LMU KLINIKUM
Klinik und Poliklinik für Palliativmedizin

Arzneimittelinformation Palliativmedizin
Kompetenzzentrum Palliativpharmazie

Arzneimittel-information

ARZNEIMITTEL-PALLIATIV.DE

Frage des Monats März 2022

Opioid-Überdosierungen

Management mit Opioid-Antagonisten im ambulanten Bereich?

In der Palliativversorgung werden häufig Opioide eingesetzt, vor allem bei Schmerzen und Atemnot. Bei sorgfältiger Anwendung kommt es nur sehr selten zur (versehentlichen) Überdosierung mit Intoxikation. Trotzdem sollte das Management einer Opioid-Intoxikation bekannt und schnell umzusetzen sein. Dabei stellt sich außerdem die Frage nach Behandlungsoptionen. Dies betrifft besonders ambulante Palliativpatient*innen, die in ihrer häuslichen Umgebung bleiben wollen, weil der Opioid-Antagonist Naloxon nur sehr kurz wirksam ist.

Grundsätzliche Überlegung: Antagonisierung vs. Watchful waiting

Um eine Intoxikation mit Opioid-Agonisten zu antagonisieren, stehen Opioid-Antagonisten zur Verfügung. Ihre Anwendung ist allerdings aus verschiedenen Gründen nicht ganz trivial (siehe unten). Vor allem muss man bei der grundsätzlichen Therapieentscheidung berücksichtigen, dass Opioid-Antagonisten auch ein akutes Opioid-Entzugssyndrom und eine akute Schmerzexazerbation auslösen können [1].
Deshalb ist es für die Behandlungsplanung entscheidend, die Schwere der Intoxikation einzuschätzen:

1. Starke Sedierung und ggf. weitere Symptome wie Übelkeit oder Myoklonien mit geringen Auswirkungen auf die Atmung (z. B. leicht verminderte Atemfrequenz von < 10 Atemzügen/Minute):
   → Pausieren der aktuellen Opioidtherapie reicht aus. (Cave: Opioid-Pflaster müssen hierfür natürlich entfernt werden, ihre Wirkung kann aber trotzdem noch länger anhalten.)

2. Starke Sedierung und ggf. weitere Symptome, Atemfrequenz zwischen ca. 8 und 10 Atemzügen/Minute:
   → Pausieren der aktuellen Opioidtherapie, Patient*in beobachten; falls die Atemfrequenz weiter sinkt, Antagonisierung der Opioid-Wirkung in Betracht ziehen.

3. Akut lebensbedrohliche Situation, z. B. bewusstloser Patient mit wenig bis keinem Atemantrieb (Atemfrequenz < 5 Atemzüge/Minute):
   → stationäre Behandlung und Überwachung erforderlich.

Substanzen

Naloxon ist ein spezifischer Opioid-Antagonist, indiziert vor allem zur Behandlung akuter Opioid-Intoxikationen; er hebt Atemdepression und Koma als Folge einer Opioid-Überdosierung auf. In Abwesenheit von Opioiden oder agonistischer Wirkung anderer Opioid-Antagonisten zeigt Naloxon keine pharmakologische Eigenwirkung. Es überwindet rasch die Blut-Hirn-Schranke, so dass eine Wirkung bereits bereits 1-2 min nach i.v.-Gabe eintritt. Jedoch bewirkt die kurze Plasmahalbwertszeit (ca. 70 min bei Erwachsenen) auch ein rasches Abklingen der Wirkung [2]. Weil Opioid-Agonisten meist eine deutlich längere Halbwertszeit haben, tritt nach Abklingen der Naloxon-Wirkung oft ein Rebound-Effekt ein. Bei

Direktorin der Klinik: Prof. Dr. med. Claudia Bausewein PhD MSc
Leitung Kompetenzzentrum Palliativpharmazie: Dr. rer. biol. hum. Constanze Rémi MSc

Vorstand: Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Markus Lerch (Vorsitz), Kaufmännischer Direktor: Markus Zendler,
Pflegedirektor (komm.): Alfred Holderied, Vertreter der Medizinischen Fakultät: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann (Dekan),
Institutionskennzeichen: 260 914 050, Umsatzsteuer-Identifikationsnummer gemäß §27a Umsatzsteuergesetz: DE813536017

Das Klinikum der Universität München ist eine Anstalt des Öffentlichen Rechts

Gemeinsam. Fürsorglich. Wegweisend.

erheblicher Intoxikation (z. B. mit Atemdepression) sind deshalb eine Überwachung des Patienten und ggf. weitere Naloxon-Gaben erforderlich.
Naloxon lässt sich auch intramuskulär, subkutan oder intranasal verabreichen [3], wobei die Wirkung im Vergleich zur intravenösen Gabe aber etwas verzögert eintritt [4]. Mehrere Studien konnten zeigen, dass die intranasale Applikation in Notfall-Situationen eine ebenso effektive wie sichere Möglichkeit der Applikation darstellt und gegenüber der i.v.-Gabe einige Vorteile hat (z. B. kein intravenöser Zugang erforderlich, etwas längere Wirkdauer) [5, 6].
Insgesamt erleichtern all diese Fertigarzneimittel zwar die ambulante Anwendung (auch durch Laien, z.B. Angehörige), jedoch ist auch hier nach der Anwendung der Rettungsdienst zu rufen. Trotz des etwas verzögerten Wirkeintritts (ca. 3-5 min im Vergleich zu 1-2 min nach i.v.-Gabe) und der etwas verlängerten Elimination nach subkutaner Anwendung ist die Halbwertszeit von Naloxon deutlich kürzer als die der meisten Opioide, weshalb eine Überwachung des Patienten und ggf. weitere Naloxon-Gaben erforderlich sind. Vor allem bei einer Intoxikation von Schweregrad 2 kann die kurze Wirkung von Naloxon vorteilhaft und ausreichend sein, um den Zeitraum zu überbrücken, bis der Atemantrieb wieder ausreicht.

Naltrexon und Methylnaltrexon

Naltrexon ist ein oral anzuwendender, lange wirksamer und spezifischer Opioid-Antagonist, welcher kompetitiv an sowohl peripheren als auch zentralen Rezeptoren bindet und somit den Zugang für exogen zugeführte Opioide blockiert. Seine Plasmahalbwertszeit beträgt ca. 13 Stunden. Maximale Wirkspiegel werden nach oraler Applikation bereits nach ca. 1 Stunde erreicht. Die Gabe erfolgt 1x täglich [8].
Naltrexon ist in Deutschland zugelassen als Teil eines umfassenden Therapieprogramms gegen Alkoholabhängigkeit zur Reduktion des Rückfallrisikos. Aufgrund des langsamen Wirkeintritts eignet es sich für den Einsatz in Akutsituationen weniger als Naloxon, es fehlen auch entsprechende Belege dazu.
Methylnaltrexon ist ein selektiver Antagonist am μ-Opioidrezeptor. Als quaternäres Amin kann es kaum die Blut-Hirn-Schranke überwinden und entfaltet seine Wirkung in peripheren Geweben wie dem Gastrointestinaltrakt [9]. Zum Einsatz von Methylnaltrexon bei Opioid-Überdosierung ließ sich keine Literatur ermitteln. Aufgrund der nur peripher einsetzenden Wirkung erscheint der Einsatz bei Opioid-Überdosierung jedoch nicht sinnvoll, da hier besonders die zentralen Wirkungen wie Atemdepression antagonisiert werden sollen.

Fazit

Wie eine Opioid-Intoxikation am sinnvollsten zu behandeln ist, hängt vom Schweregrad ab. Sobald der Atemantrieb in relevantem Ausmaß eingeschränkt ist, sollte eine stationäre Behandlung und Überwachung erfolgen – auch für Palliativpatient*innen. Der Einsatz des Naloxon-haltigen Nasensprays ist im palliativmedizinischen Kontext aus unserer Sicht gerade zur Erstversorgung im ambulanten Bereich durchaus denkbar, trotz der kurzen Wirkdauer. Für die (ambulante) Versorgung einer lebensbedrohlichen Intoxikation mit langwirksamen Substanzen wie Naltrexon fehlen allerdings die Daten. Aufgrund der möglichen Nebenwirkungen ist davon Abstand zu nehmen.

Literatur

1. Rémi C. et al.: Arzneimitteltherapie in der Palliativmedizin. Urban & Fischer München, 2022, 4. Auflage
2. Fachinformation Naloxon-hameln® 0,4mg/ml Injektionslösung, Stand 04/2020
3. Dowling J, Isbister GK, Kirkpatrick CM et al. Population pharmacokinetics of intravenous, intramuscular, and intranasal naloxone in human volunteers. Ther Drug Monit. 2008;30(4):490-6.
4. UpToDate, clinical database, Wellesley, MA USA, aufgerufen am 07.03.2022
5. Sabzghabaee AM, Eizadi-Mood N, Yaraghi A et al. Naloxone therapy in opioid overdose patients: intranasal or intravenous? A randomized clinical trial. Arch Med Sci. 2014;10(2):309-14.
6. Tylleskar I, Skulberg AK, Nilsen T et al.. Pharmacokinetics of a new, nasal formulation of naloxone. Eur J Clin Pharmacol. 2017;73(5):555-562.
7. Aschenbrenner, D. New Naloxone Concentration Treats Opioid Overdos, American Journal of Nursing. 2022;122(2):25.
8. Fachinformation Adepend 50mg, Stand 09/2019
9. Fachinformation Relistor®, Stand 01/2017