon-Anteil in der fixen Kombination mit Oxycodon dient der Therapie und Prophylaxe einer opioidinduzierten Obstipation. Die Dosierung für diese Retardtabletten ist für die orale Anwendung bestimmt, wobei die Anfangsdosis für nicht Opioid gewöhnte Patienten im Allgemeinen 10/5 mg und 20/10 mg Oxycodon/Naloxon beträgt. Im Rahmen der Phase III des klinischen Testprogramms, an dem 1.064 Patienten teilnahmen, konnte nachgewiesen werden, dass die Kombination eine dem allein verabreichten retardierten Oxycodon äquivalente Schmerzlinderung bietet, darüber hinaus jedoch Opioid-bedingte Obstipation signifikant reduziert (49-51). Einzelne Studien haben gezeigt, dass Naloxon alleine die Dosis abhängige Obstipationssymptomatik bessert, aber dass es selbst bei niedrigen Dosen zu einer Abschwächung der analgetischen Wirkung der Opiode (52) und zu einer Entzugssymptomatik (53, 54) kommen kann. Die Studie wiederum von *Meissner et al.* (50), welche von Mundipharma GmbH in Auftrag gegeben und finanziert wurde, sowie von *Simpson et al.* (51) sagt aus, dass keinerlei Abschwächung der Analgesie von Oxycodon in der Fixkombination bemerkt wurde. Bezüglich der kombinierten Wirkstoffe Oxycodon und Naloxon konnte auch hier eine Reduktion der Opioid induzierten Obstipation festgestellt werden.

Buprenorphin ist ein partieller μ -Opioid-Rezeptor Agonist, der in der Behandlung von mittleren bis schweren Schmerzen seinen Einsatz findet. Die parenterale

therapeutische Dosis beträgt 0,3 bis 0,6mg, wobei die äquianalgetische Potenz mit 25 bis 40 mal von jener von Morphin angegeben wird (55). Jedoch wird dem Buprenorphin auch ein Ceiling Effekt nachgesagt, jedoch soll dieser bei einer therapeutischen Dosierung keine Rolle spielen (56). Es konnte eine Studie an gesunden Probanden zeigen, dass selbst bei hohen Dosierungen durch den Ceiling-Effekt im Gegensatz zu Fentanyl der Atemanreiz nicht vermindert wird (57). *Walsh et al.* (58) fand heraus, dass es bei einer Dosierung von Buprenorphin 32mg sublingual weniger häufig zu einer respiratorischen Depression kommt also vergleichsweise bei einer 16mg Dosis. Buprenorphin besitzt auch eine ungewöhnlich lange Wirkungszeit, vermutlich durch die hohe Affinität zu den Opioid-Rezeptoren (58, 59). *Mello et al.* (60, 61) beschreiben, dass bei der Therapie mit Buprenorphin, der Missbrauch von Heroin bei Drogenabhängigen signifikant reduziert wird. Eine tägliche Dosis von 4-8mg subcutan, reduziert die Heroin-Selbstapplikation von Heroin-Abhängigen Personen von 69 bis 98%. Die orale Bioverfügbarkeit wird mit 15% angenommen (62), dadurch ist diese Applikationsform durch die hohen notwendigen Dosierungen nicht sinnvoll. Die Eliminations-HWZ liegt zwischen 3 und 5 Stunden und die sublinguale Bioverfügbarkeit wird mit 55% angegeben (55).

2.2. Opioid - Metaboliten und ihre Wechselwirkungen

Das Enzym CYP2D6 aus der CYP450 Familie wurde aufgrund seiner genetischen Polymorphismen gründlich. Das bedeutet, dass es in der Population Unterschiede in der Expression und der Aktivität gibt. In Tabelle 3 sind die Enzyme angegeben, bei der durch die Metabolisation von Opioiden Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten entstehen können. Diese Interaktionen und deren möglichen Auswirkungen sind speziell für Morphin und Buprenorphin in Tabelle 4 dargestellt.

Enzyme	Opioide
CYP2D6	Codein
	Dextromethorphan
	Dihydrocodein
	Oxycodon
	Tramadol
CYP3A4	Buprenorphin
	Fentanyl
	Alfentanil
	Sufentanil
	Methadon
	Oxycodon

Tabelle 3: Enzyme aus der Familie der Cytochrome und deren Abbau von Opioiden modifiziert nach (63-66)

Medikamente mit Wechselwirkungen	mögliche Folgen	Interaktionen - Morphin bzw. Buprenorphin
MAO - Hemmer	↑ Neurotoxizität, Blutdruckentgleisung	MO/BUP
Anticholinergika	↑ Opstipation	MO/BUP
H2 - Blocker	↑ Atemdepression	MO
Metoclopramid	↑ Resorption, ↑ Nebenwirkungen, ↓ Opstipation	MO
Antihypertensiva	↑ Blutdrucksenkung	MO
Kontrazeptiva	↑ Metabolisation	MO
Protease/Transkriptasehemmer	↑ Metabolisation ev. Wirkverlust	MO
Tricyklische Antidepressiva	↑ Bioverfügbarkeit und Plasmaspiegel	MO
Ethanol	↑ Toxizität, CAVE Atemlähmung	MO/BUP
Antikonvulsiva	↑ Metabolisation ev. Wirkverlust	BUP
Azol - Antimykotika	↑ Plasmaspiegel, Reduktion der Initialdosis	BUP

Tabelle 4: Medikamentengruppen und deren mögliche Folgen bei Interaktionen mit Morphin (MO) und/oder Buprenorphin (BUP), modifiziert nach (67)

CYP2D6 ist als Katalysator für den Abbau von mehr als 50 klinisch wichtigen Medikamenten bekannt. Dazu zählen Analgetika, Antiarrhythmika, Antidepressiva, Antipsychotika und β -Blocker. Bei CYP2D6 gibt es, mehr als bei allen anderen Cytochromen, von Mensch zu Mensch große Unterschiede in der Aktivität des

Enzyms. Diese Polymorphismen können zu Unterschieden in der Enzymaktivität führen, was teils eine große Rolle in der Verträglichkeit und Wirksamkeit vieler Arzneistoffe spielt (68). Ungefähr 7 bis 10 % der kaukasischen Bevölkerung können Medikamente die vom CYP4D6 metabolisiert werden nur sehr gering verstoffwechseln (69). Auch ethnische Unterschiede wurden in Bezug auf die Metabolisation bei Asiaten und Afro-Amerikanern bestätigt. Das hat zur Folge, dass die Interaktionen der Medikamente durch den längeren Aufenthalt im Körper ansteigen und schneller toxische Level erreichen (70). Mediziner, die sich mit den Interaktionen der CYP450 Enzyme auskennen, können ihre Patienten besser beraten, jedoch sind Expressions-Tests nicht überall verfügbar. In Zukunft sollte mehr darauf geachtet werden, Interaktionen und gesteigerte Nebenwirkungen aus diesen Gründen zu reduzieren (65).

Magdi et al. (19) untersuchte in einer doppelt verblindeten Studie die analgetischen Effekte zwischen M6G und Morphinsulfat. M6G ist neben M3G und Normorphin ein Abbauprodukt des Morphins. Sie beschreibt keine signifikanten Unterschiede beider Gruppen bezüglich der 24 Stunden mittleren Schmerzintensität. Jedoch bemerkte man eine signifikante höhere Schmerzintensität in der Gruppe von M6G zum Zeitpunkt 30 min und 1 Stunde. In der Gruppe der mit Morphin behandelten Probanden, konnte innerhalb der 24 Stunden eine signifikant vermehrte Sedierung beobachtet werden. Respiratorische Depressionen traten ebenfalls vermehrt in der Morphin-Gruppe auf. Zusammenfassend ist zu sagen, dass M6G einen ähnlich analgetischen und vermutlich auch atemdepressiven Effekt hat wie Morphin, über den Zeitraum von 24 Stunden betrachtet. Durch die vermutlich langsamere Anflutung ist wahrscheinlich eine höhere Initialdosis als diese Studie verwendet (10mg) notwendig.

Romberg et al. (71) suchte nach einem unterschiedlichen Verhalten von M6G zwischen Männern und Frauen. Als Ergebnis konnte er keinen Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern nachweisen. 10 Männer sowie 10 Frauen bekamen über eine Stunde lang 0,3 mg/kg KG M6G i.v. und wurden mit Placebo verglichen. Kein Parameter zeigte ein unterschiedliches geschlechterspezifisches Verhalten.

In folgender Tabelle 5 sind die Wirkstoffe mit deren jeweiligen zugehörigen Metaboliten angeführt. Es ist ersichtlich, wie sich diese Metaboliten im menschlichen Organismus auswirken und aufgrund dessen, bei einer Einnahme von mehreren Produkten, Wechselwirkungen entstehen können.

Wirkstoffe	Metaboliten	Analgesie	Akkumulationsrisiko	Referenz
Morphin	M3G	-	+	(72)
	M6G	+	+	
Codein	Normorphin			(72)
	Morphin	+	+	(73, 74)
	M3G	-	+	
Hydromorphon	M6G	+	+	
	H3G	?	+	(75)
	Dihydromorphon	-		
Oxycodon	Dihydroisomorphin	-		
	Noroxycodon		+	(76)
Buprenorphin	Oxymorphon		(+)	
	Norbuprenorphin			(55)

Tabelle 5: Wirkstoffe, Metaboliten und deren Wirkung bezüglich Analgesie und Akkumulationsrisiko

Wie in Tabelle 3 gezeigt ist, hat CYP2D6 eine entscheidende Rolle in der Metabolisation von Opioiden. Unterschiede in den CYP2D6 Allelen resultiert in Enzymvariationen, die Auswirkung auf die Aktivität besitzt. Klinisch können daher Patienten in ultrarapide, extensive, intermediäre und schlechte Verstoffwechlungstypen eingeteilt werden. So können zum Beispiel schlechte Verstoffwechlungstypen den Wirkstoff Codein nur unzureichend in Morphin umwandeln und haben dementsprechend auch eine geringere Schmerzlinderung nach Verabreichung von Codein als andere (74).

Auch physiologische Störungen verändern möglicherweise die Kinetik eines Arzneimittels, deren aktive Metaboliten bzw. die Pharmakodynamik. Obwohl diese Veränderungen die analgetische Potenz zu ändern vermag und diese Änderungen voraussichtlich auch vorhersehbar sind, gibt es derzeit keine Studien, die diese Thematik untersuchen (68). Durch eine Niereninsuffizienz zum Beispiel, wird die Potenz von Medikamenten aufgrund der verminderten Clearance beeinflusst. Jedoch sind auch diese Effekte bezüglich der Opioid-Metabolisation unzureichend untersucht (77). Darum wird Patienten mit einer Nierenerkrankung, bei einem Wechsel auf ein anderes Opioid, aufgrund der pharmakodynamischen Unterschiede und dem höheren Risiko der Akkumulation, eine niedrigere Initialdosis verabreicht (78). Auch im Falle von Lebererkrankungen sind derzeit zu wenige Daten in Bezug auf das Verhalten von Opioiden vorhanden. Bei der zusätzlichen Einnahme von Nicht steroidalen Antirheumatiker (NSAR) werden die Dosierungen abweichen, jedoch sind derzeit keine Studien vorhanden, die eine solche Zusatzmedikation mit einbeziehen.

2.3. Methadon – Ein spezielles Schmerztherapeutikum

Methadon wird derzeit am häufigsten zur oralen Substitutionstherapie beim Abhängigkeitssyndrom verwendet, jedoch zeigen neue Ansätze ein viel größeres Einsatzgebiet - nämlich in der Therapie von chronischen Schmerzzuständen.

Im Jahre 1939 wurde Methadon in Deutschland erstmals synthetisch hergestellt. Es ist ein Diphenylpropylamin-Opioid und ist pharmakodynamisch ein potenter Agonist am μ und δ -Opioid-Rezeptor. Des Weiteren hat Methadon eine antagonistische Aktivität am N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) Rezeptor und verhindert die Wiederaufnahme von Serotonin und Norepinephrin (79). Die Eigenschaft eines Agonisten am μ -Opioid-Rezeptor verleiht dem Methadon die analgetische Aktivität. Die antagonistische Wirkung am NMDA Rezeptor hat die Eigenschaft der Reduktion von neuropathischen Schmerzen, da durch die antagonistische Wirkung am NMDA-Rezeptor Aminosäuren, wie zum Beispiel NMDA, in der Entwicklung von Opioid Toleranz und neuropathischen Schmerz eine entscheidende Rolle spielen (8, 80). Eine weitere äußerst positive pharmakologische Eigenschaft ist die exzellente orale (81) und rektale (82) Aufnahme und die daraus resultierende Analgesie. Es konnte nachgewiesen werden, dass Methadon ebenfalls durch die Wangenschleimhaut aufgenommen wird (83). Diese für die Therapie positiven Eigenschaften kommt wegen der lipophilen Struktur zustande (79). Die chemische Struktur von Methadon ist nicht mit den Alkaloid-Typ-Strukturen der Opium-Derivate verwandt. Methadon wird hauptsächlich im Gastrointestinaltrakt absorbiert. Die orale Bioverfügbarkeit schwankt zwischen 41% und 99% und wird mit ungefähr 80% angegeben (84). Diese Werte zeigen das Dreifache von der Bioverfügbarkeit anderer Opiode wie zum Beispiel Morphin (81, 85). Die hohe Potenz, die geringen Herstellungskosten, die Möglichkeit der langen Administration und die Eigenschaft, dass keine bisher bekannten aktiven Metaboliten entstehen, die bei Patienten mit renalen Dysfunktionen akkumulieren könnten, machen Methadon zu einem äußerst interessanten Analgetikum, da es hauptsächlich in der Leber metabolisiert wird (8, 86). Eine aus der Erfahrung gewonnene Erkenntnis von *Mancini et al.* (8) ist, dass über einen Zeitraum von drei Tagen, mit einem Verhältnis MO/MET = 10:1 gearbeitet wurde. Die Morphindosis wurde dabei täglich reduziert und stattdessen Methadon alle 8 Stunden verabreicht. Jedoch ist das Verhältnis Morphin (p.o.)/Methadon (p.o.)

stark von der Dosierung des Morphin vor dem Wechsel zu Methadon abhängig. Bei Dosierungen von Morphin <90mg/d ist das Verhältnis ungefähr 4:1 (Morphin/Methadon). Bei höheren Dosen wie zum Beispiel Morphin >600mg/d wird das Verhältnis mit 12:1 angegeben (79, 87). Eine schematische Darstellung dieser Zusammenhänge ist in Tabelle 6 ersichtlich.

Orale Morphin Dosis (mg/d)	Verhältnis (MO p.o. : MET p.o.)
< 100	3:1
101 – 299	5:1
300 – 599	10:1
600 – 799	12:1
800 – 999	15:1
> 1000	20:1 oder höher

Tabelle 6: Orale tägliche Morphin Dosierung und das entsprechende Verhältnis zwischen MO und MET, modifiziert nach (24, 86, 87) MO=Morphin, MET=Methadon

Dieses Phänomen wurde bei anderen Opioiden noch nicht ausreichend untersucht, wobei Studien bei der Untersuchung des Phänomens scheiterten (im Falle des Wechsels zwischen Morphin und Hydromorphon) (88, 89).

In der folgenden Auflistung zweier Studien (siehe Tabelle 7) sollen die Schlussfolgerungen besondere Beachtung finden:

Publikations ID	Methode	Ergebnisse	Schlussfolgerung
C. Ripamonti 1998 (90)	<ul style="list-style-type: none"> retrospektive Studie von zwei PCU (Palliative Care Units) n=88 fortgeschrittenen malignen Erkrankung alle wurden auf orales Methadon umgestellt Ermittlung der mittleren äquianalg. Dosierung 	<ul style="list-style-type: none"> Methadon sehr viel potenter als bisher angenommen und beschrieben Verhältnis zwischen HM und Methadon höher als beschrieben Äquivalenz von der Opioid-Dosierung vor dem Wechsel abhängig 	<ul style="list-style-type: none"> Vorsicht bei Wechsel, um toxische Nebeneffekte zu vermeiden prospektive Studien nötig
Walker 2008 (91)	<ul style="list-style-type: none"> Retrospektiv zusammengefasste medizinische Patientenberichte Opioidrotation von MET zu einem anderen Opioid mindestens 3 Tage MET Einnahme 	<ul style="list-style-type: none"> n=39 mittlere Verhältnis der oralen Dosis von MET zu oralem MO betrug 1:4,7 und für MET i.v. 1:13,5. 	<ul style="list-style-type: none"> mehr Sicherheit bei Wechsel zu einem alternativen Opioid Unterschied in der analgetischen Potenz zwischen i.v. und p.o. prospektive Studien nötig

Tabelle 7: 2 Studien über Methadon und deren Hauptaussagen

Zusammenfassend ist Methadon sehr viel potenter als bisher angenommen (86, 88, 92). Laut aktueller Literatur wird Methadon gewöhnlich als zweite oder dritte Option in der Schmerztherapie eingesetzt. Eine weitere wichtige Erkenntnis ist, dass eine Opioid-Rotation von Methadon zu einem anderen Opioid sehr oft mit Komplikationen einhergeht, wobei es zu einer Verschlechterung des Zustandes kommt, mit vermehrten Schmerzen und gesteigerter Dysphorie (93). Die Dosierungen von Methadon sind von der davor verabreichten Dosierung von Opioiden abhängig, wie in Tabelle 5 ersichtlich wird. *Ripamonti et al.* (86) schlagen folgende Verhältnisse bei einem Wechsel von MO auf MET vor: Wenn die tägliche orale Morphindosis zwischen 30mg und 90mg liegt, ist das äquianalgetische Verhältnis von 4:1 passend. Bei einer täglichen oralen Morphindosis zwischen 90mg und 300mg wird ein Verhältnis von 8:1 empfohlen und bei einer täglichen Morphindosierung von über 600mg, soll das Verhältnis 12:1 herangezogen werden.

3. Bioverfügbarkeit und Plasmaproteinbindung

Unter der Bioverfügbarkeit eines Arzneistoffes versteht man das Ausmaß und die Geschwindigkeit, womit ein Arzneistoff freigesetzt, resorbiert und letztendlich am Wirkungsort verfügbar wird. Je nachdem, welche Darreichungsform der Wirkstoff hat, ist die Bioverfügbarkeit unterschiedlich. Tabletten z.B. müssen sich erst auflösen, bevor der Wirkstoff in den Blutkreislauf gelangen kann. Definitionsgemäß beträgt somit die Bioverfügbarkeit bei i.v. Applikation 100% (94).

Man unterscheidet zwischen absoluter und relativer Bioverfügbarkeit: Zur Bestimmung der absoluten Bioverfügbarkeit wird eine bestimmte Dosis zunächst i.v. injiziert, um eine vollständige Verfügbarkeit zu gewährleisten. In einem zweiten Versuch wird die gleiche Dosis in beliebiger Weise appliziert (z.B. oral). Als Maß für die Bioverfügbarkeit F , wird die AUC (Area under curve) in Prozent angegeben. Die relative Bioverfügbarkeit wird mittels einer Formel berechnet und bietet die Möglichkeit im Gegensatz zu der absoluten Bioverfügbarkeit auch Werte von größer als 1 bzw. 100% zu erzielen. Es gelten zwei Arzneimittel mit identischen Wirkstoffen als bioäquivalent, wenn sie sich bezüglich ihrer Bioverfügbarkeit nicht bzw. nur wenig (max. 20%) unterscheiden. Als Proteinbindung, auch Plasmaproteinbindung (PPB) oder Plasmaeiweißbindung (PEB) genannt, wird die reversible Bindung von Stoffen an Plasmaproteine, gewebsständige Proteine und Erythrozytenproteine bezeichnet (94). Der durch Proteine gebundene Anteil eines Stoffes ist meist pharmakologisch inaktiv. Durch gegenseitige Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung können Substanzen gegenseitig ihre effektiv wirksame Konzentration steigern. Bei Gabe verschiedener Arzneistoffe können auf diesem Prinzip basierende Arzneimittelwechselwirkungen zum Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen führen.

Wirkstoff	Handelsname	Applikation	HWZ [h]	Wirkdauer [h]	PPB	Bioverfügbarkeit	Referenz
Morphin	MST Continus®	p.o.	3 bis 4h	8 bis 12	35%	20 bis 40%	(95)
Hydromorphon	Palladon®	p.o.	2-3h	4 bis 12	8%	17 bis 62%	(95)
Methadon	Methadon®	p.o.	15-30h	2 bis 10	60 bis 90%	80 bis 95%	(79, 95, 96)
Buprenorphin	Temgesic®	sublingual	2 bis 5h	6 bis 8	96%	31 bis 51%	(55, 95)
		buccal				28%	(55)
		p.o.				15%	(62)
Oxycodon	Oxycontin®	p.o.	2 bis 8h	12	38 bis 45%	15 bis 87%	(24, 26, 27, 95)

Tabelle 8: orale Opiode und deren Plasmaproteinbindung und Bioverfügbarkeit

So wie in Tabelle 8 dargestellt, konnten für orale Opioid-Analgetika folgende Daten modifiziert werden: Der Wirkstoff Morphin-Sulfat der Retardtabletten des Herstellers Mundipharma mit dem ATC-Code N02AA01 erzielt eine Bioverfügbarkeit von 20 – 40% und eine Plasmaproteinbindung von 35%. Der Wirkstoff Methadon-HCl in Tablettenform mit dem ATC-Code N07BC02 von dem Hersteller Streuli zeigt eine Bioverfügbarkeit von 80% und eine Plasmaproteinbindung von 90%. Der Wirkstoff Oxycodon-HCl in Form von Retardtabletten mit dem ATC-Code N02AA05 von dem Hersteller Mundipharma besitzt eine Bioverfügbarkeit von 60 – 87% und eine Plasmaproteinbindung von 38 – 45%. Der Wirkstoff Hydromorphon-HCl in Form von Retardtabletten bzw. Kapseln mit dem ATC-Code N02AA03 von dem Hersteller Mundipharma weist eine Bioverfügbarkeit von 17 – 62% und eine Plasmaproteinbindung von 8% auf. Der Wirkstoff Buprenorphin als Sublingualtablette von dem Hersteller Essex mit dem ATC-Code N02AE01 zeigt eine Bioverfügbarkeit von 31% und einer Plasmaproteinbindung von 96% auf. In einer Studie von *Kuhlman* (55) wurde die menschliche Pharmakokinetik von intravenösen, sublingualen und buccalen Buprenorphin getestet. Das Ergebnis für Buprenorphin nach einer Einzeldosisgabe von 4mg ergab eine mittlere Bioverfügbarkeit von 51,4%. Im Falle einer buccalen Einzeldosis von 4mg Buprenorphin ergab sich eine mittlere Bioverfügbarkeit von 27,8%.

Es ist deutlich ersichtlich, dass Methadon mit PPB von 60 bis 90% und einer F von 80 bis sogar 95% die besten Voraussetzungen für die orale Einnahme hat. Bei Morphin, Hydromorphon und Buprenorphin sind die Bioverfügbarkeiten für die orale Applikationsart zu gering.

4. Morphinäquivalenz

Die Morphinäquivalenz ist definiert als ein Maß für die Potenz eines Schmerzmittels, bezogen auf Morphin (4). Die analgetische Potenz des Morphins wird mit der Zahl Eins beschrieben. Die Dosis eines Medikamentes, bei der sich die gleiche Analgesie wie bei Morphin feststellen lässt, wird Morphinäquivalenzdosis genannt. Beim Einsatz von Opioiden wird Morphin nach wie vor am häufigsten verwendet und stellt damit auch den Goldstandard. Doch auch Morphin als Goldstandard hat ein Nebenwirkungsprofil, welches durch einen Wechsel des Opioids reduziert werden kann (9). Bei ungefähr 80% der Patienten mit chronischen, fortgeschrittenen, krebserzeugten Schmerzen, muss das Opioid und/oder die Applikationsart gewechselt werden (8, 86). Anforderungen an Äquivalenztabelle laut *Pereira et al.* sind (89):

1. Relevanz für Lang-Zeit-Dosierungen
2. Äquivalenztabelle sind als Richtlinien zu betrachten
3. Dosisanpassung bis der gewünschte Effekt eintritt
4. Beobachtung und Datenerfassung
5. Beachtung der Kreuz-Toleranz zwischen Opioiden
6. Vorsicht bei Nierenbeeinträchtigung ist geboten

4.1. Korrelation zwischen Morphinäquivalenz und Nebenwirkungsprofil

Die nun fast schon 500 Jahre alte Aussage des Philosophen und Arztes *Philippus Theophrastus Aureolus Bombastus von Hohenheim*, auch *Paracelsus* genannt, dass nur die Dosis das Gift macht, trifft auch heute noch genauso zu wie damals. Morphin gilt zwar bis heute als Goldstandard in der Schmerztherapie, jedoch verursacht dieses auch in höherem Maße unerwünschte Nebenwirkungen, wie Obstipation oder Immunsuppression (8), als neuere Opiode. Im Falle der Obstipation ist die Steigerung der Dosis kontraindiziert und dadurch auch die notwendige Analgesierung weiter eingeschränkt. Im Falle von neueren Opioiden wie zum Beispiel Hydromorphon, Oxycodon/Naloxon, Tilidin/Naloxon, transdermales Buprenorphin oder transdermales Fentanyl, können die Anwendungsbereiche variiert werden und daher auch auf patientenspezifische Bedürfnisse eingegangen werden. Natürlich ist die Applikation von Co-Analgetika, wie schon im WHO-Stufenschema beschrieben, essentieller Bestandteil der Schmerztherapie, um das Nebenwirkungsprofil weiter

einzugrenzen. „Denn auch aus ökonomischer Sicht“ so *Dr. Thomas Nolte* vom Schmerzzentrum Wiesbaden „ist die nebenwirkungsärmere oder -freie Therapie immer die günstigere Option“. Diese Aussage bewahrheitet sich nicht nur in Hinsicht auf den Patienten, sondern auch durch die Vermeidung von Folgekosten (97). Außerdem ist immer zu beachten, dass die richtige Dosis diejenige ist, bei der der Patient im weitesten Sinne schmerzfrei ist und die Nebenwirkungen im angemessenen Rahmen auftreten (98).

4.2. Opioid - Wechsel (OR)

Ein Evidenz basierter Bericht, bezüglich der verfügbaren Strategien, zur Behandlung der Nebeneffekte von oralem Morphin, betonte vier wesentliche Punkte (99):

- Reduktion der Dosis vom systemischen Opioid
- symptomatische Therapie von Nebeneffekten
- Applikationsänderung
- Opioidwechsel

Unter dem englischen Ausdruck „*opioid rotation (OR)*“ versteht man den „*switch*“ von einem Opioid zu einem anderen. Das Ziel ist es, ein besseres Gleichgewicht zwischen der gewünschten Schmerzfremheit und den unerwünschten Nebenwirkungen zu erzielen (8, 99-101). *Thomsen et al.* (102) zeigte, dass ein Opioid-Wechsel bei Patienten mit nicht-malignen Schmerzen besonders effektiv ist. Möglicherweise ist der Erfolg durch die unterschiedlichen Opioid-Rezeptoren zu erklären. Bei der Durchführung eines Wechsels ist darauf zu achten, dass die Startdosis um 50% bis 75% der äquianalgetischen Dosis des alten Opioids reduziert wird (96, 103). Für Patienten mit einer schlechten Schmerzkontrolle sowie steigenden Nebeneffekten sollte die Dosis sogar um 75% - 100% von der äquianalgetischen Dosierung des alten Opioids herabgesetzt werden (103), was bedeutet, dass mit der „*single shot*“ Dosis begonnen wird. Bei dem Gebrauch von standardisierten äquianalgetischen Tabellen ist zu beachten, dass zwischen den einzelnen Patienten eine große intraindividuelle Variabilität besteht (104). Besonders wenn der Patient eine Toleranz entwickelt hat oder schon für eine lange Zeitdauer Opioide zur Schmerztherapie eingenommen hatte. Wenn eine Opioid-Rotation durchgeführt wird, soll der Patient genau beobachtet und sein Befinden dokumentiert werden, um zu sehen, ob sich die Nebeneffekte verbessert haben und der Schmerz weniger geworden ist. Wie bei jeder Verabreichung von Opioiden ist eine

nachfolgende Anpassung der Dosis notwendig. Studiendaten von Patienten mit krebsinduzierten oder nicht krebsinduzierten Schmerzen haben gezeigt, dass die Opioidmedikation zumindest einmal gewechselt wurde, wenn nicht sogar 3 bis 4 mal, bevor sich eine Besserung der Nebeneffekte ergab und eine ausreichende Schmerzlinderung eintrat (105). In der Studie von *Drake R. et al.* ging es um die OR bei krebserkrankten Kindern. Dabei wurde der Wechsel von Morphin auf Fentanyl in 67% der Fälle und von Fentanyl auf Hydromorphon in 20% der Fälle durchgeführt. Das Ergebnis war, dass in 90% die vor der OR aufgetretenen Nebeneffekte reduziert werden konnten (99). In der Studie von *Gribo et al.* wurden OR in fünf Kategorien eingeteilt: Schmerzen in der LWS (n=27), entzündliche Gelenkschmerzen (n=14), Osteoarthritis (n=8), Nackenschmerz mit cervicobrachialer Neuralgie (n=6) und sonstige Schmerzbilder (n=12). Rotiert wurde von Morphin p.o. auf Fentanyl t.d. und Morphin p.o. auf Hydromorphon p.o. Die mittleren Dosierungen bestanden aus $68 \pm 25,3$ mg/d Morphin p.o. auf $39,42 \mu\text{g}$ Fentanyl t.d. alle 72 Stunden und 63 ± 13 mg/d Morphin p.o. auf 11 ± 4 mg/d Hydromorphon p.o. Die Gruppe der sonstigen Schmerzbilder war zu heterogen um Berechnungen bezüglich der mittleren Dosierung zu machen. Das resultierende Ergebnis zeigte bei dem rheumatischen, nicht malignen Schmerzen in den meisten Fällen eine Reduktion der Nebeneffekte (106). *Thomson et al.* (107) führte eine Studie mit dem Titel „Opioid rotation for chronic non-malignant pain“ durch. Die Probanden klagten hauptsächlich über Schmerzen im Bereich der Wirbelsäule, den Extremitäten, dem Nacken und über Abdominalschmerz. Die Pathophysiologie wird als nozizeptiver, neuropathischer und viszeraler Schmerz beschrieben. Der Hauptgrund für eine OR in beiden folgenden Gruppen war eine ungenügende Schmerzreduktion. In der ersten Gruppe wurden 31 Rotationen zwischen zwei lang wirksamen Opioiden beschrieben: Morphin/Methadon (n=12; dose ratio 3:1), Ketobemidon/Morphin (n=7; dose ratio 0,5:1), Morphin/Oxycodon (n=4; dose ratio 2:1), Ketobemidon/Oxycodon (n=3; dose ratio 1,5:1), Oxycodon/Methadon (n=3; dose ratio 1,5:1), Ketobemidon/Methadon (n=2; dose ratio 1-2:1). 28 Wechsel wurden in der zweiten Gruppe zwischen kurz und lang wirksamen Opioiden dokumentiert: Ketobemidon/Methadon (n=9; dose ratio 1-2:1), Ketobemidon/Morphin (n=7; dose ratio 0,5:1), Tramadol/Morphin (n=8; dose ratio 10:1), Tramadol/Methadon (n=2; dose ratio 30:1), Tramadol/Ketobemidon (n=2; dose ratio 20:1). Als Resultat wird angegeben, dass die Rotation zwischen LAO (long acting opioids) ein besseres Outcome in der Schmerzkontrolle ergab und sich die

Nebeneffekte reduzierten. Bei der Gruppe 2, die von SAO (slow acting opioids) auf LAO umgestellt wurden, berichtete der Großteil der Patienten über einen verbesserten Schmerzzustand, jedoch auf Kosten einer beinahe verdoppelten Dosierung. Zusammenfassend ist zu sagen, dass eine OR in der modernen Schmerztherapie, mit einem möglichen Wechsel der Therapeutika von zwei oder drei verschiedenen Opioiden, zum Standard gehört.

5. Gender Aspekt und intrapersonelle Variabilität

Es ist wichtig darauf hinzuweisen, dass die englischen Bezeichnungen „sex“ und „gender“ nicht synonym zu verwenden sind. Als „sex“ wird die Unterscheidung zwischen Mann und Frau bezüglich der reproduktiven Organanlagen und der chromosomalen Gegebenheiten verstanden, also als Geschlecht angesehen. Als „gender“ wird die Selbstrepräsentation als Mann oder Frau und die sozialen Umstände berücksichtigt (108, 109). Die Suche nach einem mechanistischen Modell, zum besseren Verständnis von Sex und Gender, bezüglich den Unterschieden in der Schmerzwahrnehmung, steckt immer noch in den Kinderschuhen.

Krankheitsbilder lassen sich laut *Buckwalter, Verbrugge, Duquette, LeResche, Unruh* und *Nobunaga* epidemiologisch bezüglich derer Prävalenz zuordnen: so tritt bei Frauen häufiger rheumatoide Arthritis, Osteoarthritis (110, 111), Multiple Sklerose (112), Fibromyalgie und Migräne (113, 114) auf, wobei Rückenmarksverletzungen (115) häufiger bei Männern beobachtet werden. Zahlreiche Daten liegen bereits vor die zeigen, dass das Schmerzempfinden bei Frauen und Männern unterschiedlich ausgeprägt ist (116-124). In Tiermodellen wurden die antinocizeptiven Effekte von Opioiden untersucht. Über 90% der Studien demonstrierten eine Dominanz für μ -Rezeptor Agonisten beim männlichen Geschlecht. Hingegen dazu wurde in vier von fünf Studien veranschaulicht, dass beim weiblichen Geschlecht die κ -Rezeptor Aktivität für Agonisten erhöht ist (125). Jedoch ist klar beschrieben, das nicht gesagt werden kann, dass μ -Rezeptor Opioide hauptsächlich bei Männern und κ -Rezeptor Opioide primär bei Frauen Wirksamkeit zeigen. Weiteres wurde nachgewiesen, dass Morphin-6-Glucuronid (M6G), welches einen μ -Agonisten darstellt, in keinem Parameter Unterschiede zwischen Männern und Frauen aufzeigt (71). Die wesentlichen Gründe, für eine unterschiedliche Schmerzwahrnehmung beruhen auf (117, 126):

- hormonelle Einflüsse, Pubertät, Menstruationszyklus bei der Frau
- soziale, kulturelle und psychologische Einflüsse
- molekulare und genetische Mechanismen
- Anordnung der Untersuchungsgegebenheiten

Bezüglich der hormonellen Einflüsse berichtet *Riley et al.*, dass Frauen in der Perioovulations-, Luteal- und Premenstruellen-Phase weniger Schmerzen empfinden

als Frauen in der Follikular-Phase (127). In einer groß angelegten Studie von über 4300 Patienten, in der Morphin zur Behandlung von postoperativen Schmerz eingesetzt wurde, berichteten weibliche Patienten über einen höheren Schmerzstatus, hatten einen höheren Bedarf an Morphin als die männliche Gegengruppe (128) und es konnte bei Frauen eine weitere Pupillendilatation als Resultat der Schmerzen beobachtet werden (129). Bei älteren Patienten jedoch (älter als 75 Jahre), konnten keine signifikanten Unterschiede mehr in der Schmerzwahrnehmung festgestellt werden (128). In der Studie von *Cepeda et al.* (119) wurde im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie (n= 700) 423 Frauen und 277 Männer bezüglich der Schmerzintensität nach operativen Eingriffen untersucht. Einschlusskriterium war postoperativ die Angabe von einer Schmerzintensität von ≥ 5 an der 0 – 10 Numerischen Rating Skala (NRS). Es wurden 2,5mg Morphin i.v. alle 10 Minuten appliziert, bis sich die Schmerzintensität auf ≤ 4 von 10 reduziert hatte. Alle zehn Minuten gaben die Patienten die Schmerzstärke bekannt und den Grad der Schmerzen laut der 5-Punkte Likert-Skala. Nach Auswertung der Daten in Hinsicht auf die Art der Operation, Geschlecht und Alter, konnte bestätigt werden, dass Frauen insgesamt eine höhere Schmerzintensität angaben, sowie eine höhere Morphindosis benötigten als Männer. Frauen brauchten, laut dieser Studie, um 30% mehr Morphin pro kg Körpergewicht als Männer, um eine gleiche Schmerzlinderung zu erzielen. Es konnten, zu den unzähligen sozialen Einflüssen, die noch nicht ausreichend nachvollzogen werden können, sich fundamentale Unterschiede in der Aktivierung des Gehirns und bei der Datenverarbeitung in Bezug auf die schmerzhafteste Stimulation zeigen. In Schmerzstudien wurden Unterschiede in den Bildungsmustern zwischen den beiden Geschlechtern mittels bildgebenden Verfahren vom Gehirn aufgezeigt (130). In diesen konnte demonstriert werden, dass bestimmte Gehirnareale bei Frauen während einer schmerzhaften Stimulation eine größere Aktivität aufwiesen als bei Männern (130). Jedoch beeinflusst auch der Typ und die Intensität des Stimulus das eigentliche Schmerzempfinden. Daraus folgt, dass nicht das Geschlecht als alleiniges Kriterium für die Differenzen verantwortlich gemacht werden kann (131). Aus bisher publizierten Studien kann man schließen, dass kulturelle, ethische oder auch genetische Faktoren (131) für die Unterschiede in der chinesischen Studie von *Chia et al.* und der Vielzahl anderer Studien, mit unterschiedlichen Ergebnis, verantwortlich sind. Aktuelle Daten haben die Notwendigkeit von genetisch bedingten Rassenunterschieden betont (132).

Genetische Unterschiede sind voraussichtlich der Grund für die unterschiedliche Metabolisation bezüglich der Pharmakodynamik und Pharmakokinetik von Morphin zwischen Kaukasier und Asiaten (133). Aus diesen Daten geht hervor, dass chinesische Patienten Morphin weniger effizient verstoffwechseln.

Im Falle von Neugeborenen konnte im Alter von 2 Wochen bis zum 12 Monat weder ein Unterschied im Verhalten, der Lautstärke beim Schreien, noch in der Bewegung der Gesichtsmuskulatur zwischen Mädchen und Jungen entdeckt werden (120).

Andere Studien fanden wiederum heraus, dass Männer nach Operationen mehr Morphin benötigen, wie zum Beispiel jene von *Burns et al.* (134). In dieser klein angelegten Studie wurden 54 Frauen und 46 Männer untersucht, wobei aber die Morphindosis nicht abhängig vom Gewicht verabreicht wurde. Aus diesem Grund ist diese Studie auch nicht für Vergleiche herzunehmen. Eine kürzlich durchgeführte Studie (n=2298) in der chinesischen Population (135) berichtete, dass Frauen signifikant weniger Morphin mittels PCA (Patienten Kontrollierte Analgesie), in den ersten drei postoperativen Tagen, benötigen als Männer. In diesem Zusammenhang ist interessant zu sehen, dass Frauen ebenfalls über weniger Schmerzen berichteten als Männer.

II. Spezieller Teil

6. Methodik

Die Aufgabe bestand in der Recherche von Artikeln und publizierten Studien in Chochrane Library, Medline, Ovid und Pubmed zu der Thematik: Morphinäquivalenz, equianalgesic dose, morphine equipotency rate, potency, opioid/s, opiate/s, morphine, hydromorphone, methadone, fentanyl, oxycodone, oxycodone/naloxone, buprenorphine, tilidine, pethidine, painmanagement und chronic pain. Als Zeitraum wurde das Jahr 1950 bis 30.September 2009 gewählt. Nach dem Erhalt der Literatur wurden die vorhandenen Daten aus den Studien tabellarisch zusammengefasst. Hauptaugenmerk wurde auf die Morphinäquivalenzen der einzelnen Wirkstoffe gelegt. Einige Studien gaben spezifische Verhältnisse bezüglich der Morphinäquivalenz an, aus anderen Studien konnte ein Range herausgelesen werden. Die einzelnen gefundenen Daten mit dem, falls vorhandenen, entsprechenden Range, wurden mittels dem arithmetischen Mittel angegeben. Das arithmetische Mittel ist die Summe der Merkmalswerte, deren Mittelwert gesucht wird, geteilt durch die Zahl dieser Merkmalswerte. Der Vorteil daran ist, dass für die Berechnung des arithmetischen Mittels im Prinzip nicht die Einzelwerte benötigt werden. Diese Art der Darstellung wurde gewählt, da in etlichen Studien Daten mit einem Range angegeben werden. Diese Vorgehensweise macht die Resultate einheitlich und vergleichbar. Das bedeutet, dass man durch Multiplikation einer Morphindosierung mit dem jeweiligen Faktor, die Dosierung für das entsprechende Opioid, auf das gewechselt werden soll, errechnet. Die errechneten Faktoren wurden auf zwei Kommastellen genau angegeben. Die Wirkstoffe wurden in den Applikationsformen i.v., p.o. und t.d. hinsichtlich ihrer Potenz miteinander verglichen. Die Applikationsform intramuskulär (i.m.) wurde in den Tabellen nicht angegeben, da diese mittlerweile als obsolet anzusehen ist. Es ist noch wichtig zu bemerken, dass bei einem Wechsel von Wirkstoffen beide Richtungen zu beachten sind. Das bedeutet z.B. von Wirkstoff A auf Wirkstoff B, sowie von Wirkstoff B auf Wirkstoff A.

7. Resultate

Im Folgenden sind die herausgefundenen Daten und die dazugehörigen Quellen angeführt. Die Applikationsform i.m. wurde nicht berücksichtigt, da diese mittlerweile als obsolet anzusehen ist. Die Tabellen 12-14 zeigen die Faktoren für die jeweiligen Wechsel auf. Die dazugehörigen Referenzen sind in den Tabellen 15-17 angeführt.

7.1. Opioidwechsel von i.v. auf i.v.

Wirkstoff i.v.	Verhältnis	Faktor	Range	Referenz
Morphin	1	1,00		
Pethidin	MO/PET = 1:10	10,00	NA	(136)
Hydromorphon	MOS/HM = 6,67:1		NA	(28-30)
	MOS/HM = 3,55:1		3:1 bis 7:1	(137)
	5,11:1	0,20		
Piritramid	MO/PIR = 0,7:1	1,43	NA	(138, 139)
Methadon	MOS/MET = 1:1		NA	(28-30)
	MO/MET = 11,2:1		4,4:1 bis 16,4:1	(96, 140)
	6,1:1	0,16		
Buprenorphin	MOS/BUP = 32,5:1		25:1 bis 40:1	(138, 139)
	MO/BUP = 38,5:1		25:1 bis 50:1	(47)
	MO/BUP = 25:1		NA	(141)
	32:1	0,03		
Fentanyl	MOS/FEN = 70:1		NA	(142)
	MOS/FEN = 100:1		NA	(143, 144)
	90:1	0,01		
Alfentanil	NA		NA	
Sufentanil	FEN/SUF = 3,75:1		2,5:1 bis 5:1	(145)
	FEN/SUF = 20:1		16:1 bis 24:1	(146)
	FEN/SUF = 10:1		NA	(23, 147)
	11,25:1	0,09		
Remifentanil	MO/REM = 100:1	0,01	NA	(39, 148)
	ALF/REM = 25:1	0,04	20:1 bis 30:1	(149)
Oxycodon	MOS/OXY = 1:1,3		NA	(96)
	MO/OXY = 1:1,43		NA	(89)
	MOS/OXY = 1:1,3		NA	(26)
	MOS/OXY = 1:1		NA	(150)
	1:1,26	1,26		
Tramadol	MO/TRA = 1:10	10,00	NA	(136)

Tabelle 9: Referenzen mit publizierten Datenmaterial der Applikationsform i.v. mit den am häufigsten verwendeten Opioiden. Aus den Verhältniszahlen wurde ein Mittelwert errechnet, woraus sich der Umrechnungsfaktor für den jeweiligen Wirkstoff ergibt. Die grau hinterlegten Felder zeigen die errechneten Mittelwerte von den entsprechenden Referenzen.

Pethidin wurde in einer Studie von *Scott et al.* (136) mit Tramadol verglichen. Andere Arbeiten zu Pethidin konnten nicht gefunden werden. Daraus ergibt sich auch der Faktor 10, gleich wie für den Wirkstoff Tramadol.

Hydromorphon wurde von *Foley, Levy, Cherny* und *Dunbar* (28-30, 137) beschrieben. *Dunbar* publizierte einen Range von MOS/HM = 3:1 bis 7:1, wobei er den Median als 3,55:1 errechnete. In Korrelation mit den Ergebnissen von *Foley, Levy* und *Cherny*, die ein Verhältnis von MOS/HM = 6,67:1 feststellten, ergab sich der Mittelwert von MOS/HM = 5,11:1 und ein sich daraus ergebender Faktor von 0,2. Daten zu dem Wirkstoff Piritramid wurde von *Beck* und *Eduard* (138, 139) gefunden, welche aber nicht Evidenz basiert sind. Sie sagen aus, dass Piritramid mit 70% von Morphin äquivalent sei. Daraus ergibt sich ein Verhältnis von MO/PIR = 0,7:1 und ein Faktor von 1,43.

Für den Wirkstoff Methadon konnten einerseits Verhältnisse von MOS/MET = 1:1 gefunden werden, wie sie von *Foley, Levy* und *Cherny* (28-30) beschrieben werden, andererseits ein Verhältnis von MOS/MET = 11,2:1, was als Medianwert aus dem Range 4,4 bis 16,4 hervorgeht und von *Lawlor* und *Anderson* (96, 140) angeführt wird. Daraus lässt sich der Mittelwert von MOS/MET = 6,1:1 bestimmen und der Faktor von 0,16 ermitteln.

Buprenorphin wird von *Beck* und *Eduard* (138, 139) mit einem Range von MOS/BUP = 25:1 bis 40:1 angegeben, ähnlich wie *Gutstein* (47) einen Range von MOS/BUP = 25:1 bis 50:1 angibt, jedoch muss in diesen Fällen wieder berücksichtigt werden, dass es sich hierbei nicht um Evidenz basierte Studien handelt. *Wallenstein* (141) beschreibt ein Verhältnis von MO/BUP = 25:1. Der aus diesen Daten ermittelte Faktor ergibt 0,03.

Die Äquivalenz für Fentanyl wird von *Hunt et al.* (142) mit einem Verhältnis von MOS/FEN = 70:1 angegeben, von *Woodhouse* und *Donner* (143, 144) mit MOS/FEN = 100:1. Daraus lässt dich ein Faktor von 0,01 errechnen.

Wie zu sehen ist, konnten für Alfentanil in Bezug auf Morphin keine Daten gefunden werden.

Sufentanil wird von *Gutstein aus Goodmann & Gilman* (47) mit MO/SUF = 1000:1 angegeben, jedoch handelt es sich hierbei wiederum um keine Evidenz basierten Daten. Hingegen wurde von *Lehmann, Paix, Kunz* und *Coda* (23, 145-147) die Verhältnisse von Fentanyl zu Sufentanil untersucht. *Lehmann* publizierte einen Range von FEN/SUF = 2,5:1 bis 5:1, *Paix* 16:1 bis 24:1 und *Kunz* und *Coda* ein

Verhältnis von FEN/SUF = 10:1. Der sich daraus ergebende Faktor beträgt 0,09, jedoch muss darauf geachtet werden, dass es sich dabei um den Wechsel von Fentanyl auf Sufentanil handelt.

Remifentanil wird von *Egan* und *Battershill* (39, 148) mit dem Verhältnis MO/REM = 100:1 beschrieben, woraus sich ein Faktor von 0,01 ergibt. *Glass et al.* (149) beschreibt in seiner Studie das Verhältnis Alfentanil/ Remifentanil mit 25:1, aus einem Range von ALF/REM = 20:1 bis 30:1. Daraus ergibt sich ein Faktor von 0,04, jedoch ist wiederum darauf zu achten, dass es sich hierbei nicht um die Morphinäquivalenz handelt.

Oxycodon wird von *Anderson, Pereira, Kalso* und *Silvasti* (26, 89, 96, 150) beschrieben. Aus den gegebenen Verhältnissen lässt sich der Mittelwert von MOS/OXY = 1:1,26 errechnen, woraus sich ein Umrechnungsfaktor von 1,26 für Oxycodon ergibt.

In Tabelle 12 ist ersichtlich, dass ein Wechsel von Morphin (i.v.) auf Pethidin (i.v.) sowie von Morphin (i.v.) auf Tramadol (i.v.) mit einem Verhältnis von 1:10 (136) angegeben ist. Es ergibt sich daraus ein Faktor von 10. Daraus folgt, dass 10mg Morphin durch Multiplikation des Faktors, eine Dosis von 100mg Tramadol bzw. Pethidin entspricht.

Bei dem Wechsel von Morphin (i.v.) auf Hydromorphon (i.v.) wurde von *Dunbar et al.* 1996 (137) ein Range von 3:1 bis 7:1 beobachtet, und ein Medianwert von 3,55:1 konnte errechnet werden. Das arithmetische Mittel aus den Arbeiten *Foley, Levy, Cherny* und *Dunbar* (28-30, 137) wurde mit 5,11:1 berechnet, was einen Äquivalenzfaktor von 0,2 ergibt. Folge dessen ist eine Morphindosis von 10mg, nach Multiplikation mit dem Faktor 0,2 äquivalent mit 2mg Hydromorphon.

Der Wechsel von Morphin (i.v.) auf Piritramid (i.v.) wird mit einem Verhältnis von 0,7:1 (138, 139) angegeben. Für die Umrechnung von 10mg Morphin wird der Faktor 1,43 für die Multiplikation herangezogen, wobei eine äquianalgetische Dosierung von 14,3mg Piritramid hervorgeht.

Im Falle eines Wechsels von Morphin (i.v.) auf Methadon (i.v.) wurden Daten im Bereich von 1:1 bis 16,4:1 (11, 28-30) gefunden. Ein Mittelwert von 6,1:1 konnte ermittelt werden, was einen Faktor von 0,16 ergibt. Daraus ergibt sich eine äquianalgetische Dosis für 10mg Morphin von 1,6mg Methadon.

Der Wechsel von Morphin (i.v.) auf Buprenorphin (i.v.) wurde von 25:1 bis 50:1 (47, 138, 139, 141) beschrieben, was ein arithmetisches Mittel von 32:1 ergab, folglich einen Äquivalenzfaktor von 0,03 beschreibt.

Der Wechsel von Morphin (i.v.) auf Fentanyl (i.v.) wird von 70:1 bis 100:1 (47, 142-144) angegeben. Ein Mittelwert von 92,5:1 und ein daraus berechneter Faktor von 0,01 wurde angeführt.

Bei dem Wechsel von Morphin (i.v.) auf Remifentanyl (i.v.) wird ein Verhältnis von 100:1 angeführt (39, 148, 149), jedoch beruhen diese Daten nicht auf Evidenzbasierten Studien. *Glass et al.* (149) untersuchte das Verhältnis bei einem Wechsel von Alfentanyl (i.v.) auf Remifentanyl (i.v.) und kam zum Resultat von 20:1 bis 30:1. Aufgrund des arithmetischen Mittels wird der Wechsel von Alfentanyl (i.v.) zu Remifentanyl (i.v.) mit dem Verhältnis 25:1 und den Faktor von 0,04 beschrieben. Daraus resultiert z.B. für eine Dosis von 5mg Alfentanyl (i.v.) eine äquianalgetische Dosierung von 0,2mg Remifentanyl (i.v.).

Mehrere Arbeiten beschreiben das Verhältnis von Morphin (i.v.) zu Oxycodon (i.v.), woraus sich das berechnete Verhältnis von 1:1,26 ergibt (26, 89, 96, 150). Dies bedeutet, dass 10mg Morphin (i.v.) vergleichbar mit 12,6 mg Oxycodon (i.v.) ist.

7.2. Opioidwechsel von p.o. auf p.o.

Wirkstoff p.o.	Verhältnis	Faktor	Range	Referenz
Morphin	1	1,00		
Hydromorphon	MOS/HM 6:1		MOS/HM = 4:1 bis 8:1	(28-30)
	MOS/HM 5,3:1		4,9 bis 6,4:1	(88)
	MOS/HM 5:1		NA	(151)
				(152,
	MOS/HM 7,5:1		5:1 bis 10:1	153)
	MOS/HM = 5:1		MOS/HM = 4,2:1 bis 5,9:1	(154)
	MOS/HM 4:1		3:1 bis 5:1	(31)
	(HM auf MOS) MOS/HM 3,6:1		3,3 bis 5:1	(88)
	(HM auf MOS) MOS/HM 3,7:1		MOS/HM = 2,9:1 bis 4,5:1	(154)
HM auf MOS	MOS/HM = 3,64:1	0,28		
MOS auf HM	MOS/HM = 5,60:1	0,27		
Piritramid	NA		NA	
Methadon	MOS/MET = 7,75:1		5:1 bis 10:1	(86)
30-90mg	MOS/MET = 3,7:1	0,27	2,5:1 bis 8,8:1	(86)
90-300mg	MOS/MET = 7,75:1	0,13	4,0 bis 10:1	(86)
>300mg	MOS/MET = 12,25:1	0,08	10 bis 14,3:1	(86)
	(MET auf MOS) MOS/MET = 8,25:1		NA	(140)
	(MOS auf MET) MOS/MET = 11,20:1		MS/ME = 5,06:1 bis 13,24:1	(140)
MOS auf MET	MOS/MET = 8,53:1	0,12		
MET auf MOS	MOS/MET = 8,25:1	0,12		
Oxycodon	(MOS auf OXY) MOS/OXY = 1,5:1		NA	(155)
	(OXY auf MOS) MOS/OXY = 1,65:1		(OXY auf MS)MOS/OXY = 2,3:1	(155)
	(MO auf OXY) MO/OXY = 1,48:1		NA	(89)
	(OXY auf MO) MO/OXY = 0,75:1		NA	(89)
	MO/OXY = 2:1		NA	(156)
	MO/OXY = 1,5:1		1:1 bis 2:1	(28-30)
	MOS/OXY = 1,65:1		MOS/OXY = 1:1 bis 2,3:1	(157)
MOS auf OXY	MOS/OXY = 1,66:1	0,60		
OXY auf MOS	MOS/OXY = 1,20:1	0,83		
Tilidin	NA		NA	
Oxycodon/Naloxon	MOS/OXY&NAL = 1:0,6	0,60	NA	(50, 51)
Tramadol	MO/TRA = 1:5	5	NA	(136)

Tabelle 10: Referenzen mit publizieren Datenmaterial der Applikationsform p.o. mit den am häufigsten verwendeten Opioiden. Aus den Verhältniszahlen wurde ein Mittelwert errechnet, woraus sich der Faktor für den jeweiligen Wirkstoff ergibt. Die grau hinterlegten Felder zeigen die errechneten Mittelwerte von den entsprechenden Referenzen.

Daten zur Morphinäquivalenz bezüglich Hydromorphon p.o. beschreiben *Foley, Levy, Cherny, Bruera, Miller, Houde, Moriarty, Lawlor* und *Sarhill* (28-31, 88, 151-154). Einerseits wird der Wechsel von Morphin auf Hydromorphon, andererseits der Wechsel von Hydromorphon auf Morphin diskutiert, da die Ergebnisse jeweils andere Ergebnisse liefern, auch wenn in diesem Fall sehr ähnliche Faktoren zustande kommen. Es kann ausgesagt werden, dass bei einem Wechsel von Morphin auf Hydromorphon sich ein mittleres Verhältnis von MOS/HM = 5,6:1 ergibt, woraus sich

ein Faktor von 0,27 errechnen lässt. Bei einem Wechsel jedoch von Hydromorphon auf Morphin ergibt sich ein Verhältnis von MOS/HM = 3,64:1. Der sich daraus errechnete Faktor beträgt 0,28. Obwohl die Faktoren für die beiden gegensätzlichen Wechsel zwar sehr ähnlich sind, lässt sich doch ein Unterschied erkennen.

Ein besonderer Fall tritt bei Methadon auf. *Ripamonti et al.* (86, 90) beschreibt verschiedene Morphinäquivalenzen, abhängig von der vor dem Wechsel stattgefundenen Morphindosierung. Bei einer Morphin Dosierung vor dem Wechsel zwischen 30mg und 90mg gibt er einen Range von MOS/MET = 2,5:1 bis 8,8:1 an, zwischen 90mg und 300mg einen Range von MOS/MET = 4:1 bis 10:1 und bei Dosierungen über 300mg Morphin vor einem Wechsel einen Range von MOS/MET = 10:1 bis 14,3:1. *Lawlor et al.* (140) weist darauf hin, dass wiederum ein Unterschied zwischen dem Wechsel von Morphin auf Methadon bzw. von Methadon auf Morphin besteht. Zusammenfassend lässt sich aussagen, dass sich die errechneten Verhältnisse (Morphin auf Methadon MOS/MET = 8,53:1; Methadon auf Morphin MOS/MET = 8,25:1), so wie in Tabelle 12 ersichtlich, sehr ähnlich sind und sich nur im Zehntel unterscheiden. In beiden Fällen erhält man dadurch einen Umrechnungsfaktor von 0,12.

Oxycodon weist wiederum die Gegebenheiten auf, dass sich die Faktoren abhängig von der Richtung des Wechsels unterscheiden. Durch die angegebenen Verhältnisse von *Bruera, Pereira, Curtis* und *Heiskanen* (89, 155-157) errechnet sich im Falle eines Wechsels von Morphin auf Oxycodon auf das Verhältnis MOS/OXY = 1,66:1 (Faktor 0,6), bei einem Wechsel von Oxycodon auf Morphin MOS/OXY = 1,2:1 (Faktor 0,83)

Für den Wirkstoff Tramadol p.o. wird von *Scott et al.* (136) ein Verhältnis von MO/TRA = 1:5 angegeben, woraus sich der Faktor 5 ableiten lässt.

Durch Tabelle 12 ist ersichtlich, dass für Piritramid, Tilidin und die Kombination Oxycodon/Naloxon auch nach Rücksprache mit den herstellenden Pharmaunternehmen keine Relevanten Daten gefunden werden konnten.

Tabelle 13 beschreibt den peroralen Opioidwechsel. Der Wechsel von Morphin auf Hydromorphon wird mit einem Faktor von 0,27 beschrieben, was bedeutet, dass bei einer Gabe von 10mg Morphin die Dosis von 2,7mg Hydromorphon als das Äquivalent anzusehen ist. Bei einem Wechsel von Hydromorphon auf Morphin ergibt sich der Faktor 0,28 (28-31, 88, 151-154, 158).

Wie bereits im Kapitel 2.3. „Methadon – Ein spezielles Schmerztherapeutikum“ beschrieben wurde, ist das Verhältnis von der Opioid-Dosis vor dem Wechsel ausschlaggebend. Durch die Genauigkeit von zwei Kommastellen errechnet sich im Allgemeinen einerseits bei einem Wechsel von Morphin auf Methadon, sowie andererseits auch von Methadon auf Morphin der Faktor 0,12. Quellen dazu sind *Ripamonti* und *Lawlor* (86, 90, 140).

Oxycodon, sowie die Kombination Oxycodon/Naloxon werden von *Meissner* und *Simpson* (50, 51) als äquivalent mit dem Faktor 0,6 beschrieben. Bei einem Wechsel jedoch von Oxycodon auf Morphin beschreiben *Pereira* und *Bruera* (89, 155) mittels der angegebenen Verhältnisse den Faktor 0,83.

Zu dem Wirkstoff Tilidin konnten keine relevanten Daten gefunden werden.

Bei einem Wechsel von Morphin auf Tramadol bei oraler Applikation wird von *Scott* (136) ein Verhältnis von MO/TRA = 1:5 angegeben, woraus sich ein Faktor von 5 erkennen lässt.

7.3. Opioidwechsel von p.o. auf t.d.

Wirkstoff t.d.	Verhältnis	Faktor	Range	Referenz
Buprenorphin				
t.d.	MO(p.o.)/BUP(t.d.) = 112,5:1	0,01	110:1 bis 115:1	(9, 159)
Fentanyl				
t.d.	MO(p.o.)/FE(t.d.) = 100:1	0,01		(159)

Tabelle 11 Referenzen mit publizieren Datenmaterial der Applikationsform transdermal(t.d.) von Buprenorphin(BUP) und Fentanyl(FE). Die Daten von *Sittl et al.* beschreiben den Wechsel von Morphin p.o. auf Buprenorphin t.d. bzw. Fentanyl t.d. Die grau hinterlegten Felder zeigen die errechneten Mittelwerte von den entsprechenden Referenzen.

Buprenorphin wurde von *Sittl et al.* (159) und *Freye et al.* (9) auf dem transdermalen Applikationsweg untersucht. Es wird ein Range MO(p.o.)/BUP(t.d.) = 110:1 bis 115:1 beschrieben, woraus sich der Faktor 0,01 errechnet.

Für Fentanyl gibt *Sittl et al.* das Verhältnis MO(p.o.)/FEN(t.d.) = 100:1 an, wobei sich ebenfalls der Faktor 0,01 errechnen lässt.

Diese Daten werden in Tabelle 14 dargestellt. Fentanyl wurde zwar von *Sittl et al.*, *Paix et al.*, *Watanabe et al.* und *Hunt et al.* untersucht, jedoch hinsichtlich der s.c. Applikation fließen diese Werte nicht in diese Arbeit mit ein.

i.v.	auf	MO	PET	HM	PIR	MET	FEN	ALF	SUF	REM	OXY	TRA	BUP
von													
Morphin		1	10	0,2	1,43	0,16	0,01	NA	NA	0,01	1,26	10	0,03
Fentanyl							1		0,09				
Alfentanil							0,3	1		0,04			

Tabelle 12: Die Wirkstoffe und deren Äquivalenzen in der Applikationsform intravenös (i.v.). Durch Multiplikation mit dem dargestellten Faktor wird die entsprechende Äquivalenzdosis errechnet. Z.B. wenn man einen Wechsel von Morphin (i.v.) auf Pethidin (i.v.) durchführen möchte, so ist die entsprechende Morphindosis mit dem Faktor 10 zu multiplizieren, was bei 10mg Morphin 100mg Pethidin entsprechen würde. MO=Morphin, PET=Pethidin, HM=Hydromorphon, PIR=Piritramid, MET=Methadon, FEN=Fentanyl, ALF=Alfentanil, SUF=Sufentanil, REM=Remifentanil, OXY=Oxycodon, TRA=Tramadol, BUP=Buprenorphin

p.o.	auf	MO	HM	MET	OXY	TIL	OXY/NAL	TRA
von								
Morphin		1	0,27	0,12	0,6	NA	0,6	5
30-90mg				0,27				
90-300mg				0,13				
>300mg				0,08				
Hydromorphon		0,28	1					
Methadon		0,12		1				
Oxycodon		0,83			1			

Tabelle 13: Die Wirkstoffe und deren Äquivalenzen in der Applikationsform per os (p.o.). Durch Multiplikation mit dem dargestellten Faktor wird die entsprechende Äquivalenzdosis errechnet. Z.B. wenn man einen Wechsel von Morphin (p.o.) auf Hydromorphon (p.o.) durchführen möchte, so ist die entsprechende Morphindosis mit dem Faktor 0,27 zu multiplizieren, was bei 10mg Morphin 2,7mg Hydromorphon entsprechen würde. MO=Morphin, HM=Hydromorphon, MET=Methadon, OXY=Oxycodon, TRA=Tramadol, BUP=Buprenorphin, OXY/NAL=Oxycodon/Naloxon

t.d.	auf	FEN t.d.	BUP t.d.
von			
Morphin p.o.		0,01	0,01

Tabelle 14: Die Wirkstoffe und deren Äquivalenzen in der Applikationsform transdermal (t.d.). Durch Multiplikation mit dem dargestellten Faktor wird die entsprechende Äquivalenzdosis errechnet. Z.B. wenn man einen Wechsel von Morphin (p.o.) auf Fentanyl (t.d.) durchführen möchte, so ist die entsprechende Morphindosis mit dem Faktor 0,01 zu multiplizieren, was bei 10mg Morphin 0,1mg Fentanyl entsprechen würde. MO=Morphin, FEN t.d.=Fentanyl transdermal, BUP t.d.=Buprenorphin transdermal

i.v.	auf	MO	PET	HM	PIR	MET	FEN	ALF	SUF	REM	OXY	TRA	BUP
von													
Morphin	1	(136)	(28-30, 137)	(138, 139, 160, 161)	(28-30)	(47, 142-144)	NA	NA	(39, 148, 149)	(26, 89, 96, 150)	(136)	(55, 141)	
Fentanyl						1		(23, 145-147)					
Alfentanil						(46)	1		(149)				

Tabelle 15: Die Wirkstoffe und deren dazugehörigen Referenzen der Applikationsform intravenös (i.v.). Mo=Morphin, PET=Pethidin, HM=Hydromorphon, PIR=Piritramid, MET=Methadon, FEN=Fentanyl, ALF=Alfentanil, SUF=Sufentanil, REM=Remifentanil, OXY=Oxycodon, TRA=Tramadol, BUP=Buprenorphin

p.o.	auf	MO	HM	ME	OXY	TIL	OXY/NAL	TRA
von								
Morphin	1	(28-31, 88, 151-154, 158)	(86, 90, 140)	(89, 155, 156)	NA	(50, 51)	(136)	
30-90mg			(24, 86, 87)					
90-300mg			(24, 86, 87)					
>300mg			(24, 86, 87)					
Hydromorphon	(88, 154)	1						
Methadon	(140)		1					
Oxycodon	(89, 155)			1				

Tabelle 16: Die Wirkstoffe und deren dazugehörigen Referenzen der Applikationsform per os (p.o.). MO=Morphin, PET=Pethidin, HM=Hydromorphon, MET=Methadon, OXY=Oxycodon, TRA=Tramadol, OXY/NAL=Oxycodon/Naloxon

t.d.	auf	FEN t.d.	BUP t.d.
von			
Morphin p.o.		(159)	(9, 159)

Tabelle 17: Die Wirkstoffe und deren dazugehörigen Referenzen der Applikationsform transdermal (t.d.). MO=Morphin, FEN t.d.=Fentanyl transdermal, BUP t.d.=Buprenorphin transdermal

Fentanyl:

Die Form der transdermalen Medikamentengabe stellt eine sehr angenehme und nebenwirkungsarme Art dar (9, 10, 159, 162). Die bisher publizierten Werte von retardierten Morphin p.o. zu Fentanyl t.d. die im Verhältnis 70:1 bis 100:1 stehen, wurden durch *Elsner et al.* bestätigt (10).

Oral 24 h Morphin (mg/d)	parenteral 24 h Morphin (mg/d)	Fentanyl transdermal (mcg/h)
45-134	8-22	25
135-224	23-37	50
225-314	38-52	75
315-404	53-67	100
405-494	68-82	125
495-584	83-97	150
585-674	98-112	175
675-764	113-127	200
765-854	128-142	225
855-944	143-157	250
945-1034	158-172	275
1035-1124	173-187	300

Tabelle 18: Fentanyl t.d.: Dosierungen angepasst auf die tägliche Morphinäquivalenzdosis modifiziert nach (163) Beispiel: Eine Gabe von Morphin 10 mg parenteral oder 60 mg oral alle 4 Stunden für 24 Stunden (gesamt 60 mg/d parenteral oder 360 mg/d oral) ist äquivalent zu 100 µg/h Fentanyl TD.

Vorteile: Ist eine orale Therapie wegen Nebenwirkungen nicht möglich, hat Fentanyl t.d. einen offensichtlichen Vorteil. Aufgrund der wenig belastenden Applikation bewährt sich Fentanyl t.d. bei Patienten im terminalen Stadium. Eine ausreichende Hautdurchblutung ist allerdings Voraussetzung für eine entsprechende Resorption. Ein Vorteil gegenüber Morphin bezüglich Nebenwirkungen wie Obstipation, Erbrechen und Übelkeit ist in der Literatur derzeit noch umstritten (164).

Nachteile: Die langsame Pharmakokinetik von transdermalem Fentanyl lässt eine exakte Titrierung der Schmerzen kaum zu. Daher ist dieses System für die Therapie von Schmerzspitzen, von rasch progredienten Schmerzen sowie für Schmerzen mit wechselnder Intensität nicht oder nur eingeschränkt geeignet (164).

7.4. Gender-Aspekt

Es ist in Kapitel 5 ersichtlich, dass bezüglich der Thematik Schmerz, Unterschiede zwischen Frauen und Männern vorhanden sind. Jedoch konnten keine Studien gefunden werden, die spezifische Daten zu den Unterschieden zwischen Männern und Frauen aufmerksam machte.

8. Diskussion

Ziel dieser Diplomarbeit war es anhand der bisher publizierten Studien Tabellen zu erstellen, in der die Evidenz basierten Ergebnisse von Morphinäquivalenzen dargestellt werden. Es sollte durch die Angabe der jeweiligen Referenzen zum einen ersichtlich werden, wie viele Studien sich mit der Fragestellung beschäftigten, zum anderen ein Mittelwert aus den publizierten Daten und deren Range errechnet werden (siehe Tabelle 8). Durch die Literaturrecherche konnte zwar ein Teil der bisher in vielen Lehrbüchern propagierten Ergebnisse bestätigt werden, jedoch nicht in dem gewünschten Ausmaß wie zu Beginn angenommen. Schlussfolgernd musste festgestellt werden, dass nicht jedes, derzeit in der Schmerztherapie verwendete Opioid, bezüglich der Morphinäquivalenz auch wissenschaftlich getestet wurde, sondern auf empirischen Daten beruht. Eine freudige Überraschung dieser Arbeit war zu sehen, dass die Morphinäquivalenz-Werte wohl eine gewisse Streuung aufwiesen, jedoch in einem überschaubaren Rahmen.

8.1. Wechsel von i.v. auf i.v.

Aufgrund der erhaltenen Resultate für den Wechsel von Opioiden von i.v. auf i.v. muss gesagt werden, dass die Wirkstoffe Hydromorphon, Methadon und Oxycodon ausreichend untersucht wurden um relevante Daten erhalten zu können. Im Falle von Pethidin, Piritramid, Buprenorphin, Fentanyl, Alfentanil, Sufentanil und Remifentanil ist die Breite der bisher publizierten Studien bezüglich deren Morphinäquivalenz relativ gering. Besonders für Alfentanil, Sufentanil und Remifentanil, welche durch ihre besonders kurzen Halbwertszeiten (46) speziell im intraoperativen und postoperativen Bereich für die Analgesie verwendet werden, sind diesbezüglich noch Studien notwendig.

8.2. Wechsel von p.o. auf p.o.

Interessant ist zu sehen, dass in speziellen Fällen oraler Applikation, so wie in Tabelle 13 ersichtlich ist, nicht der Kehrwert als Äquivalenz herangezogen werden kann, wenn der Wechsel in die entgegen gesetzte Richtung stattfindet. Dies ist bei den Opioiden Hydromorphon, Methadon und Oxycodon der Fall. Es fällt auf, dass Unterschiede vorhanden sind, wenn auch (im Falle von Hydromorphon und Methadon) so gering, dass sie bei einer Berechnungsgenauigkeit von zwei

Kommastellen, bezüglich ihrer daraus resultierenden Dosierung, vernachlässigbar sind. Bei Oxycodon unterscheiden sich die Faktoren um mehr als 20%, jedoch ist es sehr wahrscheinlich, dass sich diese Differenz aufgrund des Toleranzeffektes ergibt, wie in der Herstellerinformation von Hexal Pharma Wien beschrieben wird (165). Daraus lässt sich schließen, dass die orale Medikation vor einem Wechsel, Einfluss auf das Schmerzempfinden nach der Gabe eines anderen Opioids hat. Es fällt ebenfalls auf, dass es zu den Wirkstoffen Piritramid, Tilidin und die Kombination von Oxycodon/Naloxon nicht spezifische Daten hinsichtlich der Morphinäquivalenz gibt. Die Fixkombination Oxycodon/Naloxon wurde auf die Äquivalenz in Bezug auf Oxycodon untersucht (50, 51), jedoch fehlen Daten, die einen direkten Zusammenhang zu Morphin herstellen.

8.3. Wechsel von p.o. auf t.d.

Es konnten die Arbeiten von *Sittl et al.* (159, 162) und *Freye et al.* (9) gefunden werden, welche die Morphinäquivalenz bei einem Wechsel von Morphin (p.o.) auf Fentanyl (t.d.) und/oder Buprenorphin (t.d.) vergleichen. Obwohl die transdermale Applikationsform mittlerweile weit verbreitet ist und ihre berechtigten Vorteile bietet (9, 10, 162), sind zu dieser Fragestellung noch gezielte wissenschaftliche Arbeiten erforderlich. Von *Kuhlmann et al.* (55) wurde Buprenorphin hinsichtlich der Pharmakokinetik i.v., s.l. und buccal untersucht und kam zu dem Ergebnis, dass die s.l. Applikationsform bessere Bioverfügbarkeiten und PPB zeigten als auf buccalen Weg. Ein Vergleich der s.l. und t.d. wäre wünschenswert.

8.4. Gender Aspekt - Einflüsse auf die Morphinäquivalenz

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es, eine tabellarische Auflistung von Morphinäquivalenzen zu machen, welche die Gegebenheit „männlich bzw. weiblich“ differenziert. Zu dieser Fragestellung konnten keine relevanten Daten gefunden werden.

9. Schlussfolgerung

Opioidäquivalenzen werden jeden Tag zum Opioidwechsel eingesetzt. Die dort verwendeten Morphinäquivalenzen sollten durch Studien belegt sein, jedoch wurde in dieser Diplomarbeit festgestellt, dass bis dato nicht zu jedem gewünschten Wechsel auch entsprechende Evidenz Basierte Daten existieren. Es muss daher darauf hingewiesen werden, dass die dafür nötigen Studien größtenteils fehlen, um alle wie in Tabelle 6 angeführten Wirkstoffe zu vergleichen und einen rechnerischen Faktor erhalten zu können.

Die vorhandene medizinische Literatur weist darauf hin, dass die bisher verfügbaren Äquivalenztabellen mit Vorsicht gebraucht werden sollten. Kliniker müssen sich dessen bewusst sein, dass solche Tabellen eine Art Wegweiser beim Wechsel von einem Opioid auf ein anderes sind. Sie sollten nicht dafür gebraucht werden, einem Patienten eine aus den Tabellen entnommene Initialdosis unkritisch und unüberwacht zu verabreichen. „Start low – go slow“ lautet die Devise.

Abschließend bleibt zu sagen, dass in dem Bereich der Morphinäquivalenz noch eine Menge Arbeit getan werden muss. Es sollten die neu auf den Markt kommenden Opioide verpflichtend bezüglich ihrer Potenz und Äquivalenz in Studien getestet werden.

Hinsichtlich der Unterschiede in der Schmerzwahrnehmung bei Mann und Frau ist ein unterschiedliches Verhalten eindeutig. Jedoch fehlen auch hier Daten, um eine geschlechtsspezifische Behandlung zu ermöglichen.

Referenzen

1. SGB V, § 2 Abs. 1.
2. Elliott AM, Smith BH, Penny KI, Smith WC, Chambers WA. The epidemiology of chronic pain in the community. *Lancet*1999 Oct 9;354(9186):1248-52.
3. de Stoutz ND, Bruera E, Suarez-Almazor M. Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. *Pain Symptom Manage*1995 Jul;10(5):378-84.
4. World Health Organisation. Cancer pain relief. Genf1986.
5. Sinatra R. Opioid analgesics in primary care: challenges and new advances in the management of noncancer pain. *J Am Board Fam Med*2006 Mar-Apr;19(2):165-77.
6. Jage J, Portenoy RK, Foley KM. [The estimation of the i.m. morphine-equivalent in cancer pain treatment with different opioids or different routes of administrations. Practical meaning and limitations.]. *Schmerz*1990 Jun;4(2):110-7.
7. Rapp CJ, Gordon DB. Understanding equianalgesic dosing. *Orthop Nurs*2000 May-Jun;19(3):65-70; quiz -2.
8. Mancini I, Lossignol DA, Body JJ. Opioid switch to oral methadone in cancer pain. *Curr Opin Oncol*2000 Jul;12(4):308-13.
9. Freye E, Anderson-Hillemacher A, Ritzdorf I, Levy JV. Opioid rotation from high-dose morphine to transdermal buprenorphine (Transtec) in chronic pain patients. *Pain Pract*2007 Jun;7(2):123-9.
10. Elsner F, Radbruch L, Sabatowski R, Brunsch-Radbruch A, Loick G, Grond S. [Switching opioids to transdermal fentanyl in a clinical setting]. *Schmerz*1999 Aug 19;13(4):273-8.
11. Lawlor PG, Bruera E. Side-effects of opioids in chronic pain treatment. *Curr Opin Anaesthesiol*1998 Oct;11(5):539-45.
12. Schug SA, Zech D, Grond S, Jung H, Meuser T, Stobbe B. A long-term survey of morphine in cancer pain patients. *J Pain Symptom Manage*1992 Jul;7(5):259-66.
13. Martin J. BK, Bürkle H., Hommel J., Huth G., Kessler P., Kretz FJ., Putensen Ch., Quintel M., Tonner P., Tryba M., Scholz J., Schütter J., Wappler F., Spies C. Analgesie und Sedierung in der Intensivmedizin. S2-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. *Anesthesiol Intensivmed*2005;46(Supplement:1-20).
14. Lüllmann HM, K. Wehling, M. , editor. *Pharmakologie und Toxikologie*2006.
15. Küttler T, editor. *Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie*: Urban & Fischer Verlag; 2002.
16. Larsen R, editor. *Anästhesie*. München: Elsevier GmbH.
17. Berkovitch M, Ito S, Shear NH, Koren G. Morphine in kidney failure. *Clin Pharmacol Ther*1994 Jul;56(1):114.
18. Lotsch J, Zimmermann M, Darimont J, Marx C, Dudziak R, Skarke C, et al. Does the A118G polymorphism at the mu-opioid receptor gene protect against morphine-6-glucuronide toxicity? *Anesthesiology*2002 Oct;97(4):814-9.
19. Hanna MH, Elliott KM, Fung M. Randomized, double-blind study of the analgesic efficacy of morphine-6-glucuronide versus morphine sulfate for postoperative pain in major surgery. *Anesthesiology*2005 Apr;102(4):815-21.

20. Bruera E PJ. Neuropsychiatric toxicity of opioids. In: Jensen TS TJ, Wiesenfeld-Hallin Z, editor. Proceedings of the 8th world congress on pain Progress in pain research and management; Seattle1997. p. 717-58.
21. Christie J, Markowsky SJ, Valdes C. Acute trauma alters morphine clearance. *J Trauma*1995 Oct;39(4):749-52.
22. Ripamonti C, Fagnoni E, Campa T, Brunelli C, De Conno F. Is the use of transdermal fentanyl inappropriate according to the WHO guidelines and the EAPC recommendations? A study of cancer patients in Italy. *Support Care Cancer*2006 May;14(5):400-7.
23. Coda BA, O'Sullivan B, Donaldson G, Bohl S, Chapman CR, Shen DD. Comparative efficacy of patient-controlled administration of morphine, hydromorphone, or sufentanil for the treatment of oral mucositis pain following bone marrow transplantation. *Pain*1997 Sep;72(3):333-46.
24. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. *Pain Physician*2008 Mar;11(2 Suppl):S133-53.
25. Perkins R. BS, M.S., Pharm.D. Metabolites of opiates.
26. Kalso E, Vainio A. Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. *Clin Pharmacol Ther*1990 May;47(5):639-46.
27. Inturrisi CE FK. Narcotic analgesics in the management of pain. In: Kuhar M, Pasternac eds. *Analgesics*1984:257-88.
28. Foley KM. The treatment of cancer pain. *N Engl J Med*1985 Jul 11;313(2):84-95.
29. Levy MH. Pharmacologic treatment of cancer pain. *N Engl J Med*1996 Oct 10;335(15):1124-32.
30. Cherny NI. Opioid analgesics: comparative features and prescribing guidelines. *Drugs*1996 May;51(5):713-37.
31. Sarhill N, Walsh D, Nelson KA. Hydromorphone: pharmacology and clinical applications in cancer patients. *Support Care Cancer*2001 Mar;9(2):84-96.
32. Goodman D, Gilman, editor. Clinical aspects of various opioid analgesics.
33. Bennet M, Aronoff, GR., Golper, TA., et al. eds. *Drug prescribing in renal failure*. 2nd ed Philadelphia: American College of Physicians1991:63.
34. St Peter W, Halstenson, CE., editor. *The pharmacologic approach in patients with renal failure*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994.
35. Helmers JH, Noorduin H, Van Peer A, Van Leeuwen L, Zuurmond WW. Comparison of intravenous and intranasal sufentanil absorption and sedation. *Can J Anaesth*1989 Sep;36(5):494-7.
36. Chauvin M, Ferrier C, Haberer JP, Spielvogel C, Lebrault C, Levron JC, et al. Sufentanil pharmacokinetics in patients with cirrhosis. *Anesth Analg*1989 Jan;68(1):1-4.
37. Scholz J, Bause H, Schulz M, Klotz U, Krishna DR, Pohl S, et al. Pharmacokinetics and effects on intracranial pressure of sufentanil in head trauma patients. *Br J Clin Pharmacol*1994 Oct;38(4):369-72.
38. Laux G. WC. Remifentanil in der Anästhesie, Handbuch für den klinischen einsatz. Stand: 2007.
39. Battershill AJ, Keating GM. Remifentanil : a review of its analgesic and sedative use in the intensive care unit. *Drugs*2006;66(3):365-85.
40. Dershwitz M, Hoke JF, Rosow CE, Michalowski P, Connors PM, Muir KT, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in volunteer subjects with severe liver disease. *Anesthesiology*1996 Apr;84(4):812-20.

41. Hoke JF, Shlugman D, Dershwitz M, Michalowski P, Malthouse-Dufore S, Connors PM, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in persons with renal failure compared with healthy volunteers. *Anesthesiology*1997 Sep;87(3):533-41.
42. Lang E, Kapila A, Shlugman D, Hoke JF, Sebel PS, Glass PS. Reduction of isoflurane minimal alveolar concentration by remifentanil. *Anesthesiology*1996 Oct;85(4):721-8.
43. McEwan AI, Smith C, Dyar O, Goodman D, Smith LR, Glass PS. Isoflurane minimum alveolar concentration reduction by fentanyl. *Anesthesiology*1993 May;78(5):864-9.
44. Brunner MD, Braithwaite P, Jhaveri R, McEwan AI, Goodman DK, Smith LR, et al. MAC reduction of isoflurane by sufentanil. *Br J Anaesth*1994 Jan;72(1):42-6.
45. Westmoreland CL, Sebel PS, Gropper A. Fentanyl or alfentanil decreases the minimum alveolar anesthetic concentration of isoflurane in surgical patients. *Anesth Analg*1994 Jan;78(1):23-8.
46. Methew JK, K. Methods for the synthesis of alfentanil, sufentanil and remifentanil. US Patent 7, 208, 604.
47. Gutstein H, Akil, H. Opioid Analgesics. GOODMAN & GILMAN'S THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS. p. 569-619.
48. Frenkel C, Schuttler J, Ihmsen H, Heye H, Rommelsheim K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol/alfentanil infusions for sedation in ICU patients. *Intensive Care Med*1995 Dec;21(12):981-8.
49. Vondrackova D, Leyendecker P, Meissner W, Hopp M, Szombati I, Hermanns K, et al. Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain. *J Pain*2008 Dec;9(12):1144-54.
50. Meissner W, Leyendecker P, Mueller-Lissner S, Nadstawek J, Hopp M, Ruckes C, et al. A randomised controlled trial with prolonged-release oral oxycodone and naloxone to prevent and reverse opioid-induced constipation. *Eur J Pain*2009 Jan;13(1):56-64.
51. Simpson K, Leyendecker P, Hopp M, Muller-Lissner S, Lowenstein O, De Andres J, et al. Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate-to-severe noncancer pain. *Curr Med Res Opin*2008 Dec;24(12):3503-12.
52. Liu M, Wittbrodt E. Low-dose oral naloxone reverses opioid-induced constipation and analgesia. *J Pain Symptom Manage*2002 Jan;23(1):48-53.
53. Tofil NM, Benner KW, Faro SJ, Winkler MK. The use of enteral naloxone to treat opioid-induced constipation in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med*2006 May;7(3):252-4.
54. Sykes NP. An investigation of the ability of oral naloxone to correct opioid-related constipation in patients with advanced cancer. *Palliat Med*1996 Apr;10(2):135-44.
55. Kuhlman JJ, Jr., Lalani S, Maglulilo J, Jr., Levine B, Darwin WD. Human pharmacokinetics of intravenous, sublingual, and buccal buprenorphine. *J Anal Toxicol*1996 Oct;20(6):369-78.
56. Budd K. Experience with partial antagonists in the treatment of cancer pain. In: Doyle, D (Ed). *Opioids in the treatment of cancer pain*. Royal Society of Medicine, International Congress and Symposium 1990;Series No. 146:51-4.
57. Dahan A, Yassen A, Bijl H, Romberg R, Sarton E, Teppema L, et al. Comparison of the respiratory effects of intravenous buprenorphine and fentanyl in humans and rats. *Br J Anaesth*2005 Jun;94(6):825-34.

58. Walsh SL, Preston KL, Stitzer ML, Cone EJ, Bigelow GE. Clinical pharmacology of buprenorphine: ceiling effects at high doses. *Clin Pharmacol Ther*1994 May;55(5):569-80.
59. Jasinski DR, Pevnick JS, Griffith JD. Human pharmacology and abuse potential of the analgesic buprenorphine: a potential agent for treating narcotic addiction. *Arch Gen Psychiatry*1978 Apr;35(4):501-16.
60. Mello NK, Mendelson JH. Buprenorphine suppresses heroin use by heroin addicts. *Science*1980 Feb 8;207(4431):657-9.
61. Mello NK, Mendelson JH, Kuehnle JC. Buprenorphine effects on human heroin self-administration: an operant analysis. *J Pharmacol Exp Ther*1982 Oct;223(1):30-9.
62. Bullingham RE, McQuay HJ, Porter EJ, Allen MC, Moore RA. Sublingual buprenorphine used postoperatively: ten hour plasma drug concentration analysis. *Br J Clin Pharmacol*1982 May;13(5):665-73.
63. Flockhart. Cytochrome P450 drug interaction table2004.
64. Lalovic B. PB, Risler LL, Howald W., Shen DD. Quantitative contribution of CYP2D6 and CYP3A to oxycodone metabolism in human liver and intestinal microsomes. *Drug Metab Dispos*2004;32:447-54.
65. Johns Cupp M. Pharm.D. TTPD. Cytochrome P450: New Nomenclature and Clinical Implications. *Clinical Pharmacology, American Family Physican*1998;57(1).
66. Palmer SN, Giesecke NM, Body SC, Shernan SK, Fox AA, Collard CD. Pharmacogenetics of anesthetic and analgesic agents. *Anesthesiology*2005 Mar;102(3):663-71.
67. Beubler E. Häufigste Arzneiwechselwirkungen in der Palliativmedizin.
68. Knotkova H, Fine PG, Portenoy RK. Opioid rotation: the science and the limitations of the equianalgesic dose table. *J Pain Symptom Manage*2009 Sep;38(3):426-39.
69. Steiner E. BL, Sawe J., Bertling I., Sjoqvist F. Polymorphic debrisoquin hydroxylation in 757 Swedish subjects. *Clin Pharmacol Ther*1988;44:431-5.
70. Relling MV, Cherrie J, Schell MJ, Petros WP, Meyer WH, Evans WE. Lower prevalence of the debrisoquin oxidative poor metabolizer phenotype in American black versus white subjects. *Clin Pharmacol Ther*1991 Sep;50(3):308-13.
71. Romberg R, Olofsen E, Sarton E, den Hartigh J, Taschner PE, Dahan A. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of morphine-6-glucuronide-induced analgesia in healthy volunteers: absence of sex differences. *Anesthesiology*2004 Jan;100(1):120-33.
72. Milne RW, Nation RL, Somogyi AA. The disposition of morphine and its 3- and 6-glucuronide metabolites in humans and animals, and the importance of the metabolites to the pharmacological effects of morphine. *Drug Metab Rev*1996 Aug;28(3):345-472.
73. Mohammed SS, Ayass M, Mehta P, Kedar A, Gross S, Derendorf H. Codeine disposition in sickle cell patients compared with healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*1993 Sep;33(9):811-5.
74. Poulsen L, Brosen K, Arendt-Nielsen L, Gram LF, Elbaek K, Sindrup SH. Codeine and morphine in extensive and poor metabolizers of sparteine: pharmacokinetics, analgesic effect and side effects. *Eur J Clin Pharmacol*1996;51(3-4):289-95.
75. Hagen N TM, Dhaliwal HS, et al. Steady-state pharmacokinetics of hydromorphone and hydromorphone-3-glucuronide in cancer patients after immediate and controlled-release hydromorphone. *J Clin Pharmacol*1995;35:37-44.

76. Kirvela M, Lindgren L, Seppala T, Olkkola KT. The pharmacokinetics of oxycodone in uremic patients undergoing renal transplantation. *J Clin Anesth*1996 Feb;8(1):13-8.
77. Pergolizzi J, Boger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract*2008 Jul-Aug;8(4):287-313.
78. Boger RH. Renal impairment: a challenge for opioid treatment? The role of buprenorphine. *Palliat Med*2006;20 Suppl 1:s17-23.
79. Davis MP, Walsh D. Methadone for relief of cancer pain: a review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug interactions and protocols of administration. *Support Care Cancer*2001 Mar;9(2):73-83.
80. Bruera E, Sweeney C. Methadone use in cancer patients with pain: a review. *J Palliat Med*2002 Feb;5(1):127-38.
81. Gourlay GK, Cherry DA, Cousins MJ. A comparative study of the efficacy and pharmacokinetics of oral methadone and morphine in the treatment of severe pain in patients with cancer. *Pain*1986 Jun;25(3):297-312.
82. Ripamonti C, Zecca E, Brunelli C, Rizzio E, Saita L, Lodi F, et al. Rectal methadone in cancer patients with pain. A preliminary clinical and pharmacokinetic study. *Ann Oncol*1995 Oct;6(8):841-3.
83. Weinberg DS, Inturrisi CE, Reidenberg B, Moulin DE, Nip TJ, Wallenstein S, et al. Sublingual absorption of selected opioid analgesics. *Clin Pharmacol Ther*1988 Sep;44(3):335-42.
84. Burgis E. Intensivkurs: Allgemeine und spezielle Pharmakologie. München: Urban & Fischer Verlag; 2008.
85. Nilsson MI, Meresaar U, Anggard E. Clinical pharmacokinetics of methadone. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl*1982;74:66-9.
86. Ripamonti C, Groff L, Brunelli C, Polastri D, Stavrakis A, De Conno F. Switching from morphine to oral methadone in treating cancer pain: what is the equianalgesic dose ratio? *J Clin Oncol*1998 Oct;16(10):3216-21.
87. Obenrader J. PD. Eqianalgesic Dosing of Opioids for Pain Management. Stockton, CA 95208, Box 8190Juli 2006.
88. Bruera E, Pereira J, Watanabe S, Belzile M, Kuehn N, Hanson J. Opioid rotation in patients with cancer pain. A retrospective comparison of dose ratios between methadone, hydromorphone, and morphine. *Cancer*1996 Aug 15;78(4):852-7.
89. Pereira J, Lawlor P, Vigano A, Dorgan M, Bruera E. Equianalgesic dose ratios for opioids. a critical review and proposals for long-term dosing. *J Pain Symptom Manage*2001 Aug;22(2):672-87.
90. Ripamonti C, De Conno F, Groff L, Belzile M, Pereira J, Hanson J, et al. Equianalgesic dose/ratio between methadone and other opioid agonists in cancer pain: comparison of two clinical experiences. *Ann Oncol*1998 Jan;9(1):79-83.
91. Walker PW, Palla S, Pei BL, Kaur G, Zhang K, Hanohano J, et al. Switching from methadone to a different opioid: what is the equianalgesic dose ratio? *J Palliat Med*2008 Oct;11(8):1103-8.
92. J. Gonzalez-Barboteo M, J. Porta-Sales, MD, PhD, A. Tuca, MD, X. Gomez-Batiste, MD, PhD. Conversion from Parenteral to oral Methadone. *J of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy*2008;22(3).

93. Moryl N, Santiago-Palma J, Kornick C, Derby S, Fischberg D, Payne R, et al. Pitfalls of opioid rotation: substituting another opioid for methadone in patients with cancer pain. *Pain*2002 Apr;96(3):325-8.
94. Mutschler E. *Mutschler Arzneimittelwirkung Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart*; 2008.
95. Basel U. Vergleichstabelle oraler Opioid-Analgetika.
96. Anderson R, Saiers JH, Abram S, Schlicht C. Accuracy in equianalgesic dosing. conversion dilemmas. *J Pain Symptom Manage*2001 May;21(5):397-406.
97. Gesprächskreis Ost Forschender Arzneimittelhersteller L-P. Goldstandard Morphin? Eine realistische Bewertung..., 2007.
98. Guidelines W. *Cancer Pain Relief and Palliative Care*. Geneva, Switzerland: World Health Organisation1990.
99. Drake R, Longworth J, Collins JJ. Opioid rotation in children with cancer. *J Palliat Med*2004 Jun;7(3):419-22.
100. Watanabe S BE. A practical approach to opioid responsiveness in cancer pain. *Progr Palliat Care*1994;2:182-5.
101. Kefalianakis F, Kugler M, van der Auwera R, Kugler G. [Opioid rotation in pain therapy. Case report]. *Anaesthesist*2002 Jan;51(1):28-32.
102. Quang-Cantagrel ND WM, Magnuson SK. Opioid substitution to improve the effectiveness of chronic noncancer pain control: a chart review. *Anesth Analg*2000;90:933-7.
103. Cherny NI PR. Cancer pain management. Current strategy. *Cancer*1993;72:3393-415.
104. Galer BS CN, Pasternak GW, Portenoy RK. Individual variability in the response to different opioids: report of five cases. *Pain*1992;49:87-91.
105. Cherny NJ, Chang V, Frager G, Ingham JM, Tiseo PJ, Popp B, et al. Opioid pharmacotherapy in the management of cancer pain: a survey of strategies used by pain physicians for the selection of analgesic drugs and routes of administration. *Cancer*1995 Oct 1;76(7):1283-93.
106. Grilo RM, Bertin P, Scotto di Fazano C, Coyral D, Bonnet C, Vergne P, et al. Opioid rotation in the treatment of joint pain. A review of 67 cases. *Joint Bone Spine*2002 Oct;69(5):491-4.
107. Thomsen AB, Becker N, Eriksen J. Opioid rotation in chronic non-malignant pain patients. A retrospective study. *Acta Anaesthesiol Scand*1999 Oct;43(9):918-23.
108. Wizeman TM PM-L. *Exploring the biological contributions to human health. Does sex matter?* Washington: National Academy Press2001.
109. Fillingim RB, Ness TJ. Sex-related hormonal influences on pain and analgesic responses. *Neurosci Biobehav Rev*2000 Jun;24(4):485-501.
110. Buckwalter JA, Lappin DR. The disproportionate impact of chronic arthralgia and arthritis among women. *Clin Orthop Relat Res*2000 Mar(372):159-68.
111. Verbrugge LM. Women, men, and osteoarthritis. *Arthritis Care Res*1995 Dec;8(4):212-20.
112. Duquette P, Pleines J, Girard M, Charest L, Senecal-Quevillon M, Masse C. The increased susceptibility of women to multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci*1992 Nov;19(4):466-71.
113. LeResche L. Gender considerations in the epidemiology of chronic pain. *Epidemiology of pain*. [IASP Press]. 1999:43-52.

114. Unruh AM. Gender variations in clinical pain experience. *Pain*1996 May-Jun;65(2-3):123-67.
115. Nobunaga AI, Go BK, Karunas RB. Recent demographic and injury trends in people served by the Model Spinal Cord Injury Care Systems. *Arch Phys Med Rehabil*1999 Nov;80(11):1372-82.
116. Judith S. Walker P, and John J. Carmody, MD. Experimental Pain in Healthy Human Subjects: Gender Differences in Nociception and in Response to Ibuprofen. *Anesth Analg*1998(86):1257-62.
117. Chin ML, Rosenquist R. Sex, gender, and pain: "men are from Mars, women are from venus ...". *Anesth Analg*2008 Jul;107(1):4-5.
118. Robert W. Hurley M, PhD, Meredith C.B. Adams, MD. Sex, Gender, and Pain: An Overview of a Complex Field. International Anesthesia Research Society. [Review]. 2008 1, July 2008;107:309-17.
119. Cepeda MS, Carr DB. Women experience more pain and require more morphine than men to achieve a similar degree of analgesia. *Anesth Analg*2003 Nov;97(5):1464-8.
120. Fuller BF. Infant gender differences regarding acute established pain. *Clin Nurs Res*2002 May;11(2):190-203.
121. Lamberg L. Girls' and boys' differing response to pain starts early in their lives. *JAMA*1998 Sep 23-30;280(12):1035-6.
122. Giles BE, Walker JS. Gender differences in pain. *Curr Opin Anaesthesiol*1999 Oct;12(5):591-5.
123. Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC, Rahim-Williams B, Riley JL, 3rd. Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *J Pain*2009 May;10(5):447-85.
124. Fillingim RB. Sex, gender, and pain: women and men really are different. *Curr Rev Pain*2000;4(1):24-30.
125. Binder W, Carmody J, Walker J. Effect of gender on anti-inflammatory and analgesic actions of two kappa-opioids. *J Pharmacol Exp Ther*2000 Jan;292(1):303-9.
126. Kest B, Sarton E, Dahan A. Gender differences in opioid-mediated analgesia: animal and human studies. *Anesthesiology*2000 Aug;93(2):539-47.
127. Riley JL, 3rd, Robinson ME, Wise EA, Price DD. A meta-analytic review of pain perception across the menstrual cycle. *Pain*1999 Jun;81(3):225-35.
128. Aubrun F, Salvi N, Coriat P, Riou B. Sex- and age-related differences in morphine requirements for postoperative pain relief. *Anesthesiology*2005 Jul;103(1):156-60.
129. Ellermeier W, Westphal W. Gender differences in pain ratings and pupil reactions to painful pressure stimuli. *Pain*1995 Jun;61(3):435-9.
130. Paulson PE, Minoshima S, Morrow TJ, Casey KL. Gender differences in pain perception and patterns of cerebral activation during noxious heat stimulation in humans. *Pain*1998 May;76(1-2):223-9.
131. Fillingim RB. Sex-Related Influences on Pain: A Review of Mechanisms and Clinical Implications. *Rehabilitation Psychology*2003;48(3):165-74.
132. Caraco Y, Sheller J, Wood AJ. Impact of ethnic origin and quinidine coadministration on codeine's disposition and pharmacodynamic effects. *J Pharmacol Exp Ther*1999 Jul;290(1):413-22.
133. Zhou HH, Sheller JR, Nu H, Wood M, Wood AJ. Ethnic differences in response to morphine. *Clin Pharmacol Ther*1993 Nov;54(5):507-13.

134. Burns JW, Hodsman NB, McLintock TT, Gillies GW, Kenny GN, McArdle CS. The influence of patient characteristics on the requirements for postoperative analgesia. A reassessment using patient-controlled analgesia. *Anaesthesia*1989 Jan;44(1):2-6.
135. Chia YY, Chow LH, Hung CC, Liu K, Ger LP, Wang PN. Gender and pain upon movement are associated with the requirements for postoperative patient-controlled iv analgesia: a prospective survey of 2,298 Chinese patients. *Can J Anaesth*2002 Mar;49(3):249-55.
136. Scott LJ, Perry CM. Tramadol: a review of its use in perioperative pain. *Drugs*2000 Jul;60(1):139-76.
137. Dunbar PJ, Chapman CR, Buckley FP, Gavrin JR. Clinical analgesic equivalence for morphine and hydromorphone with prolonged PCA. *Pain*1996 Dec;68(2-3):265-70.
138. Beck H. ME, Motsch J., Schulte am Esch J. *Schmerztherapie*2002.
139. Eduard B, editor. *Intensivkurs: Allgemeine und spezielle Pharmakologie*. München: Urban & Fischer Verlag; 2008.
140. Lawlor PG, Turner KS, Hanson J, Bruera ED. Dose ratio between morphine and methadone in patients with cancer pain: a retrospective study. *Cancer*1998 Mar 15;82(6):1167-73.
141. Wallenstein SL, Kaiko RF, Rogers AG, Houde RW. Crossover trials in clinical analgesic assays: studies of buprenorphine and morphine. *Pharmacotherapy*1986 Sep-Oct;6(5):228-35.
142. Hunt R, Fazekas B, Thorne D, Brooksbank M. A comparison of subcutaneous morphine and fentanyl in hospice cancer patients. *J Pain Symptom Manage*1999 Aug;18(2):111-9.
143. Woodhouse A, Hobbes AF, Mather LE, Gibson M. A comparison of morphine, pethidine and fentanyl in the postsurgical patient-controlled analgesia environment. *Pain*1996 Jan;64(1):115-21.
144. Donner B, Zenz M, Tryba M, Strumpf M. Direct conversion from oral morphine to transdermal fentanyl: a multicenter study in patients with cancer pain. *Pain*1996 Mar;64(3):527-34.
145. Lehmann KA, Gerhard A, Horrichs-Haermeyer G, Grond S, Zech D. Postoperative patient-controlled analgesia with sufentanil: analgesic efficacy and minimum effective concentrations. *Acta Anaesthesiol Scand*1991 Apr;35(3):221-6.
146. Paix A, Coleman A, Lees J, Grigson J, Brooksbank M, Thorne D, et al. Subcutaneous fentanyl and sufentanil infusion substitution for morphine intolerance in cancer pain management. *Pain*1995 Nov;63(2):263-9.
147. Kunz KM, Theisen JA, Schroeder ME. Severe episodic pain: management with sublingual sufentanil. *J Pain Symptom Manage*1993 May;8(4):189-90.
148. Egan TD. Remifentanil pharmacokinetics and pharmacodynamics. A preliminary appraisal. *Clin Pharmacokinet*1995 Aug;29(2):80-94.
149. Glass PS, Gan TJ, Howell S. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. *Anesth Analg*1999 Oct;89(4 Suppl):S7-14.
150. Silvasti M, Rosenberg P, Seppala T, Svartling N, Pitkanen M. Comparison of analgesic efficacy of oxycodone and morphine in postoperative intravenous patient-controlled analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand*1998 May;42(5):576-80.
151. Miller MG, McCarthy N, O'Boyle CA, Kearney M. Continuous subcutaneous infusion of morphine vs. hydromorphone: a controlled trial. *J Pain Symptom Manage*1999 Jul;18(1):9-16.

152. Houde RW. Clinical analgesic studies of hydromorphone. *Adv Pain Res Ther*1986;8(129-135).
153. Moriarty M, McDonald, CJ., Miller, AJ. A randomised crossover comparison of controlled release hydromorphone tablets with controlled release morphine tablets in patients with cancer pain. *J Clin Research*1999;2:1-8.
154. Lawlor P, Turner K, Hanson J, Bruera E. Dose ratio between morphine and hydromorphone in patients with cancer pain: a retrospective study. *Pain*1997 Aug;72(1-2):79-85.
155. Bruera E, Belzile M, Pituskin E, Fainsinger R, Darke A, Harsanyi Z, et al. Randomized, double-blind, cross-over trial comparing safety and efficacy of oral controlled-release oxycodone with controlled-release morphine in patients with cancer pain. *J Clin Oncol*1998 Oct;16(10):3222-9.
156. Curtis GB, Johnson GH, Clark P, Taylor R, Brown J, O'Callaghan R, et al. Relative potency of controlled-release oxycodone and controlled-release morphine in a postoperative pain model. *Eur J Clin Pharmacol*1999 Aug;55(6):425-9.
157. Heiskanen T, Kalso E. Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. *Pain*1997 Oct;73(1):37-45.
158. Lindena G, Arnau H, Liefhold J. [Hydromorphone--review of pharmacological properties and therapeutic efficacy with special regard to a controlled release preparation]. *Schmerz*1998 Jul 10;12(3):195-204.
159. Sittl R, Likar R, Nautrup BP. Equipotent doses of transdermal fentanyl and transdermal buprenorphine in patients with cancer and noncancer pain: results of a retrospective cohort study. *Clin Ther*2005 Feb;27(2):225-37.
160. Dopfmer UR, Schenk MR, Kuscic S, Beck DH, Dopfmer S, Kox WJ. A randomized controlled double-blind trial comparing piritramide and morphine for analgesia after hysterectomy. *Eur J Anaesthesiol*2001 Jun;18(6):389-93.
161. Kay B. A clinical investigation of piritramide in the treatment of postoperative pain. *Br J Anaesth*1971 Dec;43(12):1167-71.
162. Sittl R, Nuijten M, Nautrup BP. Changes in the prescribed daily doses of transdermal fentanyl and transdermal buprenorphine during treatment of patients with cancer and noncancer pain in Germany: results of a retrospective cohort study. *Clin Ther*2005 Jul;27(7):1022-31.
163. Glenview I. Guideline for the Management of Acute and Chronic Cell Disease by the American Pain Society. 1999:28.
164. *J Pain and Symptom Man*1996;11:139.
165. Hexal Pharma. Herstellerinformation Oxycodon Hexal 20mg Retardtabletten2008.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: WHO Stufenschema modifiziert.....	11
Tabelle 2: auftretende Nebenwirkungen nach dem Gebrauch von Opioiden zur Schmerztherapie sortiert nach der Häufigkeit modifiziert	11
Tabelle 3: Enzyme aus der Familie der Cytochrome und deren Abbau von Opioiden modifiziert.....	19
Tabelle 4: Medikamentengruppen und deren mögliche Folgen bei Interaktionen mit Morphin (MO) und/oder Buprenorphin (Bupre), modifiziert	19
Tabelle 5: Wirkstoffe, Metaboliten und deren Wirkung bezüglich Analgesie und Akkumulationsrisiko.....	21
Tabelle 6: Orale tägliche Morphin Dosierung und das entsprechende Verhältnis zwischen MO und ME, modifiziert.....	23
Tabelle 7: 2 Studien über Methadon und deren Hauptaussagen	23
Tabelle 8: orale Opiode und deren Plasmaproteinbindung und Bioverfügbarkeit.....	25
Tabelle 9: Referenzen mit publizieren Datenmaterial der Applikationsform i.v. mit den am häufigsten verwendeten Opioiden.....	35
Tabelle 10: Referenzen mit publizieren Datenmaterial der Applikationsform p.o. mit den am häufigsten verwendeten Opioiden.....	39
Tabelle 11: Referenzen mit publizieren Datenmaterial der Applikationsform transdermal (t.d.)	41
Tabelle 12: Die Wirkstoffe und deren Äquivalenzen in der Applikationsform intravenös (i.v.).....	42
Tabelle 13: Die Wirkstoffe und deren Äquivalenzen in der Applikationsform per os (p.o.).....	42
Tabelle 14: Die Wirkstoffe und deren Äquivalenzen in der Applikationsform transdermal (t.d.)	42
Tabelle 15: Die Wirkstoffe und deren dazugehörigen Referenzen der Applikationsform intravenös (i.v.).....	43
Tabelle 16: Die Wirkstoffe und deren dazugehörigen Referenzen der Applikationsform per os (p.o.).....	43
Tabelle 17: Die Wirkstoffe und deren dazugehörigen Referenzen der Applikationsform transdermal (t.d.).....	43
Tabelle 18: Fentanyl t.d.Umrechnungstabelle.	44

Curriculum Vitae

GENERAL INFORMATION

Name: Liebhauser Martin
Adress: Stiftkogelstrasse 83
9073 Viktring
Tel.: +43 676 / 711 63 17
E-Mail: liebhausermartin@yahoo.de



EDUCATION

1988-1992: junior school at Viktring/Klagenfurt
1992-1996: Gymnasium in Viktring/Klagenfurt
1996-2001: Higher technical school for mechanical Engineering
2001-2002: Seminar Schloss Bogenhofen, education for natural Health
2002- 2009: studying at Medical university of Graz

PROFESSIONAL EXPERIENCES

4.7. – 29.7. 2005: Accident surgery at the main hospital in Klagenfurt
10.7. – 28.07. 2006: Anaesthesia and analgesia at the hospital in Klagenfurt
9.7. – 10.8. 2007: at the general practitioner Dr. Gstirner Klaus
28.1.- 8.2.2008: Accident surgery in Klagenfurt
18.2.- 29.2.2008: Internist Station in Klagenfurt
07.07. – 25.7.2008 : Radiology at the RNSH in Sydney/Australia
01.10. - 05.11.2008: at the general practitioner Dr. Helmut Brandl
02.03.- 03.04.2008: Palliative Care and Pain Management in Klagenfurt
06.04. – 26.06.2008: Orthopedic surgery in Treibach-Althofen
06.07. – 31.08.2009: Department for Internal Medicine in Zurich/Switzerland

FURTHER SKILLS

Driving license A, B (car and motorbike)
Diving license (Open Water, Advanced OW, Rescue Diver – PADI)