Fentanyl

Charakterisierung

IUPAC (englisch): N-(1-(2-phenethyl)-4-piperidinyl)-N-phenyl-propanamide
Summenformel: $C_{22}H_{28}N_2O$
Molekulargewicht: 336.47 g/mol
Pharmakologische Wirkstoffklasse: Opioid-Analgetikum

Wirkungsweise

Fentanyl ist lipophil; aufgrund dieser Eigenschaft kann es transdermal appliziert werden. Intravenös und oral wird Fentanyl als Fentanylcitrat (wasserlöslich) verabreicht. Fentanyl ist vorwiegend Agonist am μ-Rezeptor und besitzt zudem eine Affinität an δ- und κ-Rezeptoren [1]. Fentanyl hat eine sedierende und schmerzlindernde Wirkung, die 75-100 mal so stark ist wie die von Morphin [2] und ist daher bereits in kleinen Dosen sehr gut wirksam. Die Bluthirnschranke wird rasch passiert; neben passiver Diffusion spielt dabei der aktive Transport über den Effluxtransporter P-Glykoprotein eine Rolle [1].

Pharmakokinetik

Nichtschwangere

Absorption: Die Bioverfügbarkeit wird bei transdermaler Applikation mit 92% und bei oraler Gabe mit 50% angegeben. Der Wirkungseintritt erfolgt nach i.v. Gabe sofort, nach i.m. und oraler Gabe innerhalb von 10 Minuten und nach transdermaler Applikation innerhalb von einigen Stunden [3-6]. Die maximale Plasmakonzentration Cmax wird erreicht nach einer tmax von 2-3 Min. (i.v.), 20 Min. (i.m., oral) bzw. 6-10 Std. (transdermal). Cmax liegen nach oraler Gabe bei 0.39-2.51 ng/ml und nach transdermaler Applikation in Abhängigkeit von der Dosis bei 0.6, 1.4, 1.7 und 2.5 ng/ml (Pflaster mit 25, 50, 75, 100 µg/Std.). Plasmakonzentrationen von 0.3-1.5 ng/ml führen bei opioidunbelasteten Patienten bereits zu einer minimalen analgetischen Wirkung [3]. *Distribution:* Die Plasmaproteinbindung beträgt 84%. Das zentrale Verteilungsvolumen VD_c beträgt nach i.v. Gabe 0.2 l/kg; das Verteilungsvolumen im Gleichgewicht (Steady-State) VD_{ss} soll 4 l/kg (oral) bzw. 4.8 l/kg (i.v.) betragen [3]. Fentanyl akkumuliert im Fettgewebe und in der Skelettmuskulatur. Nach transdermaler Applikation beträgt VD_{ss} 6 l/kg [3], der Wirkstoff wird konstant über 72 Std. abgegeben und ein Gleichgewicht im Plasma wird nach 6 Tagen erreicht [2]. *Metabolismus:* Fentanyl unterliegt einem hohen First-Pass-Effekt in der Darmschleimhaut und in der Leber. Die Metabolisierung erfolgt über das hepatische CYP3A4: Durch Piperidin N-Dealkylierung entsteht der pharmakologisch inaktive und nicht toxische Hauptmetabolit Norfentanyl; zudem entstehen die Metaboliten Hydroxyfentanyl und Depropionylfentanyl [7]. Transdermal freigesetztes Fentanyl wird nicht metabolisiert; 92% werden als unverändertes Fentanyl in der systemischen Zirkulation wiedergefunden [3]. *Elimination:* Nach i.v. Gabe werden innerhalb von 72 Stunden 75% der Fentanyl-Dosis renal ausgeschieden, davon weniger als 10% als unverändertes Fentanyl; die Gesamtplasmaclearance beträgt 27-75 l/Std., die Eliminationshalbwertszeit 3-12 Std. [1,3]. Nach oraler Gabe liegen die Gesamtplasmaclearance bei 21-49 l/Std. und die Eliminationshalbwertszeit bei 7 Std. [3,5]. Sehr langsam erfolgt die Elimination nach Pflasterentfernung (Gesamtplasmaclearance = 34.2-52.8 l/Std., Eliminationshalbwertszeit = 13-22 Std.) [2].

© 2013 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden.

Schwangerschaft

Untersuchungen zur Pharmakokinetik bei Schwangeren nach i.v. Gabe zeigen ähnliche Daten wie bei Nichtschwangeren: Die Wirkung tritt ein nach 2-3 Min. und dauert 30-60 Min.; Cmax wird nach 5 Min. (tmax) erreicht, die Eliminationshalbwertszeit beträgt 3-4 Std. [8]. Bei der Epiduralanästhesie (EDA) tritt die Wirkung drei- bis fünfmal später ein und dauert drei- bis fünfmal länger als nach i.v. Gabe [9].

Fentanyl passiert rasch die Plazenta und akkumuliert 10-30 Min. nach Applikation im fetalen Gehirn (Untersuchungen dazu liegen im 1. und frühen 2. Trimenon vor) [10].

Bei Gebärenden wurden 28.5 Min. nach Fentanyl-Applikation zur EDA im mütterlichen Blut Fentanyl-Konzentrationen von 0.31 ng/ml und beim Feten (Nabelschnurblut) von 0.25 ng/ml bestimmt; die Eliminationshalbwertszeit bei der Mutter betrug 620 Min., die Gesamtplasmaclearance 27.9 l/Std. und das Gesamtverteilungsvolumen 4.4 l/kg [9].

Stillzeit

Bei postpartalen Frauen wurden nach einer i.v. Gabe von 50-400 µg (Indikation: primäre Sektio oder postpartale Sterilisation) Plasma- und durch Abpumpen Colostrumproben gewonnen und darin die Fentanyl-Konzentrationen bestimmt. In beiden Körperflüssigkeiten waren 45 Min. nach Fentanyl-Applikation die höchsten Werte gemessen, im Colostrum lagen sie bei 0.4 ± 0.06 ng/ml und im Plasma bei 0.19 ± 0.02 ng/ml); im Plasma war 2 Std. und im Colostrum 10 Std. nach Applikation kein Fentanyl mehr nachweisbar [11].

In einer weiteren Untersuchung haben stillende Frauen 12 Wochen nach der Geburt 100 µg Fentanyl i.v. erhalten (Indikation: Sterilisation oder Laparoskopische Cholezystektomie). Die Mütter haben vor der Applikation abgepumpt und nach der Applikation während 24 Std. die Muttermilch durch Abpumpen gesammelt (durchschnittliches Volumen: 250 ml). Darin wurden 0.024 µg Fentanyl detektiert (entsprechend 0.024% der mütterlichen Fentanyldosis) [12].

Im Plasma eines 2 Wochen alten Säuglings, der alle 3 Stunden gestillt wurde und dessen Mutter ein transdermales Pflaster (täglicher Wechsel) mit 100 µg/Std. trug, waren weder Fentanyl noch Norfentanyl detektierbar (< 0.1 ng/ml) [13].

In einer randomisierten, prospektiven Studie mit 50 gebärenden Frauen und einer Fentanyl EDA (100-150 µg als Boli, gefolgt von 20 µg/Std.) vs. 50 gebärenden Frauen und einer Fentanyl i.v. Injektion (50 µg als Einzeldosis) wurden im Colostrum 45 Min. nach Gabe Fentanyl-Konzentrationen von 0.4 ng/ml (EDA) bzw. 0.19 ng/ml (i.v.) gemessen; 24 Std. nach Applikation betrugen die Konzentrationen 0.08 ng/ml bzw. 0.05 ng/ml [14].

Neugeborene

Die Plasmaproteinbindung beträgt 62%. Das Verteilungsvolumen, die Plasmahalbwertszeit (17 Std.!) sowie die Gesamtplasmaclearance sind gegenüber Erwachsenen erhöht [3,15].

In einer Kinetikuntersuchung erhielten Neugeborene im Alter von 3-47 Std. 10.5 µg/kg Fentanyl i.v für 1 Std. gefolgt von 1.5 µg/kg/Std. für durchschnittlich 58 Std. Die Plasmakonzentration nach 2 Std. betrug 1.4 ± 0.7 ng/ml; die Plasmagleichgewichtskonzentration war nach 24-48 Std. erreicht und betrug 2.5 ± 1.0 ng/ml, die Gesamtplasmaclearance betrug 11.5 ± 4.0 ml/min/kg [16].

© 2013 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden.

Anwendung

- Allgemein: Fentanyl wird zur Behandlung starker Schmerzen eingesetzt: Intravenös zur Anästhesie, oral (in Form von Buccal-, Lutsch- und Sublingualtabletten) bei Tumorpatienten, sowie transdermal vorzugsweise bei prolongierten Schmerzen.
- Geburtshilfe: Fentanyl wird bei Geburtsschmerzen eingesetzt. Fentanyl i.v. soll gemäss eines Cochrane Reviews eine signifikant bessere Schmerzlinderung und einen geringeren sedierenden Effekt aufweisen als Pethidin i.v. [17]; die i.v. Gabe wird auch in Form der patientinnenkontrollierten Analgesie (PCA) appliziert. Fentanyl sub partu kann zudem für die Epiduralanästhesie (EDA), teilweise in Form der patientinnenkontrollierten Epiduralanalgesie (PCEA) verwendet werden. Die PCEA mit Fentanyl bringt die Vorteile der Selbstkontrolle (Dosisreduktion) und positiven Wahrnehmung der Geburt [18].

Dosierung

Allgemein

Oral (Buccal-, Lutsch- oder Sublingualtabletten)

- Initialdosis von 100 µg (buccal, sublingual) bzw. 200 µg (Lutschtablette).
  Die Dosis kann nach 15-30 Min. schrittweise solange erhöht werden, bis keine Durchbruchschmerzen mehr vorhanden sind [3].

Parenteral

- Prämedikation: 30-60 Min. vor Operationsbeginn i.m. 50-100 µg
- Dauerinfusion i.v.: 2.7-18.0 µg/kg/Std. [3].

Transdermal (Pflaster)

- Die Initialdosis wird anhand der oralen äquianalgetischen Morphindosis der vergangenen 24 Std. berechnet; sie wird für die ersten 3 Tage beibehalten. Die Titration erfolgt in Schritten von 12 µg/Std. oder 25 µg/Std., Pflasterwechsel alle 3 Tage [3]**.**

Schwangere (Geburtsschmerzen)

- i.v.: 50-100 µg/Std. [8]
- Als PCA: Bolus 25-50 µg/Std., Infusion 0.25 µg/kg/Std. [17]

Zu beachten

Der µ-Opioid Rezeptor wird durch das µ-Opioid Rezeptor-Gen (OPRM1) kodiert. Bei Personen mit einem OPRM1 G118 Polymorphismus (11% der Bevölkerung) ist es in Position 118 zu einem Austausch von Adenin gegen Guanin gekommen. Träger dieses Enzyms zeigen einen erniedrigten Effekt bei Opioiden und benötigen postoperativ höhere Opioidmengen. Dies wurde auch bei Frauen mit dem G-Allel und einer i.v. Fentanyl PCA nach Kaiserschnitt gezeigt [19].

Neugeborene

- Einzeldosis: 10 µg/kg alle 4-6 Std.
- Infusion i.v.: 2-3 µg/kg/Std.
- CAVE: Atemdepression

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

Schwangerschaftsunspezifisch

- Atemdepression als schwerwiegendste UAW
- Allgemeine ZNS-Depression bei Überdosierung; Gegenmassnahmen: Sauerstoff im Falle von Hypoventilation oder Apnoe; Naloxon (Antagonist) bei Atemdepression und ein Muskelrelaxans im Falle von Muskelrigidität
- Häufig: Nausea, Erbrechen, Kopfschmerzen, Obstipation, Mundtrockenheit, Schwitzen, Pruritus, Somnolenz, Verwirrtheit, Depressionen, Angstzustände,

© 2013 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden.

Halluzinationen, Muskelrigidität, myoklonische Bewegungen, Bradykardie, Hypotonie, Hypertonie, Anorexie, Apnoe
- Selten: Allergische Reaktionen, Euphorie, Hypoventilation [2,3,8]

Schwangere
- Atemdepression, Sedation, Nausea, Erbrechen, Schwindel, Euphorie, Obstipation, Harnretention, veränderte Schmerzempfindung bei der Geburt [9]

Fetus
- 10 Min. nach Fentanylgabe kann es zu vorläufigem Aussetzen der fetalen Atmung kommen.
- Kurzfristig reduzierte fetale Herzfrequenzvariabilität inkl. pseudosinusoidal fetalem Herzfrequenzmuster [8]
- Reduzierte Körperbewegungen zwischen den Wehen
- Der Einsatz einer Fentanyl PCA gegenüber der i.v. Gabe in der aktiven Phase der Wehen zeigte keine Vorteile einer Applikationsart bezüglich Effekt und Nebenwirkungen [20].

Neugeborene
- Atemdepression und schleichende neurologische Verhaltensänderungen [8]

Gestillter Säugling
- Saugschwierigkeiten, Brustverweigerung, Unruhe und vermehrtes Aufstossen [21]

Kontraindikationen
- MAO-Inhibitoren sollten 14 Tage vor Fentanyl-Applikation wegen Serotonin-Syndrom (Hypertonie, Tremor, Ataxie, Tachykardie, Mydriasis, Halluzinationen, Verwirrtheit, Unruhe, Nausea, Schwitzen, Flush, Diarrhoe) abgesetzt werden
- Ateminsuffizienz und schwere obstruktive Lungenerkrankungen
- Unverträglichkeit gegenüber Opiaten/Opioiden

Interaktionen
- Inhibitoren von CYP3A4 (Makrolide, Azol-Antimykotika, HIV-Proteasehemmer, Grapefruit): Anstieg der Fentanyl-Plasmakonzentrationen, verstärkte Atemdepression
- Induktoren von CYP3A4 (Rifampicin, Johanniskraut): Verminderte Fentanylwirkung
- Midazolam (i.v.)
- Zentral wirksame Pharmaka (Opioide, Beruhigungsmittel, Schlafmittel, Narkotika, Neuroleptika, Muskelrelaxantien, Antihistaminika, Alkohol): Sedierung, verstärkte Atemdepression [3]

Empfehlungen
Fachorganisationen
- **Embryotox:** Fentanyl darf in allen Phasen der Schwangerschaft und in der Stillzeit gegeben werden. Bei Verabreichung kurz vor der Entbindung kann es zu einer Atemdepression beim Neugeborenen kommen. In der Stillzeit nur kurzfristige Anwendung, aufgrund von Apnoeneigung des Kindes [15].
- **Motherisk Program, Toronto:** Opioide sollten vor allem in höheren Dosen und in der Spätschwangerschaft nur mit Vorsicht eingesetzt werden. Das Neugeborene sollte aufgrund von möglichen Entzugssymptomen unter Beobachtung stehen [22].

Nicht verfügbar: AAP, ACOG, CFPC, DGGG, FDA, OEGGG, SGGG, SOGC

© 2013 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden.

Empfehlungen der SAPP
Fentanyl kann in allen Phasen der Schwangerschaft inkl. Peripartum kurzzeitig gegeben werden. Fetale Atemdepression beachten. Nach der unmittelbaren postpartalen Phase soll in der Stillzeit Fentanyl aufgrund der möglichen Atemdepression des gestillten Neugeborenen nicht eingesetzt werden.

Literatur

Guidelines
[22] Motherisk Program, Toronto: Treating Pain During Pregnancy.
http://www.motherisk.org/prof/updatesDetail.jsp?content_id=922
Babb M, Koren G, Einarsen A. Treating pain during pregnancy. Can Fam Physician 2010;56:25-7.

Cochrane Database Review
[17] Ullman R, Smith LA, Burns E, Mori R, Dowswell T. Parenteral opioids for maternal pain management in labour (Review). Cochrane Database Syst Rev 2010 Sept 8;(9):CD007396.

Metaanalyse
Nicht existent

Randomisierte Studien (RCT)
[14] Goma HM, Said RN, El-Ela AM. Study of the newborn feeding behaviors and fentanyl concentration in colostrum after an analgesic dose of epidural and intravenous fentanyl in cesarean section. Saudi Med J 2008;29:678-82.
[20] Rayburn WF, Smith CV, Leuschen MP, Hoffman KA, Flores CS. Comparison of patient-controlled and nurse-administered analgesia using intravenous fentanyl during labor. Anesthesiol Rev 1991;18:31-6.
[21] Beilin Y, Bodian CA, Weiser J, Hossain S, Arnold I, Feierman DE, Martin G, Holzman I. Effect of labor epidural analgesia with and without fentanyl on infant breast-feeding: a prospective, randomized, double-blind study. Anesthesiology 2005;103:1211-7.

Pharmakokinetik
[5] Mercadante S. Oral transmucosal fentanyl citrate for breakthrough pain treatment in cancer patients. Expert Opin Pharmacother 2012;13:873-8.
[6] Labroo RB, Paine MF, Thummel KE, Kharasch ED. Fentanyl metabolism by human hepatic and intestinal cytochrome P450 3A4: implications for interindividual variability in disposition, efficacy, and drug interactions. Drug Metab Dispos 1997;25:1072-80.
[7] Peng PW, Sandler AN. A review of the use of fentanyl analgesia in the management of acute pain in adults. Anesthesiology 1999;90:576-99.
[9] Moisés EC, de Barros Duarte L, de Carvalho Cavalli R, Lanchote VL, Duarte G, da Cunha SP. Pharmacokinetics and transplacental distribution of fentanyl in epidural anesthesia for normal pregnant women. Eur J Clin Pharmacol 2005;61:517-22.
[10] Cooper J, Jauniaux E, Gulbis B, Quick D, Bromley L. Placental transfer of fentanyl in early human pregnancy and its detection in fetal brain. Br J Anaesth 1999;82:929-31.
[11] Steer PL, Biddle CJ, Marley WS, Lantz RK, Sulik PL. Concentration of fentanyl in colostrum after an analgesic dose. Can J Anaesth 1992;39:231-5.
[12] Nitsun M, Szokol JW, Saleh HJ, Murphy GS, Vender JS, Luong L, Raikoff K, Avram MJ. Pharmacokinetics of midazolam, propofol, and fentanyl transfer to human breast milk. Clin Pharmacol Ther 2006;79:549-57.
[16] Saarenmaa E, Neuvonen PJ, Fellman V. Gestational age and birth weight effects on plasma clearance of fentanyl in newborn infants. J Pediatr 2000;136:767-70.

Fallbeispiel
[13] Cohen RS. Fentanyl transdermal analgesia during pregnancy and lactation. J Hum Lact 2009;25:359-61.

Reviews
[1] Davis MP. Fentanyl for breakthrough pain: a systematic review. Expert Rev Neurother 2011;11:1197-216.

© 2013 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden.

[2] Muijsers RB, Wagstaff AJ. Transdermal fentanyl: an updated review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in chronic cancer pain control. Drugs 2001;61:2289-307.
[8] Anderson D. A review of systemic opioids commonly used for labor pain relief. J Midwifery Womens Health 2011;56:222-39.
[19] Landau R, Kraft JC. Pharmacogenetics in obstetric anesthesia. Curr Opin Anaesthesiol 2010;23:323-9.
[18] Pandya ST. Labour analgesia: Recent advances. Indian J Anaesth 2010;54:400-8.

Fachinformationen

[3] Arzneimittelkompendium der Schweiz. http://www.compendium.ch
[4] LactMed. Drug and Lactation Database
http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT
[15] http://www.embryotox.de

© 2013 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden.