Pharmakokinetische Aspekte in der Schmerztherapie unter Berücksichtigung der Wechselwirkungen mit Alkohol

ao. Univ.-Prof. Univ.-Doz. Dr. Josef Donnerer

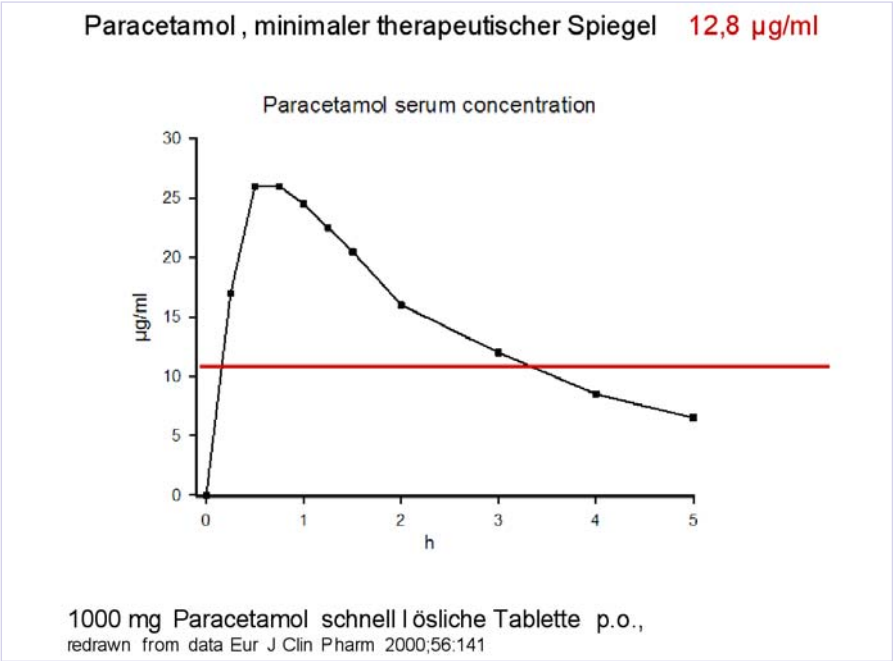
Obwohl die Pharmakokinetik nicht gerade das ist, womit man sich als Schmerztherapeut/in täglich beschäftigt, hat sie nicht nur experimentelle Bedeutung, sondern spielt unmittelbar in die praktische Anwendung der Schmerzmittel hinein.

Zur pharmakokinetischen Phase in der Arzneimittelwirkung gehören die Applikation, die Resorption, die Verteilung der Arzneistoffe, die Biotransformation und die Elimination. Blutspiegelkurven oder Plasmaspiegelkurven der Arzneistoffe sind ein Abbild aller pharmakokinetischen Vorgänge und sind bedeutsam in der Beurteilung der Wirkdauer eines Präparates, des Dosierungsintervalls, oder in Bezug auf Wechselwirkungen mit Alkohol.

Beim Paracetamol kann man aus der Blutspiegelkurve idealerweise die Wirkdauer direkt ablesen. Nach einer Dosis von 1.000 mg beim Erwachsenen lässt sich bei einer Eliminationshalbwertszeit von 2 h direkt und unter Kenntnis des min. therapeut. Spiegels eine Wirkdauer von 3 bis 4 h ableiten. Ebenso das Dosierungsintervall von 4 bis 6 h, ohne jemals auf zu hohe Plasmaspiegel zu kommen.

Von Paracetamol werden 90–96% der Substanz in der Leber glukuronidiert oder sulfatiert und damit inaktiviert. Die restlichen 4–10% werden zwar über CYP2E1 zu dem reaktiven Metaboliten N-Acetyl-Benzochinonimin umgewandelt; diese geringen Mengen werden normalerweise durch Glutathionkonjugation rasch unschädlich gemacht.

Abbildung 1



Alkohol induziert CYP2E1 geringfügig und kann unter ungünstigsten Bedingungen die Menge des reaktiven Metaboliten um 22% steigern, dies führt jedoch bei Normdosis und gesunder Leber noch nicht zu Lebertoxizität, wie detaillierte Studien gezeigt haben. Bei Paracetamol ist nur wichtig, dass die maximale Einzeldosis und Tagesdosis nicht überschritten werden. Bei bereits geschädigter Leber kann das aber ein Problem sein.

Beim Aspirin ist das schon etwas komplexer, da von der Ausgangssubstanz Acetylsalicylsäure (ASS) relativ rasch die Acetylgruppe abgespalten wird und Salicylsäure entsteht. Von der Blutspiegelkurve der ASS kann man nicht direkt auf die analgetische Wirkdauer von etwa 4 h schließen. ASS im Plasma fällt mit einer Halbwertszeit von 15 min ab, Salicylsäure dagegen mit 2–3 h. Aber einerseits wird durch ASS die Cyclooxygenase (COX) irreversibel acetyliert und bleibt somit lange blockiert, und zweitens ist auch Salicylsäure wirksam.

Es gibt zwei Wechselwirkungen mit Alkohol:

- Grundsätzlich kann es durch die Kombination von ASS und anderer NSAR mit Alkohol zu mehr Schleimhautläsionen im Magen kommen;

- Werden Alkohol und ASS nach dem Essen eingenommen, wird die Bioverfügbarkeit von Alkohol vor allem bei Männern, weniger bei Frauen bis zu 30% erhöht; d.h. der Alkoholblutspiegel kann höher als erwartet sein! [Fahrtüchtigkeit]. Alkohol verbleibt nach dem Essen länger im Magen, die Alkoholdehydrogenase in der Magenmukosa wird durch ASS gehemmt - der gastrische First-pass-Effekt von Alkohol reduziert.

Bei den **klassischen sauren Analgetika** gibt es Substanzen mit kurzer Eliminationshalbwertszeit und solche mit langer. Außerdem verbleiben sie aufgrund ihres Säurecharakters relativ lange an Orten mit saurem pH-Wert wie in Entzündungsherden und Synovialflüssigkeit (erwünscht), aber auch in Nieren und Magen (unerwünscht).

Diclofenac als typisches NSAR mit kurzer Halbwertszeit wird gut resorbiert, hat eine hohe Affinität zu Plasmaproteine und zum Entzündungsgewebe. Nach Biotransformation wird es renal und biliär ausgeschieden.

Bei **dreimal tgl. 50 mg Gabe** einer magensaftresistenten Tablette steigen die Blutspiegel innerhalb von 2 h an und fallen auch relativ rasch wieder ab. Es gibt Phasen im Tagesablauf, in denen der Spiegel unter der therapeutischen Konzentration liegt. Auf die entzündungs- und schmerzhemmende Wirkung kann man das aber nicht direkt umlegen, da sich Diclofenac, wie erwähnt, länger im Gewebe als im Plasma befindet.

Nichtsdestotrotz kann man bei den schnell eliminierten NSARs **Retardpräparate** verwenden, die Blutspiegel mit weniger Schwankungen über 24 h ergeben: diese Präparate setzen den Wirkstoff langsam während der gesamten Darmpassage frei, die Blutspiegel während des Tages sind gleichmäßig hoch. Die Fehler, die dabei gemacht werden, sind zusätzliche Gaben schnell wirksamer NSAR oder eines Aspirins, obwohl die erlaubte Tagesdosis von 150 mg Diclofenac bereits mit einer Retardtablette abgedeckt ist – die Folge sind nur mehr Nebenwirkungen auf Niere und Magen.

Ibuprofen als kurzwirksames NSAR ist pharmakokinetisch insofern interessant, als es eine stereoselektive Metabolisierung zeigt: aus dem 50:50 Razemat R-(-) und S-(+) Ibuprofen wird das inaktive R-(-)-Enantiomer teilweise in das aktive S-(+) Enantiomer umgewandelt (chirale Inversion). Dies zeigt sich in höheren Plasmaspiegeln von S-(+) Ibuprofen, obwohl beide Enantiomere in gleicher Menge aufgenommen wurden. Abgeleitet daraus macht es Sinn, gleich von vornherein nur das reine S-(+)-Ibuprofen zu verwenden.

Tabelle 1

Schmerzmittel und Niereninsuffizienz		
Substanz	**Dosierung GFR 20–30 ml/min**	**Dosierung terminale Niereninsuffizienz**
Paracetamol	Normal	50%
Acetylsalicylsäure	50%	50%
Metamizol	75%	Cave
Diclofenac	Normal	50%
Ibuprofen	Normal	75%
Naproxen	75%	Vorsicht
Meloxicam	Normal	KI
Celecoxib	KI	KI

Arbeitsgruppe Nephrolog. Zentrum München-Schwabing; Austria Codex FI

Als typisches Beispiel eines **NSAR mit längerer Halbwertszeit** wäre das Naproxen anzuführen: es hat eine Halbwertszeit von 12 bzw. 15 Stunden, wodurch eine 1 x tgl. Gabe ausreicht, ohne dass die Gefahr von Kumulation entsteht. Eine zu lange Verweildauer hat keine Vorteile: für viele rheumatische Erkrankungen sind Substanzen mit kurzer Wirkdauer besser steuerbar, weil man damit die tageszeitlichen Schwankungen in der Schmerzsymptomatik gezielter unterdrücken kann.

Opioid-Analgetika

Da alle Opioide ZNS-dämpfend wirken, wird die Kombination mit anderen ZNS-dämpfenden Substanzen wie Alkohol, Benzodiazepine und analoge Schlafmittel, sedierende Neuroleptika oder trizyklische Antidepressiva zu additiver oder supraadditiver ZNS-Hemmung mit Sedierung, Benommenheit, psychomotorischer Hemmung, Atemdepression, Bewusstlosigkeit führen.

Kinetische Besonderheiten der Opioide

Bei Tramadol und Codein/Dihydrocodein entstehen über CYP2D6 aktive Metaboliten. CYP2D6 weist aber in einzelnen Personen genetisch bedingt reduzierte Aktivitäten auf („poor metabolizer"). Damit wäre die volle Wirksamkeit nicht immer gegeben.

Bei Tramadol sind diese Effekt nicht so ausgeprägt, da die Ausgangssubstanz selbst wirksam ist. Beim Codein und Dihydrocodein, die selbst weniger stark analgetisch wirksam sind und erst über CYP2D6 zu 10% in Morphin bzw. Dihydromorphin bioaktiviert werden, wäre eine ineffiziente Umwandlung von Relevanz. Ansonsten haben die Substanzen eine relativ kurze Halbwertszeit und werden deshalb oft als Retardpräparate eingesetzt.

Oxycodon und Hydromorphon sind sehr beliebte Opioide, weil sie

- etwas stärker analgetisch wirken als Morphin,

Tabelle 2

Schmerzmittel und Niereninsuffizienz		
Substanz	**Dosierung GFR 20–30 ml/min**	**Dosierung terminale Niereninsuffizienz**
Tramadol	75%	50%
Dihydrocodein	50%	50%
Morphin	75%	50%
Piritramid	Normal	Normal
Oxycodon	50%	Vorsicht
Hydromorphon	Normal	Normal
Buprenorphin	Normal	Normal
Fentanyl	75%	75%

Arbeitsgruppe Nephrolog. Zentrum München-Schwabing; Austria Codex FI

Tabelle 3

Schmerzmittel und Leberfunktionsstörung		
Substanz	**Dos. verminderte Leberfunktion**	**Dos. schwere Leberinsuffizienz**
Paracetamol	Vorsicht! KI bei Fettleber	KI
Acetylsalicylsäure	Vorsicht	KI
Metamizol	Normal	Normal
Diclofenac	Normal	KI
Ibuprofen	Normal	Vorsicht!
Naproxen	Normal	50%
Meloxicam	Normal	KI
Celecoxib	50%	KI

Austria Codex FI

- eine bessere orale Bioverfügbarkeit haben als Morphin und
- auch keine aktiven Metaboliten entstehen, die bei Niereninsuffizienz akkumulieren könnten.

Nur ist ihre Halbwertszeit mit 2,5 bis 5 h relativ kurz, was ein Einnahmeintervall von 4 h (Hydromorphon) oder 4 bis 6 h (Oxycodon) notwendig macht. Deshalb sind für die Dauertherapie Retardpräparate von Oxycodon und Hydromorphon von Vorteil.

Nun kam bei diesen **Opioid-Retardpräparaten** eine weitere mögliche Wechselwirkung mit Alkohol ins Spiel, nämlich das **‚Dose dumping'** Phänomen. Aufgrund der guten Lösemitteleigenschaften von Alkohol könnten dadurch Arzneistoffe aus Retardformen rascher freigesetzt werden. Besonders empfindlich sind in dieser Hinsicht Retardformen mit 1 x tägl. Dosierung. Die Retardierung könnte zerstört werden, der Wirkstoff wird schneller freigesetzt. Dies bedeutet eine raschere Anflutung, höhere Plasma-Spitzenkonzentrationen, aber eine Verkürzung der Wirkdauer. Die Alkohol-induzierte Überdosierung könnte für die Patienten eine Gefahr darstellen. In einem Fall [2004/2005: Palladone® extended release – USA, Kanada] kam es sogar zur Marktrücknahme, in zwei Fällen [2007: generisches Oxycodon retard, Deutschland; 2005: Avenza® extendend release Morphin, USA] erließ die Arzneimittelbehörde eine Warnung, dass das Präparat nicht zusammen mit alkoholischen Getränken eingenommen werden darf. Auch bei neu zugelassenen generischen Oxycodon retard Präparaten in Österreich ist diese Warnung jetzt enthalten!

Wie aus den In-vitro-Freisetzungsversuchen im Labor bekannt ist, müsste für eine eventuell rascher als geplante Wirkstofffreisetzung aus Retardpräparaten 20%iger bis 40%iger Alkohol über einige Stunden anwesend sein; eine Situation wie man sie unter praktischen Anwendungsbedingungen nicht vorfindet. Insofern ergaben auch neuere Tests an Probanden kein ‚dose dumping' Phänomen mit einem Hydromorphon-Retardpräparat hergestellt nach der OROS® Technologie.

Die sogenannte OROS® Technologie [orales osmotisches therapeutisches System] – osmotische Minipumpen, ist in dieser Hinsicht sehr sicher. Die Wirkstofffreisetzung erfolgt durch Osmose und wird durch Alkohol nicht verändert. Aber auch die Pelletgalenik ist günstig, da die kleinen Partikel rasch den Magen verlassen.

Umsetzung in vitro zur in vivo Situation

- Es müsste mindestens 20% iger Alkohol im Magen vorhanden sein; Alkohol wird aber bereits teilweise im Magen resorbiert bzw. verdünnt;
- Alkohol regt die Produktion der Verdauungssäfte an – weiterer Verdünnungseffekt bereits im Magen;
- Retardpräparate sind meist ‚multi-units-Einheiten' = kleine Pellets, die sich relativ rasch über den gesamten Darmtrakt verteilen – dort gibt es noch mehr Verdauungssäfte, Alkohol wird rasch resorbiert – weiterer Verdünnungseffekt;
- Die in vivo Situation entspricht demnach nicht dem in vitro Testaufbau zum Einfluss von Alkohol auf die Arzneistofffreisetzung. Die Gefahr des ‚dose dumping' in Zusammenhang mit Alkoholgenuss war bisher bei den in Österreich verfügbaren oralen Opioid-retard Präparaten als gering anzusehen. Leider trifft das nicht mehr auf generische Oxycodon Retardtabletten zu, denn sie enthalten die Warnung in der Fach-/Gebrauchsinformation, dass sie nicht zusammen mit alkoholhaltigen Getränken eingenommen werden dürfen.

Sehr beliebt sind derzeit transdermale Systeme (Matrixpflaster) von Opioiden wegen eventueller weniger Nebenwirkungen und geringer Applikationsfrequenz. Bei Fentanyl und Buprenorphin wurden diese TTS Systeme verwirklicht.

Was ist in Bezug auf die Pharmakokinetik zu beachten? Bedingt durch das langsame Anfluten des Wirkstoffs über die Hautbarriere [es muss zuerst ein Wirkstoffdepot in den Hautschichten gesättigt werden, aus dem der Wirkstoff dann zur systemischen Zirkulation zur Verfügung steht] wird beim ersten Pflaster ein analgetischer Effekt erst nach 12–16 h erreicht (‚lag-time').

Transdermale Systeme – Wechselwirkungen mit Alkohol

Pflasterrückstände auf der Haut dürfen nur vorsichtig mit Wasser, aber niemals mit Alkohol oder ähnlichen Lösungsmittel entfernt werden, da sonst das subkutan gespeicherte Opioid rasch freigesetzt werden kann!

Schmerzmittel und Alkohol – eine gefährliche Kombination?

- Ja in Bezug auf NSAR und Organschäden (Magen, Leber, Niere).
- Ja in Bezug auf Opioide und additive Sedierungseffekte, Unfallgefahr.
- Vorsicht in Bezug auf ‚dose dumping' bei generischen oralen Oxycodon-Retardtabletten.

Abschließend noch einige Anmerkungen zur Pharmakokinetik bei Organfunktionsstörungen: der Metabolismus einer Substanz und deren Eliminationswege sind insbesondere dann von Bedeutung, wenn es um Dosisanpassungen bei Niereninsuffizienz und Leberfunktionsstörungen geht. Um zu verhindern, dass es zu Überdosierungen und vermehrten Nebenwirkungen kommt, muss man unter folgenden Bedingungen die Arzneimitteldosis reduzieren:

- Werden Ausgangssubstanz und/oder aktive Metaboliten renal eliminiert - Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz.
- Werden nur inaktive Metaboliten, die auch nicht toxisch sind, renal eliminiert, so ist keine Dosisreduktion notwendig.

Anzeige Plus 26

Tabelle 4

Schmerzmittel und Leberfunktionsstörung		
Substanz	**Dos. verminderte Leberfunktion**	**Dos. schwere Leberinsuffizienz**
Tramadol	75%	50%
Dihydrocodein	50%	Vorsicht!
Morphin	75%	50%
Piritramid	Normal	Vorsicht!
Oxycodon	50%	Vorsicht
Hydromorphon	Normal	Normal
Buprenorphin	Normal	Normal
Fentanyl	75%	50%

Austria Codex FI

- Erfolgt eine hepatische Biotransformation von aktiver Substanz zu inaktiven Metaboliten-Dosisreduktion bei Leberfunktionsstörung.

Bei den **COX-Hemmern und Nierenfunktionsstörungen** [GFR 20-30 ml/min bzw noch weniger] kommt erschwerend dazu, dass die Substanzen schon mechanismusbedingt die Nierenfunktion verschlechtern können. Bei Paracetamol, Diclofenac, Ibuprofen und Meloxicam kann bei mittelgradiger Einschränkung der Nierenfunktion noch die Normdosis verwendet werden. Bei terminaler Niereninsuffizienz sind bei allen COX-Hemmern Dosiseinschränkungen bzw. Kontraindikationen zu beachten.

Von den **Opioiden** können Piritramid, Hydromorphon und Buprenorphin bei allen Formen der Niereninsuffizienz in der Normdosis verabreicht werden, da sie entweder biliär ausgeschieden oder als inaktive Metaboliten zur Niere gelangen. Bei Morphin kann Mo-6-glukuronid als aktiver Metabolit kumulieren und deshalb muss die Dosis reduziert werden.

Bei **Leberfunktionsstörungen** [am besten wird die Leberfunktion durch Scores abgebildet, und zwar Child Pugh Score (Bilirubin, Albumin, INR, Ascites, Hepat. Enzephalopathie) oder MELD Score (Bilirubin, Kreatinin, INR)] sollte Paracetamol wegen der Möglichkeit von Bildung reaktiver Metaboliten vermieden werden. Die COX-Hemmer können bei verminderter Leberfunktion noch normal dosiert werden und sind erst bei schwerer Leberinsuffizienz kontraindiziert.

Von den **Opioiden** können Piritramid, Hydromorphon und Buprenorphin bei verminderter Leberfunktion noch in der Normdosis gegeben werden. Bei Substanzen mit ausgeprägtem hepatischen Metabolismus wie Tramadol, Dihydrocodein, Morphin, Oxycodon und Fentanyl sind Dosisreduktionen bei Leberschädigung vorzunehmen.

ao. Univ.-Prof. Univ.-Doz.
Dr. Josef Donnerer
Meduni Graz, Institut für
Exp. und Klin. Pharmakologie
Universitätsplatz 4, A-8010 Graz,
Tel.: +43/316-380-4509
josef.donnerer@medunigraz.at