

Balancieren ohne Netz, klettern ohne Sicherung!  
**Vom Umgang mit starken Opioiden in kritischen  
Behandlungssituationen**

---

9. Dattelner Kinderschmerztag 16.03. – 18.03.2017

Dr. Jörg Thomas, Abteilung Anästhesie, Kinderspital Zürich

Es besteht kein Interessenskonflikt.

# 1. Fatale Nebenwirkungen starker Opiode in der Schmerztherapie:

- In USA (1999 und 2007) Rate der Todesfälle durch Opioid-Überdosierung um 124 % zu.
- Fatale Überdosierung in 0,04% der Opioid-behandelten Patienten
- Direkt proportional zur verschriebenen Morphinäquivalenz-Dosis (>100 mg/d)
- 76% aller durch verschriebenen Medikamenten verursachten Todesfälle sind durch Opiode verursacht.

Bohnert AS, Valenstein M, Bair MJ, Ganoczy D, McCarthy JF, Ilgen MA, et al. Association between opioid prescribing patterns and opioid overdose-related deaths. JAMA. 2011;305(13):1315-21

## 2. Fall 1: E. B. \* 2011

### 2.1 Intensivaufenthalt vom 26.09. – 13.11.2015

Diagnosen:

1. **Prä-B-ALL, ED 11.08.2015**
2. Dekompensierter septischer Schock in Neutropenie
3. Abdominelles Kompartementsyndrom (VAC)
  - 3.1 Dünndarmperforation (ED 16.10.2015)
  - 3.2 iatrogene Verletzung der V. portae am 16.10.2015
  - 3.3 grosses Bauchwandhämatom (Antikoagulation Vorhofthrombus)
4. St. n. akuter Pankreatitis, ED 07.09.2015 (Chemotherapie)
5. Delirium nach langer Sedation
6. Leukencephalopathie am ehesten toxischer Genese
7. Wiederholte Hypoglykämien mit assoziiertem Krampfereignis

## 2. Fall 1: E. B. \* 2011

### 2.1 Intensivaufenthalt vom 26.09. – 13.11.2015

Diagnosen:

1. **Prä-B-ALL, ED 11.08.2015**
2. Dekompensierter septischer Schock in Neutropenie
3. Abdominelles Kompartementsyndrom (VAC)
  - 3.1 Dünndarmperforation (ED 16.10.2015)
  - 3.2 iatrogene Verletzung der V. portae am 16.10.2015
  - 3.3 grosses Bauchwandhämatom (Antikoagulation Vorhofthrombus)
4. St. n. akuter **Pankreatitis**, ED 07.09.2015 (Chemotherapie )
5. **Delirium** nach langer Sedation
6. **Leukencephalopathie** am ehesten toxischer Genese
7. Wiederholte Hypoglykämien mit assoziiertem Krampfereignis

## 2.Fall 1: E. B. \* 2011

### 2.2 Sedation-/Schmerzregime berechnet für 16 kg:

#### 1. Basisanalgetika:

1.1 Novalgin 4x 15 mg/Kg/KG i.v.

1.2 Perfalgan 4 x 15 mg/Kg/KG i.v.

#### 2. Opioidtherapie:

2.1. Fentanyl-Perfusor (5 -6  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ) entspricht **2,3 mg/d**

2.2 Fenatyl-Boli 6  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{KG}$  2-5/d

#### 3. Sedation

3.1 Midazolam-P 0.08 mg/kg/h

3.2 Clonidin-P 0.25  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$

#### 4. Zusätzlich

4.1 Ketamin-Perfusor auf 0.5 mg/kg/h

## 2. Fall 1: E. B. \* 2011

### 2.3 Zusätzliche Medikamente:

#### 5) Antibiotikatherapie:

- Teicoplanin
- Ceftazidim
- Amphotericin

#### 6) Sonstige Medikamente:

- Omeprazol
- Lasix-Perfusor

## 2. Fall 1: E. B. \* 2011

### 2.4 Klinisches Bild bei Schmerzkonsil:

1) **Atmung:** Spontanatmend an RAM-Kanüle (FiO<sub>2</sub> 0.3/PEEP 5/AF 40/min)

2) **Kreislauf** stabil ohne Katecholamine

3) **Sedierung:**

➤ Unzufriedenes und schwer zu sedierendes Kind,

➤ Zeitweise delirantes Verhalten

4) **Schmerzsituation**

➤ Abdominelle Schmerzen weiterhin SEHR unbefriedigend gelöst

➤ Kein Hinweis auf Opioid-induzierte-Hyperalgesie

➤ Eltern und Kind am Limit



## 2. Fall 1: E. B. \* 2011

### 2.5 Laborwerte bei Schmerzkonsil:

21.10.2015

1. Blutbild: ; Leukozyten 26.92 G/L (4.5 - 13.5) ; Erythrozyten 2.60 T/L (3.9 - 4.9) ; Hämoglobin 81 g/L (115 - 140) ; Hämatokrit 0.231 L/L (0.34 - 0.41) ; Thrombozyten 85 G/L (150 - 400) ; )
2. Globaltest Hämostase: **Quick 52 % (> 70)** ; **INR 1.54 (< 1.2)** ; aPTT 42 s (< 40) ; Fibrinogen 2.23 g/l (1.5 - 4.0), **Anti-Xa 0.19 (IU/ml)**
3. Chemie: **CRP 280 mg/L (<10)** ; Kreatinin 33 µmol/L (<47) ; Harnstoff 5.1 mmol/L (<7) ; **AST Aspartat Aminotr. 101 U/L (<35)** ; **ALT Alanin Aminotr. 45 U/L (<28)** ; **GGT Gamma-Glutamyltr. 77 U/L (<23)** ;

2. Fall 1: E. B. \* 2011

2.6 Vorschläge:



## 2. Fall 1: E. B. \* 2011

### 2.6 Vorschläge:

#### 1) Regionalanästhesie z.B. Epiduralanästhesie

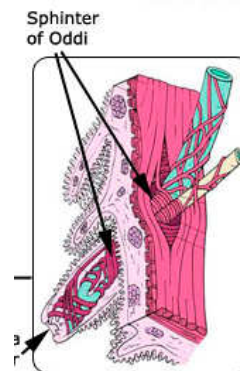
- Gerinnung
- Septisches Krankheitsbild

#### 2) Adjuvante Schmerztherapie:

- Antidepressiva: Duloxetin, Mirazepin, Venflafaxin, Amitriptylin
  - Antikonvulsiva: Pregabalin (Lyrica®), Gabapentin, Carbamazepin
- Relative **lange** bis Wirkung eintritt

#### 3) Opioidrotation:

- Methadon ?
- Hydromorphon ?
- Oxycodon ?
- Buprenorphin ?



### 3. Metabolismus Opiate/Opioide:

**Table 2**

Recommendations of EAPC expert group regarding the use of opioids in patients with liver impairment.

Opioid	Use	Dosing
Morphine	Careful use	Increase the dosing intervals
Hydromorphone	Careful use	Increase the dosing intervals
Oxycodone	Avoid use	
Codeine	Avoid use	
Methadone	Not advised	
Fentanyl	Relatively safe	
Tramadol	Avoid use	

**Table 3**

EAPC recommendations regarding the use of opioids in renal impairment.

<i>Renal impairment</i>	<i>Suggestions</i>
Mild (clearance 60/90 ml/min)	No clinically significant active metabolite
Moderate (clearance 30–60 ml/min)	Problematic use of morphine, hydromorphone codeine, tramadol, oxycodone
Severe I (clearance < 30 ml/min)	Use lower doses fentanyl, buprenorphine, or methadone

. Mercadante S. Opioid metabolism and clinical aspects. Eur J Pharmacol. 2015;769:71-8

### 3. Metabolismus Opiate/Opioide:

■ **Table 1.** Metabolic Pathways of Common Opioids<sup>12,83</sup>

Opioid	Phase I Metabolism	Phase II Metabolism
Codeine	CYP2D6 CYP3A	UGT2B7
Hydrocodone	CYP2D6 CYP3A	UGT1A3 UGT2B7 Dihydromorphone ketone reductase
Oxycodone	CYP3A CYP2D6	UGT2B7
Methadone	CYP3A CYP2B6 CYP2D6 CYP2C9 <sup>a</sup> CYP2C19 <sup>a</sup>	
Tramadol	CYP3A CYP2D6	
Fentanyl	CYP3A	
Morphine	CYP3A	UGT2B7
Hydromorphone		UGT1A3 UGT2B7 Dihydromorphone ketone reductase
Oxymorphone		UGT2B7

<sup>a</sup>Minor pathways/clinical significance unknown.  
Adapted from Smith HS. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(7):613-624 and Fredheim OM, Moksnes K, Borchgrevink PC, Kaasa S, Dale O. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008;52(7):879-889.

Overholser BR, Foster DR. Opioid pharmacokinetic drug-drug interactions. *Am J Manag Care.* 2011;17 Suppl 11:S276-87.

## 4. Medikamenteninteraktion: Opiate/Opioide

CYP450 Inhibitors		
CYP2D6	CYP3A	CYP2B6
Amiodarone <sup>b</sup>	Amiodarone <sup>b</sup>	Clopidogrel
Bupropion	Chloramphenicol	Thiotepa
Celecoxib	Cimetidine	Ticlopidine
Chlorpromazine	Ciprofloxacin	Voriconazole
Cimetidine	Clarithromycin <sup>b</sup>	
Cinacalcet	Delavirdine	
Citalopram	Diltiazem <sup>b</sup>	
Clemastine	Dronedarone	
Diphenhydramine	Erythromycin <sup>b</sup>	
Doxepin <sup>c</sup>	Fluconazole <sup>b</sup>	
Doxorubicin <sup>c</sup>	Fluoxetine	
Dronedarone	Fluvoxamine	
Duloxetine <sup>c</sup>	Gestodene	
Escitalopram <sup>c</sup>	Indinavir	
Fluoxetine <sup>b</sup>	Itraconazole <sup>b</sup>	
Haloperidol	Ketoconazole <sup>b</sup>	
Hydroxyzine	Mibefradil	
Levomepromazine	Mifepristone	
Methadone	Nefazodone	
Metoclopramide	Nelfinavir	
Mibefradil <sup>b</sup>	Norfloxacin <sup>c</sup>	
Paroxetine <sup>b</sup>	Ritonavir <sup>b</sup>	
Perphenazine	Saquinavir	
Quinidine <sup>b</sup>	Telithromycin	
Ranolazine	Verapamil <sup>b</sup>	
Ritonavir	Voriconazole <sup>b</sup>	

CYP450 Inducers	
CYP3A4	CYP2B6
Carbamazepine	Artemisinin
Dexamethasone	Carbamazepine
Efavirenz	Efavirenz
Modafinil	Nevirapine
Nevirapine	Phenobarbital
Oxcarbazepine	Phenytoin
Phenobarbital	Rifampin
Phenytoin <sup>b</sup>	
Rifabutin	
Rifampin <sup>b</sup>	
St. John's wort	
Troglitazone <sup>b</sup>	

CYP450 indicates cytochrome P450.

<sup>a</sup>Data are compiled from in vitro and in vivo evidence.

<sup>b</sup>These drugs may have the most clinically significant interactions with opioids due to strength of CYP450 inhibition or induction and frequency of administration.

<sup>c</sup>Weak or questionable inhibitors.

Adapted from Flockhart DA. Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table. Indiana University School of Medicine. <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/table.aspx>. Published 2007. Accessed July 1, 2011.


Overholser BR, Foster DR. Opioid pharmacokinetic drug-drug interactions. Am J Manag Care. 2011;17 Suppl 11:S276-87.

## 5. Warum Hydromorphon?

- Kein Ceiling-Effekt
- Hauptsächlich abgebaut über “first-pass“ Phase II Metabolismus (Glucuronidierung) und nicht über Cytochrome P-450
- **Reduziert Gefahr der Medikamenteninteraktion**
- Häufig empfohlen bei Nieren- und/oder Leberinsuffizienz ?
- Gut Lipidlöslich (10x besser, als Morphin)
- **Aber:**
  - Hydromorphone-3-glucoronid fraglich neuroexzitatorischer Effekt
  - Wirkung «bei Kindern» oft unvorhersehbar (keine ÄD-Angaben)

## 2. Fall 1: E. B. \* 2011

### 2.7 Opioidrotation auf Hydromorphon:


 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf		Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Direktor: Prof. Dr. med. A. E. Goetz					Hubertus-Wald-Tumorzentrum, Universitäres Cancer Center Hamburg 2. Medizinische Klinik und Poliklinik, Direktor: Prof. Dr. med. C. Bokemeyer			
<b>Opioid-Umrechnungstabelle - Dauertherapie (Tagesdosis in mg)</b>										
Tramadol (Tramal®) p.o./rekt.	300	600	-	-	-	-	-	-	-	-
Tramadol (Tramal®) s.c./i.v.	200	400	-	-	-	-	-	-	-	-
Tilidin (Valoron®) p.o.	300	600	-	-	-	-	-	-	-	-
BuprenorphinTTS (Norspan®, Transtec®) µg/h	5-20	35	52,5	70	87,5	105	140	-	-	-
Buprenorphin (Subutex®, Temgesic®) s.l.	0,4	0,8	1,2	1,6	2,0	2,4	3,2	(4)	(8)	(12)
Fentanyl TTS (Durogesic®) µg/h	12,5	25	37,5	50	62,5	75	82,5	100	200	300
Hydromorphon (Palladon®, Journista®) p.o.	4	8	12	16	20	24	28	40	80	120
Hydromorphon (Palladon®) s.c., i.v.	2	4	6	8	10	12	14	20	40	60
Levomethadon (L-Polamidon®) p.o.	20	40	60	70	80	90	100	110	120	130
Morphin (MST®, MSR®) p.o./rekt.	30	60	90	120	150	180	210	300	600	900
Morphin (MorphinMerck®) s.c./i.v.	10	20	30	40	50	60	70	100	200	300
Oxycodon (Targin®, Oxygesic®) p.o.	10	20	40	60	80	100	120	150	300	450
Oxycodon (Oxygesic®) s.c./i.v.	7,5	15	22,5	30	37,5	45	52,5	60	120	180
Piritramid (Dipidolor®) i.v.	15	30	45	60	75	90	105	150	300	450
Sufentanil (Sufenta®) i.v. µg/h (nur unter ICU-Monitoring!)	7,5	15	22,5	30	37,5	45	-	-	-	-
Tapentadol (Palexia®) p.o.	100	100	200	200	300	300	400	500	-	-

Erstellungsdatum 08.08.2011, Versionsnummer: 1/2011, Seitenzahl: 1/2, Verantwortliche Ersteller: Dr. J. H. Stork, Dr.K.Oechsle



## 2. Fall 1: E. B. \* 2011

### 2.7 Opioidrotation auf Hydromorphon:



THE SIDNEY KIMMEL  
COMPREHENSIVE CANCER CENTER  
AT JOHNS HOPKINS

[Privacy](#) | [Disclaimer](#) | [Site Map](#) | [Sign O](#)

Hopkins Opioid Program

---

**Home** | Hopkins Opioid Program

**Hopkins Opioid Program**

HOP

Disclaimer

---

**Opioid References**

Opioid Equivalency Table

Opioid Formulations

References

Abbreviations

About

printer friendly New Regimen

Current Regimen		
Opioid	Dosage	PME
Fentanyl(parenteral)	2700 ug/day	270 mg/day
<b>Total PME</b>		<b>270 mg/day</b>

New Regimen	
Opioid	New Dosage
Hydromorphone(parenteral)	40.5 mg/day

**Warnings**

**Morphine, fentanyl, oxycodone, hydromorphone**  
Morphine, fentanyl, oxycodone, hydromorphone: Immediate-release opioids should be provided as "rescue" medication with all sustained-release oral opioids, transdermal fentanyl, and continuous parenteral opioid infusions. This is often ordered as 20% of the total daily opioid dose given every 1-2 hours PRN for oral preparations and every 15 minutes PRN with intravenous infusions.

**Incomplete cross-tolerance**  
Incomplete cross-tolerance and differences in absorption are potentially important issues in every conversion to a different opioid or route of administration. As a result, the estimated dose of the new regimen should be decreased by approximately 30% and additional "PRN" doses should be provided until the proper dose for the new regimen is ascertained for each patient.

**Detail Calculations**

Current Regimen		
Opioid	Dosage	Conversion Factor
Fentanyl(parenteral)	2700	100
	$(2700.0 \text{ ug/day} \times 100.0) / 1000 = 270 \text{ mg/day}$	
<b>Total PME</b>		<b>270 mg/day</b>

New Regimen	
Opioid	Conversion Factor
Hydromorphone(parenteral)	6.67
	$270 \text{ mg/day} / 6.67 = 40.5 \text{ mg/day}$

## 2. Fall 1: E. B. \* 2011

### 2.7 Opioidrotation auf Hydromorphon:

#### **Procedere:**

- Tagesmenge gesamt Fentanyl ca. **2,7 mg (7 µg/kg/h) i.v.**
- Hydromorphon : Fentanyl 1:20; entspricht **54 mg** Hydromorphon i.v.
- Reduktion um 50 % = 27 mg/d (70 µg/kg/h)
- Übriges Sedierungs-Regime beibehalten (Catapresan-P/Dormicum-P/Ketamin-P)
- Basisanalgesie mit Novalgin/Perfalgan unverändert
- Start mit Hydromorphon-P 4 h nach Stopp von Fentanyl-P

## 2. Fall 1: E. B. \* 2011

### 2.7 Opioidrotation auf Hydromorphon:

#### Verlauf:

- Sedierungs- und Schmerzsituation besser, aber **kaum beherrschbare Apnoen** auf Intensivstation
- Versuch Dosis Hydromorphon 2 X zu halbieren (35/17 µg/kg/h)
- Keine Besserung der Apnoen: Stopp Hydromorphon-P nach 4 h
- Schmerzen dann deutlich zunehmend und erneuter Start Hydromorphon-P
- Im weiteren Verlauf keine Besserung der Apnoen unter Hydromorphon
- Nach 3 d Entschluss: «**Rückrotation**» auf **Fentanyl 8 µg/kg/h i.v.**

## 2. Fall 1: E. B. \* 2011

### 2.8 Ursachen für die Apnoen unter Hydromorphon:

- Zu hohe Opioid-Dosis bei opioid-naiven Patienten ?
- Zu schnelles auf titrieren des Opioids ?
- Falsches Opioid-Rotationsprinzip ?
- Fehlendes Monitoring ?
- **Medikamenteninteraktion ?**



- **Genetische Disposition ?**



## 2. Fall 1: E. B. \* 2011

### 2.8 Ursachen für die Apnoen unter Hydromorphon:

- ~~○ Zu hohe Opioid-Dosis bei Opioid-nativen Patienten?~~
- ~~○ Zu schnelles auf titrieren des Opioids?~~
- ~~○ Falsches Opioid-Rotationsprinzip?~~
- ~~○ Fehlendes Monitoring?~~

- **Medikamenteninteraktion ?**

- Antibiotika, Antimycotika, Sedationsregime etc.

- **Genetische Disposition ?**

- $\mu$ -Rezeptor Mutationen (OPMR1)?, Metabolisierung (CYP2D6)?, ABCB1/MDR1-Transporter Gen?, **UGT2B7?**

## 2. Fall 1: E. B. \* 2011

### 2.8 Ursachen für die Apnoen unter Hydromorphon:

#### Beispiel für nicht beherrschbare Opioid-NW ohne adäquate Analgesie

<b>REA</b> ⓘ	<b>Cave (z.B. MRSA)</b> ⓘ	<b>Allergie</b> ⓘ	
JA	- St.n. Besiedlung mit Meronem-resistentem Pseudomonas, Keine	Hydromorphonunverträglichkeit	Notfall-Blätter

### 3. Zusammenfassung:

1. **Alternativen (Regionalanästhesie) in Erwägung ziehen**
2. **Medikamenteninteraktionen beachten**
3. **Opioidrotation immer in reduzierter Dosis (33 -50%)  
beginnen**
4. **Diagnostik genetischer Faktoren bei unerwarteter  
Opioidwirkung erwägen**

## 4. Literaturangaben:

1. Bohnert AS, Valenstein M, Bair MJ, Ganoczy D, McCarthy JF, Ilgen MA, et al. Association between opioid prescribing patterns and opioid overdose-related deaths. JAMA. 2011;305(13):1315-21
2. Agarin T, Trescot AM, Agarin A, Lesanics D, Decastro C. Reducing opioid analgesic deaths in America: what health providers can do. Pain Physician. 2015;18(3):E307-22.
3. Zernikow B, Michel E, Craig F, Anderson BJ. Pediatric palliative care: use of opioids for the management of pain. Paediatr Drugs. 2009;11(2):129-51.
4. Smith HS, Peppin JF. Toward a systematic approach to opioid rotation. J Pain Res. 2014;7:589-608.,
5. Xia S, Persaud S, Birnbaum A. Exploratory study on association of single-nucleotide polymorphisms with hydromorphone analgesia in ED. Am J Emerg Med. 2015;33(3):444-7.
6. Overholser BR, Foster DR. Opioid pharmacokinetic drug-drug interactions. Am J Manag Care. 2011;17 Suppl 11:S276-87.
7. Mercadante S. Opioid metabolism and clinical aspects. Eur J Pharmacol. 2015;769:71-8