

Opioidantagonisten zur Behandlung von gastrointestinalen Motilitätsstörungen

Opioid antagonists in the treatment of gastrointestinal motility disorders

W. Meissner¹, T. Schreiber¹, W. Karzai² und M. Hartmann³

¹ Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Friedrich-Schiller-Universität Jena
(Direktor: Prof. Dr. K. Rheinhardt)

² Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Zentralklinik Bad Berka (Chefarzt: PD Dr. W. Karzei)

³ Apotheke des Universitätsklinikums, Friedrich-Schiller-Universität Jena (Leiter: Dr. M. Hartmann)

Zusammenfassung: Opioidassoziierte Motilitätsstörungen sind in der Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie sehr häufig und werden hauptsächlich durch intestinale μ -Rezeptoren vermittelt. Sie können unter anderem zu Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Subileuszuständen, verzögerter enteraler Ernährung, erhöhtem gastralem Reflux und Aspirationspneumonie führen. Durch verschiedene Strategien kann eine selektive Blockierung der gastrointestinalen Opioidwirkung ohne Beeinträchtigung der Analgesie erreicht werden.

Enteral verabreichtes Naloxon hemmt kompetitiv die intestinale Opioidwirkung und besitzt aufgrund seiner hohen hepatischen First-pass-Metabolisierung eine stark limitierte systemische Bioverfügbarkeit. Oral oder systemisch verabreichtes Methylnaltrexon als quartäre Ammoniumverbindung ist nicht liquorgängig und inhibiert somit nur die peripheren Opioidrezeptoren. Alvimopan ist ein Opioidantagonist, der die Darmwand nicht passieren und somit keine systemischen Auswirkungen entfalten kann. Beide letztgenannten Substanzen bieten daher eine hohe Sicherheit vor einer unerwünschten zentralen Rezeptorblockade; sie sind jedoch kommerziell noch nicht erhältlich.

Enterale Naloxone ist bisher vor allem bei Schmerzpatienten mit opioidassoziiierter Obstipation angewendet worden. In der Mehrzahl der Untersuchungen wurde eine Verbesserung der gastrointestinalen Motilität beobachtet. Bei Einzeldosen unterhalb von 12 mg Naloxon scheint es dabei in der Regel zu keiner systemischen Antinozizeption zu kommen. Methylnaltrexon verbessert gastrointestinale Motilitätsstörungen bei Methadon-substituierten Patienten. Im Bereich der Intensivmedizin und der Anästhesie wurde das Prinzip des selektiven enteralen Naloxons bisher in je einer doppelblinden, randomisierten Studie untersucht. Bei mit Fentanyl analgesiierten Intensivpatienten konnte eine Reduktion von gastralem Reflux und Pneumonieinzidenz gezeigt werden. Alvimopan wurde erfolgreich zur Verkürzung der postoperativen Darmatonie eingesetzt.

Zusammenfassend könnte die selektive Blockade intestinaler Opioidrezeptoren eine einfache, kosteneffektive und kausale Behandlungsmöglichkeit von

opioidinduzierten Motilitätsstörungen des Gastrointestinaltraktes darstellen. Die enterale Gabe von Naloxon ist bislang am besten untersucht und stellt derzeit die einzige verfügbare Anwendungsmöglichkeit dieser Therapieoption dar.

Summary: Opioids are commonly used during anaesthesia, as part of sedative regimes in intensive care units, and for chronic pain management. However, opioids impair gastrointestinal motility by activation of intestinal μ -receptors and may lead to nausea, vomiting, constipation, disturbed enteral feeding, increased gastric reflux, aspiration and nosocomial pneumonia. Different strategies may be used to selectively block the intestinal effects of opioids without interfering with the analgesic effects and to enhance gastrointestinal motility.

Enteral naloxone has a low systemic bioavailability and does not substantially affect systemic antinociception as long as hepatic first-pass capacity is not exceeded. Enteral or parenteral Methylnaltrexone does not cross the blood-brain barrier, and Alvimopan shows limited enteral absorption after enteral administration. Both mechanisms result in an inhibition of gastrointestinal opioid effects without impairment of antinociception. However, neither Methylnaltrexone nor Alvimopan are commercially available yet.

Most published studies reported on enteral naloxone in chronic pain patients with opioid-associated constipation. The majority of these studies observed an increase of gastrointestinal motility parameters. In these studies, single doses below 12 mg of naloxone did not appear to cause systemic side effects or to interfere with ongoing pain management. Methylnaltrexone was successfully used to reduce constipation during methadone maintenance. In the fields of anaesthesia and intensive care, respectively, the selective gastrointestinal receptor blockade by naloxone has been investigated in only one controlled, double-blind trial so far. In critically ill patients who received fentanyl for analgesia, enteral naloxone reduced gastric reflux and the incidence of pneumonia. Postoperatively, Alvimopan has been shown to improve gastrointestinal recovery.

In conclusion, selective antagonism of intestinal opioid receptors might be a cost-effective, simple – and possibly preventive – treatment of opioid-associated gastrointestinal motility disorders. To date, enteral application of naloxone is the most extensively studied strategy and currently the only available treatment option.

Schlüsselwörter: Opiode – Opioidantagonisten – Naloxon – Gastrointestinale Motilität – Obstipation

Keywords: Opioids – Opioid Antagonists – Naloxone – Gastrointestinal Motility – Constipation.

Einleitung

Opiode hemmen die Motilität des Gastrointestinal- (GI-) Traktes durch eine Verminderung der propulsiven Motorik, eine Erhöhung des segmentalen Tonus, eine verzögerte Magenentleerung sowie eine Modifikation von enteralen Resorptions- und Sekretionsvorgängen. Diese Wirkungen werden in erster Linie durch die Untergruppe der μ 2-Rezeptoren vermittelt, die sich im Plexus myentericus, in der Submucosa sowie an weiteren Orten des Gastrointestinaltraktes befinden [1 - 3]. Besonders hohe Konzentrationen von Opioidrezeptoren lassen sich im Antrum und proximalen Duodenum nachweisen, und der überwiegende Teil der motilitätshemmenden Wirkung von Opioiden scheint entgegen einer verbreiteten Annahme durch eine Hemmung der Magenentleerung, weniger durch Effekte auf den Dünn- oder Dickdarm vermittelt zu werden [4 - 6]. Die opioidinduzierten Interaktionen mit gastrointestinalen Funktionen sind komplex: Über eine verminderte Freisetzung von Acetylcholin wird die propulsive Motilität gehemmt. Antisekretorische Effekte werden vor allem indirekt über eine Freisetzung von 5-HT und Noradrenalin vermittelt [2]. Aktivierung von δ - und κ -Rezeptoren im GI-Trakt sowie die Aktivierung von zentralen Opioidrezeptoren tragen in einem geringen Ausmaß ebenfalls zu den gastrointestinalen Motilitätsstörungen bei [4, 6]. Daneben werden eine große Zahl weiterer receptorspezifischer und -unspezifischer opioidvermittelter Effekte diskutiert (s.u.).

Opiode werden therapeutisch vor allem zur chronischen Schmerztherapie, perioperativ sowie zur Analgosedierung bei Intensivpatienten eingesetzt. In allen drei Bereichen haben opioidbedingte Motilitätsstörungen erhebliche klinische Konsequenzen.

In der Tumorschmerztherapie leiden bis zu 90% aller langfristig mit Opioiden behandelten Patienten unter Obstipation [7, 8]. Diese Motilitätsstörungen sind durch eine geringe oder fehlende Toleranzentwicklung charakterisiert und wirken sich bei krebserkrankten Schmerzpatienten besonders dramatisch aus, da es sich in der Mehrzahl um ältere Menschen mit einer hohen Inzidenz an vorbestehender Obstipation und/oder zusätzlichen krankheitsbedingten Passagestörungen handelt. Dadurch wird nicht nur die Lebensqualität erheblich beeinträchtigt, sondern es kann zu Resorptions- und Ernährungsstörungen sowie zu Ileuszuständen kommen. Oft wird in dieser Patienten-

gruppe während der Opioidtherapie eine obligatorische Laxantiengabe gefordert [9].

In der perioperativen Phase, insbesondere nach großen operativen Eingriffen, kommen gastrointestinale Motilitätsstörungen, häufig vor und sind multifaktoriell bedingt. Eine wesentliche Ursache ist der Einsatz von Opioiden während der Narkose und zur postoperativen Schmerztherapie. Weitere Faktoren sind ein erhöhter Sympathikotonus, direkte chirurgische Manipulation sowie Durchblutungsstörungen des Darms. Konsequenzen solcher Motilitätsstörungen sind postoperative Übelkeit und Erbrechen, verzögerte Wiederherstellung einer normalen Magendarmpassage, verspätete Nahrungsaufnahme und unsichere Resorption oral verabreichter Medikation [10].

In der Intensivmedizin stellen gastrointestinale Motilitätsstörungen regelmäßig eine therapeutische Herausforderung dar, denn ihre Konsequenzen sind hier besonders gravierend [11]. Eine verzögerte Magenentleerung und eine verschlechterte anterograde Peristaltik können zu einem erhöhten gastroösophagealen Reflux und zur pathologischen Kolonisation des oropharyngealen Raums mit nachfolgender Mikroaspiration führen. Mikroaspirationen sind auslösende Faktoren für Pneumonien, den häufigsten nosokomialen Infektionen auf Intensivstationen [12]. Eine gestörte GI-Motilität kann die Darmentleerung verzögern und erfordert häufig pharmakologische Interventionen. Weitere Konsequenzen sind verzögerte enterale Ernährung, gastrointestinale Mukosaläsionen und Blutungen [13], pathologische Kolonisation des GI-Traktes, bakterielle Translokation [14] und verlängerte Hospitalisation. Verschiedene Studien bei Intensivpatienten konnten eine enge Beziehung zwischen dem Einsatz von Opioiden und einer verzögerten GI-Motilität nachweisen [15, 16].

Opioidantagonisten zur selektiven Blockierung vor GI-Rezeptoren

Opioidantagonisten binden kompetitiv an Opiatrezeptoren und können somit die Wirkungen und Nebenwirkungen von Opioiden aufheben. Welche Auswirkung diese Antagonisten bei opioidbehandelten Patienten entfalten, hängt von der Art der Verabreichung (oral/enteral versus systemisch) und von den pharmakokinetischen Eigenschaften der

www.orgaran.de

Schön,
dass es Heparin gibt.

Schade,
dass es nicht jeder verträgt.



Orgaran®
– das meistverwendete
Antikoagulans zur Therapie
und Prophylaxe bei HIT II
(Heparin-induzierte Thrombozytopenie)

Orgaran®-Wirkstoff: Danaparoid-Natrium. **Verschreibungspflichtig.** **Zusammensetzung:** 1 Ampulle (0,6 ml) Orgaran enthält 750 Anti-Xa-Einheiten Danaparoid-Natrium (entspricht 1.250 E/ml). **Hilfsstoffe:** Natriumsulfat, -chlorid, -wasser, HCl. **Anwendungsgebiete:** Prophylaxe und Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen bei Heparinunverträglichkeit und dringend benötigter parenteraler Antikoagulation, auch bei Patienten mit akuter bzw. anamnestischer HIT Typ II. **Gegenanzeigen:** Allergie gegen die Inhaltsstoffe; schwere hämorrhagische Diathesen (z. B. Hämophilie, ITP) bzw. schwere Leber-/Niereninsuffizienz (außer HIT-Status ohne verfügbare alternative Antikoagulation); hämorrhagische Insulte (≤ 3 Monate); schwere dekompensierte Hypertonie; aktives gastroduodenales Ulkus (außer wenn dies der Grund für die Operation ist); diabetische Retinopathie; akute bakterielle Endokarditis; Kreuzreaktivität gegen HIT-Antikörper; kürzliche (< 1 Woche) oder akute Blutung (z. B. intrakraniell, gastrointestinal, intraokulär, pulmonal); Schädigung von ZNS/Gehirn; spinale oder ophthalmologische Eingriffe. **Warnhinweise:** Keine i. m. Anwendung; Anti-Xa-Einheiten von Orgaran haben einen anderen klinischen Bezug als die von (LMW-) Heparin. Vorsicht bei Patienten mit mäßig reduzierter Leber-/Nierenfunktion mit beeinträchtigter Hämostase, GIT-Ulcera oder sonstigen Krankheiten mit erhöhter Blutungsgefahr, Einsatz bei Kindern, Asthmatikern mit Sulfitallergie (Bronchospasmen/Schock), gleichzeitiger Gabe von oralen Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmern. Nach Möglichkeit Testung auf Kreuzreaktivität mit HIT-Antikörpern durchführen; engmaschige Thrombozytenzählung vornehmen; bei kreuzreaktionsbedingter HIT Orgaran-Behandlung abbrechen und alternative Behandlung erwägen. Obwohl keine Fallberichte mit Orgaran vorliegen: sorgfältige individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung und intensivierte Überwachung bei Verwendung im Rahmen von Lumbalpunktion bzw. Spinal-/Epiduralanästhesie. **Schwangerschaft und Stillzeit:** Aufgrund noch nicht ausreichender Daten keine Empfehlung zur Anwendung während der Schwangerschaft (außer HIT-Status ohne verfügbare alternative Antikoagulation). Übertritt in die Muttermilch ist nicht bekannt. Allgemein: Keine Epiduralanästhesie während der Entbindung bei gleichzeitiger Behandlung mit Antikoagulantien. **Nebenwirkungen:** Blutungsrisiko allgemein erhöht, besonders im Operationsgebiet, an der Injektionsstelle (dort auch ggf. Schmerzen); gelegentlich Exanthem und andere lokale/generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen. In einigen Fällen Antikörper-induzierte Thrombozytopenie, allerdings nur bei vorheriger (LMW-) Heparin-Sensibilisierung. Ausführliche Hinweise siehe Fachinformation. Stand: September 1998. **CELLTECH Pharma GmbH & Co. KG, Postfach 100 764, 45007 Essen.**

Substanz (Galenik, enterale Resorbierbarkeit, First-pass-effect, Liguorgängigkeit) ab.

Die systemische Gabe eines liquorgängigen Opioidantagonisten vom Naloxontyp blockiert sowohl die zentralen als auch die peripheren Opioidrezeptoren. Dies kann zwar zu einer Normalisierung der opioidinduzierten gastrointestinalen Motilitätsstörung führen, gleichzeitig aber kommt es zu einer in der Regel unerwünschten Hemmung der Analgesie und es kann bei länger andauernder Opioidaufnahme eine Entzugssymptomatik ausgelöst werden. Enteral appliziertes Naloxon dagegen wird zu einem großen Anteil hepatisch glukuronidiert und besitzt eine sehr geringe Bioverfügbarkeit. Es ermöglicht dadurch dosisabhängig eine weitgehend selektive Blockade der gastrointestinalen Opioidwirkung [17, 18]. Die Plasma-Radioaktivität nach der oralen Gabe von markiertem Naloxon steigt zwar rasch an und erreicht ihr Maximum nach 30 Minuten, ist jedoch fast vollständig mit inaktiven Naloxon-Metaboliten assoziiert. Nach der oralen Gabe von 30 bzw. 500 mg Naloxon werden maximale Plasmaspiegel von 3,6 bzw. 7 ng/ml erreicht [19, 20]. Dagegen führt die intravenöse Gabe von 30 mg Naloxon zu initialen Naloxon-Plasmaspiegeln von ca. 500 ng/ml, die nach 70 Minuten immer noch ca. 50 ng/ml betragen [19]. Diese Untersuchungen weisen auf eine rasche Resorption des Naloxons nach oraler Gabe und eine fast vollständige Metabolisierung bereits während des ersten hepatischen Transits hin [17]. Hauptmetaboliten von Naloxon sind Naloxol sowie die Glucuronide von Naloxon und Naloxol, die allenfalls schwach antagonistisch wirksam sind. Die Plasmahalbwertszeit des Naloxons beträgt 3,8 Stunden nach oraler Gabe [19], der Kumulationsfaktor nach oraler Gabe in 2-stündigen Intervallen ist 3,0 [20]. Die enterale Gabe von Naloxon stellt daher theoretisch eine Möglichkeit dar, selektiv die gastrointestinalen Opioidrezeptoren zu blockieren, solange die Metabolisierungskapazität der Leber nicht überschritten wird.

Nalmefen ist ebenfalls ein kompetitiver Opioidantagonist und zeichnet sich nach parenteraler Gabe durch eine längere Wirkdauer als Naloxon aus [21]. Es ist fraglich, ob nach enteraler Gabe eine nennenswerte First-pass-Metabolisierung stattfindet [22].

Der kompetitive Opioidantagonist Methylnaltrexon ist ein quartäres Ammoniumderivat mit zusätzlicher Methylgruppe. Die Hydrophilie ist durch die Salzbildung erhöht, womit der Übertritt dieser Substanz in das ZNS verhindert wird [23]. Methylnaltrexon-Dosen bis 0,32 mg/kg bei gesunden Probanden waren mit keinen erkennbaren Nebenwirkungen oder laborchemischen Veränderungen verbunden. Ab einer Dosis von 0,64 mg/kg trat bei einem Teil der Probanden eine orthostatische Hypotension auf. Die Halbwertszeit von intravenös verabreichtem Methylnaltrexon beträgt etwa 120 Minuten [24]. Oral verabreichtes Methylnaltrexon führt in Dosen von bis zu 19,2 mg/kg bei Probanden zu keinen wesentlichen Nebenwirkungen [25].

Die enterale Gabe von schwer resorbierbaren Opioidantagonisten stellt eine weitere Möglichkeit dar, die enteralen Opioidrezeptoren zu hemmen, ohne eine Aufhebung der Analgesie zu verursachen. Alvimopan (ADL 8-2698) ist ein Opioidantagonist, der nach enteraler Gabe nicht aus dem GI-Trakt aufgenommen wird [26] und damit die zentral vermittelte Analgesie nicht aufhebt [27]. Bei oralen Alvimopan-Einzeldosen bis zu 18 mg wurden gastrointestinale Symptome (abdominelle Schmerzen, Flatulenz, Diarrhoe), aber keine zentralen Wirkungen beobachtet [28].

Naloxonhydrochlorid-Dihydrat wird von verschiedenen pharmazeutischen Firmen in einer Konzentration von 0,4 mg pro Milliliter mit der Zulassung "Aufhebung der atemdämpfenden Wirkung von Opioiden mit Ausnahme von Buprenorphin (postoperativ)" und "Aufhebung der Atemdepression nach Opioidvergiftung (außer mit Buprenorphin)" angeboten. Für Naloxonhydrochlorid-Dihydrat ist ferner in der 4. Ausgabe des Europäischen Arzneibuchs eine Monographie vorhanden, so dass nach entsprechender Prüfung auf Identität und Reinheit der kommerziellen Ware eine Rezeptursubstanz für die Herstellung oraler Darreichungsformen zur Anwendung am Menschen zur Verfügung steht [30]. Dagegen sind derzeit weder Methylnaltrexon noch Alvimopan in Deutschland oder im Ausland kommerziell erhältlich. Es fehlen entsprechende Monographien im Europäischen Arzneibuch.

Opioidantagonisten bei opioidbehandelten Patienten mit chronischen Schmerzen

Enterale Gabe von Naloxon

In einer doppelblind durchgeführten Studie untersuchte Sykes die Wirkung von oral verabreichtem Naloxon in Dosen von 0,1 - 2,5 mg und in zwei Fällen von 10 mg auf die Darmtätigkeit bei opioid-behandelten Tumorkranken [29]. Hier konnte keine eindeutige Wirkung des Naloxons festgestellt werden. Erst in einer zweiten, nicht mehr kontrollierten Untersuchung [29, 30] mit höheren Dosierungen (1,5 - 20 mg) gelang der Nachweis einer verbesserten GI-Motilität. Die von Sykes verwendeten Naloxonmengen orientierten sich prozentual an der vorbestehenden Morphindosierung. Die wirksame Naloxondosis betrug im Durchschnitt 3,8 mg. Entzugserscheinungen wurden in Einzelfällen nach individuellen Dosen von 7 und 20 mg beobachtet. In einer weiteren Untersuchung mit oralen Naloxondosierungen, die sich streng an der vorbestehenden Opiatherapie orientierten und zwischen 0,4 und 4 mg betrugen, konnte dagegen kein laxierender Effekt beobachtet werden [31]. Culpepper-Morgan [32] berichtete von einer verbesserten Motilität bei zwei Tumorkranken nach individuell ermittelten Dosen von 4 und 20 mg, während niedrigere Dosierungen wirkungslos blieben. Systemische Naloxonwirkungen wurden erst bei Dosierungen von 12 - 16 mg beobachtet.

tet. In einem Bericht von *Latasch* [33] hatten 12 von 15 opioidbehandelten Schmerzpatienten sofortigen Stuhlgang nach der oralen Einnahme von Naloxon in teilweise sehr hohen Dosierungen, die in mg ausgedrückt äquivalent zur Morphindosis der Patienten waren und bis zu 100 mg betrugen. Gleichzeitig wurden bei der Mehrzahl dieser Patienten eine deutliche Schmerzzunahme und in vier Fällen schwere Entzugssymptome beobachtet.

Während in diesen Berichten Naloxon nur einmalig oder kurzzeitig verabreicht wurde, untersuchte eine kürzlich publizierte Studie die Wirkung einer kontinuierlichen Naloxongabe über mehrere Tage [34]. In einem offenen, intraindividuell kontrollierten Protokoll wurden Patienten eingeschlossen, die in einem Beobachtungszeitraum von sechs Tagen an mindestens drei Tagen fehlenden Stuhlgang und/oder Laxantienbedarf hatten. Anschließend wurde Naloxon innerhalb von vier Tagen auftitriert. Beginnend mit 3 x 3 mg/d, wurde die Dosis in 3 mg-Schritten erhöht, bis entweder Stuhlgang oder Nebenwirkungen einsetzten. Anschließend wurden die Patienten unter dieser Dosis für weitere sechs Tage beobachtet. Es wurde ein Score zur Quantifizierung von Entzugssymptomen benutzt. Oral appliziertes Naloxon konnte die Stuhlfrequenz von 35% auf 60% erhöhen und die laxanzpflichtigen Tage von 100% auf 57% reduzieren. Weder die durchschnittliche Schmerzintensität noch der Opioidbedarf erhöhten sich dabei signifikant. In Einzelfällen kam es nach Einzeldosen von 3 - 12 mg zu moderaten Entzugssymptomen, die allerdings jeweils nur kurz anhielten.

Langjährige praktische Erfahrung mit der speziellen Metabolisierungscharakteristik der enteralen Gabe von Naloxon besteht in Deutschland durch die Anwendung der Kombination aus Tilidin und Naloxon. Im Vordergrund steht hier die Überlegung, bei einer oralen Überdosierung systemische Naloxonplasmaspiegel zur Antagonisierung einer Opioidintoxikation zu erhalten bzw. einen parenteralen Missbrauch zu verhindern. Im therapeutischen Bereich inhibiert die limitierte systemische Bioverfügbarkeit des oralen Naloxons die analgetische Wirkung des Tilidins jedoch nicht, und die glatte Muskulatur des GI-Traktes wird nur geringfügig beeinflusst [35].

Andere Opioidantagonisten

Orales Nalmefen-Glukuronidid löste in einer klinischen Studie an Methadon-Substituierten bei allen fünf Probanden systemische Entzugssymptome aus und scheint daher – zumindest in der verwendeten Dosis – bei einer enteralen Einnahme keine gastrointestinale Selektivität zu besitzen [36].

Die systemische Applikation des nicht liquorgängigen Methylnaltrexons ist in einigen klinischen Studien untersucht worden. *Yuan et al.* verabreichten gesunden Probanden entweder 0,5 mg/kg Morphin, 0,5 mg/kg Morphin und 0,45 mg/kg Methylnaltrexone oder Placebo parenteral. Die Studie wurde verblindet durchgeführt. Die oral-zökale Transitzeit, gemessen

mit dem Lactulose-Exhalationstest, war nur in der Morphin-, jedoch weder in der Placebo- noch in der Morphin/Methylnaltrexon-Gruppe signifikant verlängert [37]. In weiteren ähnlich aufgebauten Studien bei methadonbehandelten Substituenten verbesserten sich Stuhlgangshäufigkeit und oro-zökale Transitzeit nach der einmaligen systemischen [38] oder oralen [39] Gabe von Methylnaltrexon, ohne dass es zu Entzugssymptomen kam. Längerfristige Anwendungen oder Studien bei opioidbehandelten Schmerzpatienten mit Methylnaltrexon sind bisher jedoch nicht publiziert worden.

Opioidantagonisten in der perioperativen Phase

In einer randomisiert-doppelblinden Studie erhielten Patienten, die sich einem abdominalchirurgischen Eingriff in Vollnarkose unterzogen, entweder Placebo oder 1 mg bzw. 6 mg des intestinal schwer resorbierbaren Opioidantagonisten Alvimopan [40]. Die Substanz wurde zwei Stunden präoperativ und dann zweimal täglich bis zur Wiederaufnahme der Darmtätigkeit oral gegeben. Die postoperative Schmerztherapie wurde mit Morphin oder Meperidin durchgeführt. Patienten, die 6 mg Alvimopan bekommen hatten, wiesen eine schnellere Wiederaufnahme der Darmtätigkeit sowie eine kürzere Hospitalisationsdauer auf als Patienten der anderen beiden Gruppen (Tab. 1). Auch klagten in der 6 mg-Gruppe signifikant weniger Patienten über Übelkeit oder Erbrechen. Postoperative Schmerzen oder Analgetikaverbrauch unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen. Dies ist die bisher einzige Studie, die das Prinzip der enteralen Opioidantagonisten im perioperativen Bereich belegt.

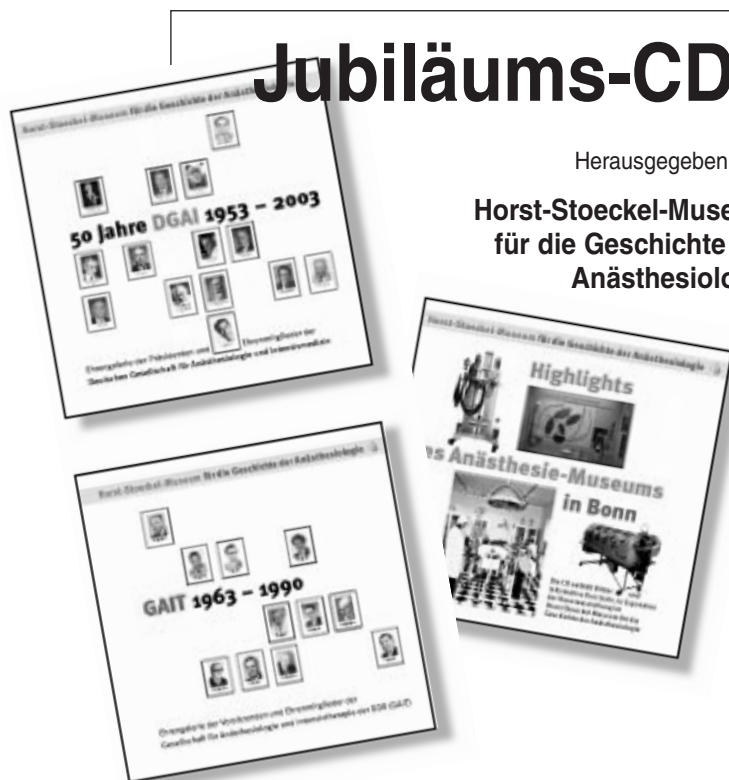
Opioidantagonisten in der Intensivmedizin

Im Rahmen der Intensivmedizin wurde der enterale Einsatz von Opioidantagonisten bisher ebenfalls erst in einer Studie untersucht [41]. Beatmungspflichtige Patienten, die eine Fentanyl-Analgesie erhielten und keine Erkrankungen, Verletzungen oder Operationen des Magendarmtraktes aufwiesen, wurden doppelblind und randomisiert entweder mit 4 x 8 mg/d Naloxon oder Placebo per Magensonde behandelt. Der Magensondenreflux sowie die Inzidenz der Pneumonie reduzierten sich in der Naloxongruppe signifikant, während der Zeitpunkt des ersten Stuhlgangs unverändert blieb (Tab. 2). Katecholamin- und Opioidbedarf unterschieden sich nicht signifikant. In der Subpopulation der mindestens drei Tage lang sedierten Patienten war die endoskopisch verifizierte Inzidenz von Ösophagitis und Gastritis in der Naloxongruppe signifikant niedriger als in der Placebogruppe.

Jubiläums-CDs

Herausgegeben vom

**Horst-Stoeckel-Museum
für die Geschichte der
Anästhesiologie**



Hiermit bestelle ich

_____ Stück Jubiläums-CD	DGAI	15,00 €
_____ Stück Jubiläums-CD	GAIT	12,00 €
_____ Stück Jubiläums-CD	Museum	18,00 €
Versandkostenanteil		2,00 €

Absender:

Name, Vorname

Straße

PLZ/Ort

Datum und Unterschrift

Bestellung an:

**Horst-Stoeckel-Museum
für die Geschichte der Anästhesiologie**
Universitätsklinikum
Sigmund-Freud-Straße 25
D-53105 Bonn
Telefon: +49 / 228 / 2 87 68 76
Telefax: +49 / 228 / 2 87 46 23
E-Mail: anaesthesia-museum@uni-bonn.de

Kabiven®


Zusammensetzung: 1000 ml der Mischung enthalten: Aktive Bestandteile: Gereinigtes Sojabohnenöl 39 g, Glucose-Monohydrat 107 g, entspricht wasserfreier Glucose 97 g, Alanin 4,7 g, Arginin 3,3 g, Asparaginsäure 0,99 g, Glutaminsäure 1,6 g, Glycin 2,3 g, Histidin 2,0 g, Isoleucin 1,6 g, Leucin 2,3 g, Lysin-Hydrochlorid 3,3 g, entspricht Lysin 2,6 g, Methionin 1,6 g, Phenylalanin 2,3 g, Prolin 2,0 g, Serin 1,3 g, Threonin 1,6 g, Tryptophan 0,56 g, Tyrosin 0,07 g, Valin 2,1 g, Calciumchlorid x 2 H₂O 0,29 g, entspricht Calciumchlorid 0,22 g, Natriumglycerophosphat (wasserfrei) 1,5 g, Magnesiumsulfat x 7 H₂O 0,97 g, entspricht Magnesiumsulfat 0,47 g, Kaliumchlorid 1,7 g, Natriumacetat x 3 H₂O 2,4 g, entspricht Natriumacetat 1,4 g. Dies entspricht: Aminosäuren 33 g, Stickstoff 5,3 g, Fett 39 g, Kohlenhydrate: Glucose 97 g; Energiegehalt: Gesamtenergie 914 kcal, davon Nichteiweißkalorien 779 kcal; Elektrolyte: Natrium 31 mmol, Kalium 23 mmol, Magnesium 4 mmol, Calcium 2 mmol, Phosphat 9,7 mmol, Sulfat 4 mmol, Chlorid 45 mmol, Acetat 38 mmol. **Sonstige Bestandteile:** Eileicithin, Glycerol, Natriumhydroxid, Essigsäure 99 %, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Parenterale Ernährung von Patienten und Kindern über 2 Jahren, wenn eine orale oder enterale Ernährung unmöglich, unzureichend oder kontraindiziert ist. **Gegenanzeigen:** Bekannte Überempfindlichkeit gegen Ei- oder Sojaprotein oder einen der anderen Bestandteile, schwere Hyperlipidämie, schwere Leberinsuffizienz, schwere Blutgerinnungsstörungen, angeborene Aminosäurenstoffwechselstörungen, schwere Niereninsuffizienz ohne Möglichkeiten zur Hämofiltration oder Dialyse, akuter Schock, Hyperglykämie, bei der mehr als 6 Einheiten Insulin pro Stunde erforderlich sind, pathologisch erhöhter Serumspiegel von einem der enthaltenen Elektrolyte, Kinder unter 2 Jahren. Allgemeine Gegenanzeigen einer Infusionstherapie sind: akutes Lungenödem, Hyperhydrationszustände, dekompensierte Herzinsuffizienz, hypotone Dehydratation, Erythrophagozytose, instabile Zustände (wie z.B. schwere Postaggressionszustände, dekompensierter Diabetes mellitus, akuter Myokardinfarkt, metabolische Azidose, schwere Sepsis und hyperosmolares Koma). **Nebenwirkungen:** Die Fettkomponente von Kabiven® kann zu einem Anstieg der Körpertemperatur führen (Häufigkeit < 3%) sowie weniger häufig zu Schüttelfrost, Frösteln, Übelkeit/Erbrechen (Häufigkeit < 1%). Außerdem wurde über einen vorübergehenden Anstieg der Leberenzyme unter intravenöser Ernährung berichtet. Wie bei allen hypertonen Infusionslösungen kann bei periphervenöser Anwendung eine Thrombophlebitis auftreten. Andere Nebenwirkungen in Verbindung mit der Infusion von Fettemulsionen sind äußerst selten (weniger als eine Nebenwirkung pro eine Million Infusionen). Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktische Reaktion, Hautausschlag, Urtikaria), Atembeschwerden (z.B. Tachypnoe) und Kreislaufeffekte (Hyper-/Hypotonie) sind ebenso beobachtet worden wie Hämolyse, Retikulozytose, Abdominalschmerzen, Kopfschmerzen, Müdigkeit und Priapismus. Fett-Übersättigungssyndrom (fat overload-syndrome): Eine beeinträchtigte Fetteliminationskapazität kann als Folge einer Überdosierung von Fett zum Übersättigungssyndrom führen. Es kann aber auch unter der empfohlenen Dosierung bei einer plötzlichen Änderung des klinischen Zustandes des Patienten auftreten, z.B. bei einer Verschlechterung der Nierenfunktion oder einer Infektion. Charakteristisch für das Übersättigungssyndrom sind Hyperlipämie, Fieber, Fettinfiltration, Hepatomegalie, Splenomegalie, Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Blutgerinnungsstörungen und Koma. Diese Symptome sind im Allgemeinen reversibel, wenn die Infusion unterbrochen wird.

Stand der Information: Oktober 2001.

Kabiven® peripher

Zusammensetzung: 1000 ml der Mischung enthalten: Arzneilich wirksame Bestandteile: Gereinigtes Sojabohnenöl 35 g, Glucose-Monohydrat 74 g, entspricht wasserfreier Glucose 67 g, Alanin 3,3 g, Arginin 2,4 g, Asparaginsäure 0,71 g, Glutaminsäure 1,2 g, Glycin 1,6 g, Histidin 1,4 g, Isoleucin 1,2 g, Leucin 1,6 g, Lysin-Hydrochlorid 2,4 g, entspricht Lysin 1,9 g, Methionin 1,2 g, Phenylalanin 1,6 g, Prolin 1,4 g, Serin 0,94 g, Threonin 1,2 g, Tryptophan 0,4 g, Tyrosin 0,05 g, Valin 1,5 g, Calciumchlorid x 2 H₂O 0,20 g, entspricht Calciumchlorid 0,15 g, Glycerol-1 (2)-Dihydrogenphosphat-Gemisch der Dinatriumsalze, (wasserfrei) 1,0 g, Magnesiumsulfat x 7 H₂O 0,68 g entspricht, Magnesiumsulfat 0,33 g, Kaliumchlorid 1,2 g, Natriumacetat x 3 H₂O 1,7 g, entspricht Natriumacetat 1,0 g. Dies entspricht: Aminosäuren 24 g/Stickstoff 3,8 g, Fett 35 g, Kohlenhydrate: Glucose 67 g; Energiegehalt: Gesamtenergie ca. 720 kcal, davon Nichteiweißkalorien ca. 620 kcal; Elektrolyte: Natrium 22 mmol, Kalium 17 mmol, Magnesium 2,8 mmol, Calcium 1,4 mmol, Phosphat 7,5 mmol, Sulfat 2,8 mmol, Chlorid 32 mmol, Acetat 27 mmol; Osmolalität ca. 830 mosm/kg Wasser, Osmolarität ca. 750 mosm/l, pH-Wert ca. 5,6. **Sonstige Bestandteile:** Eileicithin, Glycerol, Natriumhydroxid, Essigsäure 99 %, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Parenterale Ernährung von Patienten und Kindern über 2 Jahren, wenn eine orale oder enterale Ernährung unmöglich, unzureichend oder kontraindiziert ist. **Gegenanzeigen:** Bekannte Überempfindlichkeit gegen Ei- oder Sojaprotein oder einen der sonstigen Bestandteile, schwere Hyperlipidämie, schwere Leberinsuffizienz, schwere Blutgerinnungsstörungen, angeborene Aminosäurenstoffwechselstörungen, schwere Niereninsuffizienz ohne Möglichkeiten zur Hämofiltration oder Dialyse, akuter Schock, Hyperglykämie, bei der mehr als 6 Einheiten Insulin pro Stunde erforderlich sind, pathologisch erhöhter Serumspiegel von einem der enthaltenen Elektrolyte, Kinder unter 2 Jahren. Allgemeine Gegenanzeigen einer Infusionstherapie sind: akutes Lungenödem, Hyperhydrationszustände, dekompensierte Herzinsuffizienz, hypotone Dehydratation, Erythrophagozytose, instabile Zustände (wie z.B. schwere Postaggressionszustände, dekompensierter Diabetes mellitus, akuter Myokardinfarkt, metabolische Azidose, schwere Sepsis und hyperosmolares Koma). **Nebenwirkungen:** Die Infusion von Kabiven® peripher kann zu einem Anstieg der Körpertemperatur führen (Häufigkeit < 3%) sowie weniger häufig zu Schüttelfrost, Frösteln, Übelkeit/Erbrechen (Häufigkeit < 1%). Außerdem wurde über einen vorübergehenden Anstieg der Leberenzyme unter intravenöser Ernährung berichtet. Wie bei allen hyperosmolaren Lösungen zur Infusion können bei deren periphervenöser Verabreichung Thrombophlebiten auftreten. Andere Nebenwirkungen in Verbindung mit den in Kabiven® peripher enthaltenen Komponenten sind äußerst selten. Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktische Reaktion, Hautausschlag, Urtikaria), Atembeschwerden (z.B. Tachypnoe) und Hyper-/Hypotonie wurden beschrieben. Über Hämolyse, Retikulozytose, Abdominalschmerzen, Kopfschmerzen, Erbrechen, Müdigkeit und Priapismus wurde berichtet. Fett-Übersättigungssyndrom (fat overload-syndrome): Eine beeinträchtigte Fetteliminationskapazität kann zum Fett-Übersättigungssyndrom führen. Dies kann infolge einer Überdosierung auftreten, aber auch unter der empfohlenen Dosierung bei einer plötzlichen Änderung des klinischen Zustandes des Patienten, der eine Verschlechterung der Nieren- oder der Leberfunktion zur Folge hat.

Stand der Information: Oktober 2001.



*Irgendwann mal war Ernährung
das Einfachste der Welt.*

Zeit, dass wir dahin zurückkehren.

Kabiven® und Kabiven® peripher 3-Kammerbeutel.

Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Parenterale Ernährung, D-61346 Bad Homburg v. d. H.
Tel.: 0 61 72/686-0, Fax: 0 61 72/686-81 60, E-Mail: communication@fresenius-kabi.com



**Fresenius
Kabi**
Caring for Life

Tabelle 1: Outcome-Parameter bei abdominalchirurgischen Patienten nach balancierter Anästhesie unter der Behandlung mit Placebo, 1 mg und 6 mg Alvimopan. Die Werte sind als Median und Quartile angegeben (aus [40]).

	Placebo (n = 26)	1 mg Alvimopan (n = 26)	6 mg Alvimopan (n = 26)	
Zeit bis zum ersten Stuhlgang (h)	111 (70 - 171)	80 (67 - 111)	70 (50 - 83)	p = 0.03
Zeit bis zur ersten Nahrungsaufnahme (h)	92 (69 - 112)	69 (64 - 93)	59 (52 - 68)	p < 0.001
Zeit bis zur Erfüllung von Verlegungskriterien (h)	91 (70 - 112)	74 (67 - 94)	68 (65 - 68)	p = 0.03

Diskussion

Die Anwendung von enteralen, nicht liquorgängigen oder nicht resorbierbaren Opioidantagonisten stellt einen neuen Ansatz zur selektiven Behandlung einer opioidassoziierten Motilitätsstörung des GI-Traktes dar. Studien bei Schmerzpatienten, Intensivpatienten und Patienten in der perioperativen Phase deuten an, dass diese Mittel möglicherweise in der Lage sind, wesentliche Nebenwirkungen der Opioide zu vermindern, Komplikationen zu verhindern und eventuell die Hospitalisationsdauer zu verringern. Von den theoretisch einsetzbaren Pharmaka steht zur Zeit lediglich Naloxon kommerziell zur Verfügung. Die Diskussion wird sich deshalb auf diese Substanz fokussieren.

Die erwähnten Studien bei Schmerzpatienten deuten an, dass die enterale Gabe von Naloxon eine einfache und kausale Möglichkeit zur Prophylaxe einer opioid-induzierten Störung der gastrointestinalen Motilität darstellen könnte. Die widersprüchlichen Ergebnisse der älteren Studien sind wahrscheinlich dadurch erklärbar, dass sehr unterschiedliche Naloxondosierungen (0,4 - >100 mg) verwendet, keine definierten Obstipationskriterien benutzt und die Patienten nur kurzzeitig beobachtet wurden. Aufgrund der geringen Patientenzahl war in keiner dieser Studien eine statistische Auswertung möglich [29 - 33]. Auch Dosisintervalle und -berechnungen variierten in den Studien erheblich. Meist wurde der Opioidantagonist nur einmalig gegeben. Unterhalb einer Einzeldosis von 2 - 4 mg scheint orales Naloxon keine Wirkung zu zeigen.

In einer Reihe von Studien wurde die Naloxondosis über einen bestimmten prozentualen Anteil der eingenommenen Opioiddosis berechnet. Dieses Vorgehen basiert auf der Annahme, dass sich die zur Antagonisierung eines Opioids notwendige Dosis des Antagonisten proportional zur Dosis des Agonisten verhält. Während die klinische Erfahrung nach Kurzzeitanwendung von Opioiden, z.B. im Rahmen von Anästhesien, dieses Konzept zu bestätigen scheint, gibt es Hinweise auf eine veränderte Dosisbeziehung bei der Langzeitanwendung von Opioiden [42]. Auch die heutigen Konzepte einer Toleranzentwicklung bei länger andauernder Opioidbehandlung, die u.a. NMDA-Rezeptoraktivierungen, Veränderungen des Opioidrezeptors (Phosphorylierung, Internalisierung, Entkoppelung) und/oder die Sekretion von exzitatorischen Neurotransmittern diskutieren [43, 44], lassen eine mit der Opioiddosis nicht linear korrelierende Naloxondosierung sinnvoll erscheinen. Diese Überlegungen werden von eigenen Beobachtungen bei chronischen Schmerzpatienten gestützt, die keinerlei Zusammenhang zwischen der vorbestehenden Morphindosis und der Naloxondosis, die zur Obstipationsbehandlung notwendig war, erkennen lassen [34] (Abb. 1). Eine prozentuale Berechnung der Naloxondosierung scheint daher zumindest bei längerer Opioidanwendung bzw. höheren Opioiddosierungen problematisch. Sie birgt das Risiko, bei Anwendung fixer Prozentwerte (z.B. 20%) einen Teil der Patienten zu überdosieren, während ein anderer Teil erfolglos behandelt wird [29].

Tabelle 2: Outcome-Parameter bei Fentanyl-analgesierten Intensivpatienten unter der Behandlung mit 4 x 8 mg Naloxon/d bzw. Placebo per Magensonde. Die Werte sind als Median und Quartile bzw. Häufigkeit angegeben (aus [41]).

	Naloxon (n = 38)	Placebo (n = 43)	
Beatmungsdauer (d)	11.5 (7 - 20.5)	13 (10 - 20)	p = 0.35
Liegedauer Intensivstation (d)	17.5 (11 - 26)	19 (13.5 - 24)	p = 0.61
Gabe von Propulsiva (pro d)	0 (0 - 0.5)	0.2 (0 - 0.8)	p = 0.23
Magensondenreflux (Median der Tage 0 - 6 (ml))	54 (0 - 162)	129 (48 - 245)	p = 0.03
Pneumonie	13 of 38 (34%)	24 of 43 (56%)	p = 0.04
Zeit bis zum ersten Stuhlgang (h)	72 (62 - 84)	73 (50 - 81)	p = 0.37

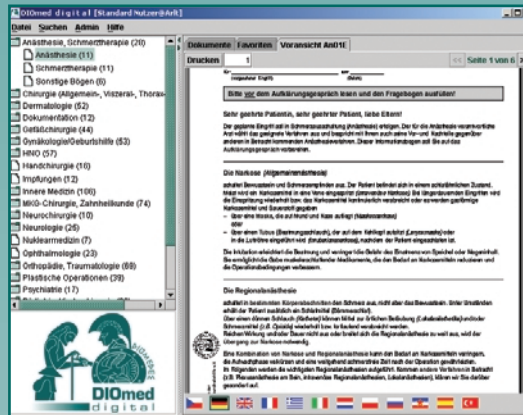


DIOMed Aufklärungssystem

Herausgeber: Prof. W. Weißbauer und Prof. K. Ulsenheimer

Digital jetzt noch preisgünstiger!

Empfohlen vom
Berufsverband Deutscher
Anästhesisten BDA
und der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie
und Intensivmedizin DGAI



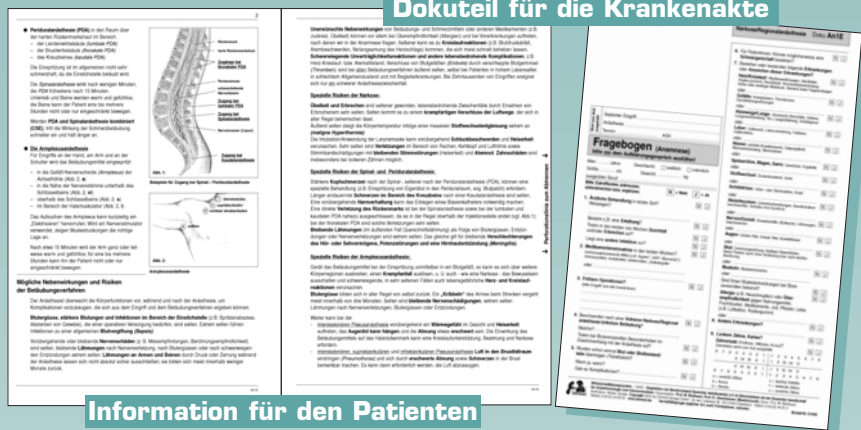
Ab sofort neue Preise:

- Installations-CD nur noch 20,00 € Schutzgebühr
- Alle Programm-Updates und Online-Aktualisierungen kostenlos
- Stückpreis pro ausgedrucktem Bogen nur noch 0,15 €

Das DIOMed-Trennsystem:

- abtrennbarer **Informationsteil** für den Patienten, enthält die Aufklärung sowie Verhaltenshinweise zur Patientensicherheit
- **Dokumentationsteil** für die Krankenakte mit Anamnese, Vermerken zum Aufklärungsgespräch und Einwilligungserklärung

Dokuteil für die Krankenakte



Information für den Patienten

Ihre Vorteile durch DIOMed digital

- immer alle Bögen in der aktuellen Version im Haus
- keine Lizenz- oder Pauschalkosten
- nachträgliche Bezahlung nach tatsächlichem Verbrauch
- Sie beziehen wie bisher die gängigsten Bögen als preiswerte Prints, die „Exoten“ drucken Sie im eigenen Hause
- oder Sie drucken alle Bögen nach Bedarf im eigenen Hause aus und vermeiden so Lagerhaltung

Ausführliche Informationen finden Sie unter www.diomed.de

Ja, ich will DIOMed kennen lernen. Bitte senden Sie mir kostenlos und unverbindlich:

☐ Musterbögen
Anästhesie-Aufklärung

☐ Musterbögen

☐ Demo-CD
DIOMed digital

per Fax an:

0 95 22 / 94 35 35

oder ausschneiden und senden an:

DIOMed Verlags GmbH

An der Lohwiese 38

97500 Ebelsbach
Deutschland

Krankenhaus / Praxis

Abteilung

Ansprechpartner

Straße / Postfach

PLZ / Ort

Tel. für Rückfragen



Das neue Fachbuch aus dem DIOMed Verlag!

Michael Kugler:

Theorie & Praxis

Kurzlehrbuch - auch zur Vorbereitung auf die Prüfung "Spezielle Schmerztherapie" - mit praxisrelevanten Therapieanweisungen:

- Physiologie und Pathophysiologie des Schmerzes
- Allgemeine (Wirkmechanismus, Indikationen etc.) und spezielle Pharmakologie der Analgetika, Koanalgetika und Adjuvantien mit Dosierungsanleitung
- Spezielle Therapieverfahren in der Schmerztherapie mit Indikationsbereichen
- Pathophysiologie, Symptomatik, Diagnostik, Differentialdiagnostik relevanter Schmerzsyndrome mit konkreten und bewährten Therapieanweisungen
- Postoperative Schmerztherapiekonzepte
- Pharmakotherapie von Kindern und Schwangeren mit konkreten Therapieanweisungen
- Therapie von Krebserkrankungen (Tumorschmerztherapie, Prinzipien der Chemo- und Strahlentherapie, Therapie von Nebenwirkungen etc.)
- Sämtliche peripheren und zentralen Nervenblockaden
- Tabellenanhang mit z.B. Analgetikadosierungen, Opioidumrechnungstabelle, allgemeiner medikamentöser Stufentherapieplan, Auflistung der Pharmakotherapie spezieller Schmerzsyndrome etc.
- Anhang mit Anamnese-, Untersuchungs-, Verlaufs- und Aufklärungsbögen, Patienteninformationsbögen



Bestellung

Ja, ich bestelle: ☐ Expl. M. Kugler / Schmerztherapie, je 70,- € zzgl. Versandkosten*

per Fax an:

0 95 22 / 94 35 35

oder ausschneiden und senden an:

DIOMed Verlags GmbH

An der Lohwiese 38

97500 Ebelsbach
Deutschland

Name, Vorname

Zusatz

Straße / Postfach

PLZ / Ort:

Tel. für Rückfragen

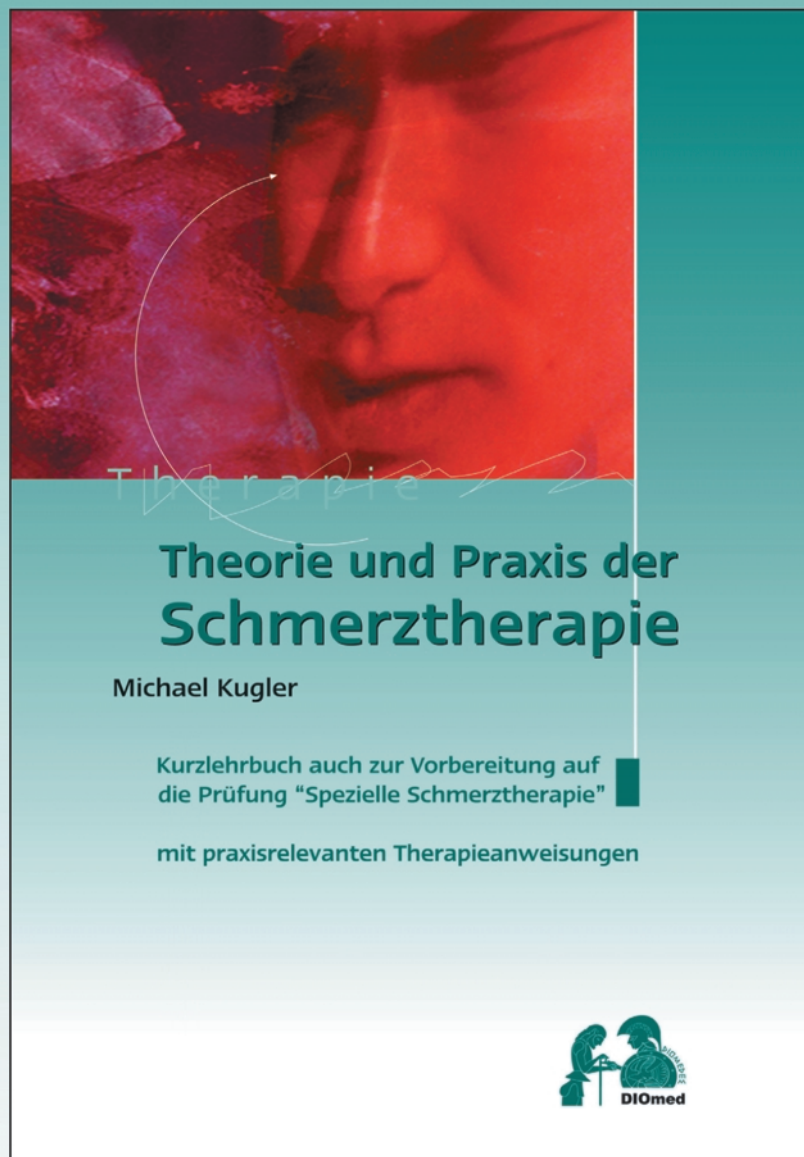
Datum / Unterschrift

* Bruttopreis inkl. der gesetzl. MwSt. | Versandkosten: 3,50 €; ab 2 Expl. frei

NEU
Jetzt direkt beim
Verlag bestellen!

der Schmerztherapie

**kompetent
umfassend
praxisnah**



Dr. med. Michael Kugler
Oberarzt der Abteilung
für Anästhesiologie,
operative Intensivmedizin
und interdisziplinäre
Schmerztherapie und Leiter
der Schmerztherapie am
Klinikum Ludwigsburg

ISBN 3-9808331-7-8
Hardcover/ca. 340 S.

Preis: 70,- €

Achtung Autoren!

Der DIOMed Verlag sucht weitere kompetente Partner für Veröffentlichungen in seinem neuen Programm. Nehmen Sie Kontakt auf: info@diomed.de.





Aktuelles Wissen für Anästhesisten

Die Publikationen zum Deutschen Anästhesiecongress 2003

Ordern Sie Ihr Exemplar direkt beim Verlag!

Deutscher Anästhesiecongress Abstractband

Tradition und Innovation
50 Jahre DGAI
Internationales Congress Center München
9. - 12. 04. 2003
Inklusive CD-Rom

ISBN 3-9808331-3-5
Preis: 16,- €*
Für BDA/DGAI-Mitglieder Preis: 10,- €*



Refresher Course Aktuelles Wissen für Anästhesisten

Herausgegeben von der Deutschen Akademie für
Anästhesiologische Fortbildung, Nr. 29/April 2003
Nürnberg

ISBN 3-9808331-2-7
Preis: 25,- €*



Ja, ich bestelle:

- ☐ Expl. Abstractband DAC 2003, je 16,- € zzgl. Versandkosten*
- ☐ (Expl. Abstractband DAC 2002, je 16,- € zzgl. Versandkosten*)
- ☐ Expl. Refresher Course Nr. 29, je 25,- € zzgl. Versandkosten*
- ☐ (Expl. Refresher Course Nr. 28 (2002), je 25,- € zzgl. Versandkosten*)

Bestellung

per Fax an:

0 95 22 / 94 35 35

oder ausschneiden und senden an:

DIOmed Verlags GmbH

An der Lohwiese 38

97500 Ebelsbach
Deutschland

Name, Vorname

Zusatz

Straße / Postfach

PLZ / Ort:

Mitgliedsnr. DGAI/BDA

Tel. für Rückfragen

Datum / Unterschrift

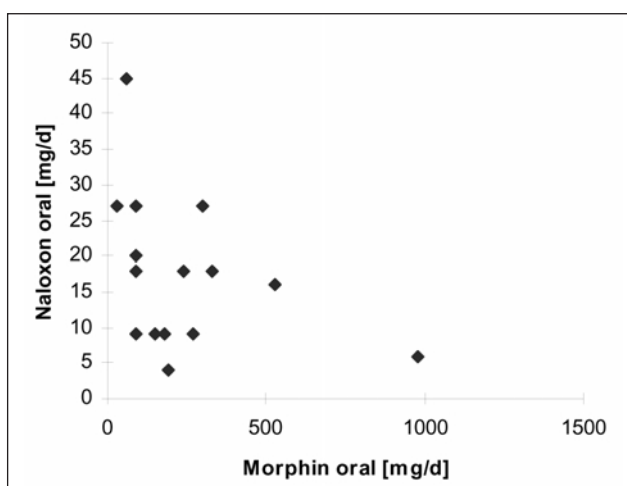


Abbildung 1: Verhältnis zwischen der täglichen Morphindosis und der zur Normalisierung der Stuhlfrequenz notwendigen oralen Naloxondosis bei chronischen Schmerzpatienten [34].

Die präsystemische Metabolisierung enteral gegebenen Naloxons verhindert in der Regel eine systemische antinozizeptive Wirkung, solange die Metabolisierungskapazität der Leber nicht überschritten wird. Die Kombination aus Tilidin und Naloxon, bei deren therapeutischem Gebrauch 4 - 8 mg Naloxon pro Einzeldosis oral zugeführt werden, wird seit vielen Jahren verwendet, ohne dass nennenswerte systemische Nebenwirkungen des Naloxons berichtet wurden. In den meisten Studien wurden zentrale antinozizeptive Wirkungen oder Entzugssymptome nur bei Einzeldosierungen oberhalb von 12 - 16 mg [32, 45] beobachtet. Dennoch sind in Einzelfällen auch bei Dosierungen unterhalb von 10 mg Entzugssymptome beobachtet worden [29, 34]. Interessanterweise berichten Patienten mit Verdacht auf eine systemische Naloxonwirkung eher selten über eine generalisierte Schmerzzunahme, selbst wenn andere Entzugssymptome bereits deutlich vorhanden sind [34]. Möglicherweise existieren unterschiedliche Dosis-Wirkungsbeziehungen für unterschiedliche Effekte von chronischer Opioidapplikation bzw. ihrer Antagonisierung [48]. Andererseits wurden auch extrem hohe Naloxonmengen von opioidtherapierten Patienten toleriert, ohne dass systemische antinozizeptive Wirkungen oder Entzugerscheinungen beobachtet worden wären [29]. Dies deutet auf eine hohe inter- oder sogar intra-individuelle Pharmakokinetik des enteralen Naloxons hin. Ursachen dieser Unterschiede sind kaum untersucht und weitgehend spekulativ. Die Bestimmung von Naloxon-Serumkonzentrationen im Nanogramm-Bereich, die zur detaillierten Berechnung der Pharmakokinetik nach enteraler Gabe notwendig wäre und möglicherweise helfen könnte, einen für eine systemische Wirkung "kritischen" Dosisbereich zu identifizieren, ist bisher nur unter großem Aufwand möglich [19].

Die klinische Beobachtung von nur kurzzeitig anhaltenden Bauchkrämpfen nach oraler Naloxongabe [34]

spricht dafür, dass die enteralen Opioidrezeptoren – ähnlich wie bei systemischer Applikation – nach einer Einmalgabe nur kurzzeitig besetzt bleiben. Um eine kontinuierliche Wirkung zu erzielen und gleichzeitig die hepatische Metabolisierungskapazität nicht zu überfordern, könnte eine wiederholte Gabe von niedrigen Einzeldosen sinnvoll sein. Auch eine retardierte Galenik von Naloxon oder die Anwendung des länger wirksamen Naltrexons könnte geeignet sein, dieses Ziel zu realisieren. Gleichzeitig wären damit möglicherweise auch distale Abschnitte des GI-Traktes erreichbar. In einer Studie an Probanden konnte retardiertes Naloxon die ororektale Transitzeit nach Codeingabe signifikant verkürzen [46]. In einer tierexperimentellen Studie führte eine retardierte Naloxon-galenik zu einer Aufhebung einer morphininduzierten Obstipation [47], verminderte aber gleichzeitig die analgetische Wirkung des Morphins. Die Autoren erklären das damit, dass ein Teil des retardierten Naloxons möglicherweise in rektalen Darmabschnitten resorbiert wurde, deren venöser Abfluss nicht mehr über die Pfortader erfolgt und dadurch nicht der hepatischen Metabolisierung unterliegt. In einem Kombinationspräparat aus Tilidin und Naloxon wird seit mehreren Jahren retardiertes Naloxon verwendet. Weitere Kombinationspräparate mit einem retardierten Naloxonanteil befinden sich in der klinischen Prüfung. Als Monosubstanz ist retardiertes Naloxon bislang jedoch nicht kommerziell erhältlich.

Zusammenfassend kann eine systemische Wirkung enteral gegebener Opioidantagonisten vom Naloxontyp nicht ausgeschlossen werden. Eine solche Wirkung ist jedoch bei der Verwendung niedriger Dosen unterhalb von 12 mg sehr selten und nur kurz anhaltend. Nach der Einnahme von oralem Naloxon kurzzeitig auftretende krampfartige Bauchschmerzen sind vermutlich kein Zeichen einer systemischen Antinozizeption, sondern Symptome der erwünschten, wenn auch bisweilen unangenehmen gesteigerten Motilität des GI-Traktes.

Der quarternäre Ammoniumantagonist Methylnaltrexon zeichnet sich durch eine offensichtlich völlig fehlende zentrale Wirkung aus. Damit wird die Gefahr einer antinozizeptiven oder entzugsauslösenden Wirkung minimiert und eine hochselektive Antagonisierung peripherer Opioidrezeptoren auch bei parenteraler Anwendung möglich, wie erste klinische Studien an Methadon-Substituenten zeigen [38]. Ein theoretischer Nachteil dieser Substanz besteht darin, dass systemische Plasmakonzentrationen von Methylnaltrexon zwar keine zentral vermittelte Analgesie aufheben, jedoch die im Rahmen von Entzündungsvorgängen exprimierten peripheren Opioidrezeptoren blockieren und damit eine potentielle peripher vermittelte Opioidanalgesie vermindern könnten [49]. Auch der nicht resorbierbare Opioidantagonist Alvimopan verhindert nach den bisherigen Erkenntnissen eine unerwünschte zentrale antinozizeptive Wirkung. Unklar ist, inwieweit er auch Opioidrezeptoren des GI-Traktes erreicht, die nicht an der Oberfläche der

Mukosa liegen. Es wäre interessant, seine Wirkung mit derjenigen von Methylnaltrexon und enteral appliziertem Naloxon zu vergleichen.

Während die meisten Studien zur enteralen Applikation von Opioidantagonisten bei Patienten mit einer opioidassozierten Obstipation durchgeführt wurden, existieren nur jeweils eine Studie zum Einsatz im Bereich der Anästhesie [40] und der Intensivmedizin [41]. Beide Studien hatten jedoch ein doppelblindes Versuchsdesign. Es konnte eine Veränderung nicht nur von Surrogatparametern, sondern von klinisch und ökonomisch relevanten Endpunkten wie Hospitalisation und Pneumonieinzidenz gezeigt werden.

In der Untersuchung zum perioperativen Einsatz von Opioidantagonisten kam die nicht resorbierbare Substanz Alvimopan zum Einsatz. Bei Eingriffen mit einer hohen intra- und postoperativen Opioiddosis konnten eine Verbesserung gastrointestinaler Motilitätsparameter und eine verkürzte Intermediate-Care-Liegedauer gezeigt werden. Eine postoperative Darmatonie kann bei größeren intra- und extraabdominellen Eingriffen ein relevantes Problem darstellen. Hier könnte die wenig aufwendige Gabe eines Opioidantagonisten eine Alternative zur kontinuierlichen Epiduralanästhesie darstellen.

Im Gegensatz zu den meisten anderen Publikationen ist in der Studie zum enteralen Naloxoneinsatz bei Intensivpatienten nicht nur die Motilität der distalen Darmabschnitte, sondern auch die des proximalen Magendarmtrakts untersucht worden. Der kausale Zusammenhang zwischen einer verbesserten antrograden Magenentleerung, einem dadurch vermindernden gastralen Reflux, einer reduzierten pharyngealen Kolonisation und Mikroaspiration und schließlich einer Reduktion der Pneumonieinzidenz kann nur vermutet werden, da in dieser Studie die Motilität nicht direkt gemessen wurde. Für diese Annahme sprechen jedoch eine Reihe von Untersuchungen, die eine hohe Anzahl von Opioidrezeptoren im Magen-antrum und eine durch Opiode verlangsamte Magenentleerung zeigen [5, 6].

Die klinische Relevanz dieses Ansatzes bei Intensivpatienten wird möglicherweise noch dadurch erhöht, dass in der Studie auch eine tendenziell höhere enterale Ernährungstoleranz sowie in einer Subpopulation eine geringere Inzidenz von Gastritis und Ösophagitis beobachtet wurde. Da Opiode zumindest mittelfristig als eine Komponente der Analgosedierung in der Intensivmedizin nicht ersetzbar erscheinen, sollte versucht werden, diese Ergebnisse zu replizieren.

Weitere Wirkmechanismen von Opioidantagonisten

Der wahrscheinlichste Wirkmechanismus enteraler Opioidantagonisten ist die Besetzung der gastrointestinalen Opioidrezeptoren, wodurch exogene Ago-

nisten ihre motilitätshemmende Wirkung nicht entfalten können. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass – zumindest partiell – auch andere Effekte eine Rolle spielen.

Wahrscheinlich tragen auch endogene Opiode zur Motilitätshemmung bei und können durch enterale Opioidantagonisten verdrängt werden. Dies wird durch die Beobachtung belegt, dass orales Naloxon auch bei Patienten mit einem Reizdarmsyndrom [50] oder einer chronischen Obstipation [51] zu einer Besserung ihrer Symptome führen kann, obwohl sie nie mit Opioiden behandelt wurden. In einer weiteren Studie konnte diese Beobachtung jedoch nicht repliziert werden [52]. Möglicherweise liegt nur bei einigen Patienten ein erhöhter endogener Opioidlevel und/oder eine veränderte Reaktion der gastrointestinalen Rezeptoren vor.

Ferner werden eine Reihe rezeptorunabhängiger Mechanismen vermutet. Es gibt einige Hinweise auf positive hämodynamische Effekte von systemisch verabreichtem Naloxon im Schock [53, 54]. Es wird diskutiert, dass Naloxon die Ansprechbarkeit des adrenergen Systems wieder herstellen und/oder die kardiale Kontraktilität verbessern kann und zu einer Membranstabilisierung und einer Verhinderung der Thrombozytenaggregation führen könnte. Schließlich gibt es Berichte über eine Verbesserung der Splanchnikusperfusion unter einer Naloxoninfusion, die unabhängig von einer α -adrenergen Stimulation sein soll [55, 56]. Eine kürzlich publizierte Studie untersuchte die Beobachtung näher, dass nach der systemischen Gabe von Naloxon gastrointestinale Gefäße besser sichtbar werden [57]. In einem Tiermodell konnte gezeigt werden, dass der intestinale Blutfluss durch Opioidantagonisten erhöht werden kann, dieser Effekt jedoch nur durch liquorgängige Opioidantagonisten wie Naloxon hervorgerufen werden kann. Nicht liquorgängige Opioidantagonisten blieben wirkungslos und belegen eine Beteiligung des zentralen Nervensystems an der Regulation der gastrointestinalen Durchblutung [56]. Diese Beobachtungen zeigen, dass das opioiderge System nicht nur die Motorik der Gastrointestinaltraktes moduliert, sondern sehr komplexe Einflüsse auf die intestinale Funktion hat.

Konventionelle Verfahren zur Normalisierung der Darmmotilität

Die fast unüberschaubare Vielzahl von Interventionen, die eingesetzt werden, um eine opioidbedingt gestörte gastrointestinale Motilität wieder herzustellen, spiegelt bis zu einem gewissen Grad die therapeutische Hilflosigkeit der propulsiven Interventionen wider. Zahlreiche Verfahren haben teilweise erhebliche unerwünschte Wirkungen, es existieren kein "Goldstandard" zur Behandlung der opioidassozierten GI-Motilitätsstörung und so gut wie keine vergleichenden kontrollierten Studien zu Verträglichkeit, Sicherheit und Wirksamkeit [11, 58].

Innerhalb der Gruppe der Laxantien werden vor allem Gleitmittel, Quellmittel und osmotisch wirksame Substanzen verwendet. Angesichts des gastrointestinalen Wirkmechanismus der Opioide ist jedoch jede Intervention, die eine Stuhlentleerung über eine intraluminale Volumenerhöhung und reflektorische Auslösung von Peristaltik erzielen soll, relativ kontraindiziert, da dieser Reflex durch Opioide inhibiert sein kann [59]. Darüber hinaus können diese Substanzen zu Elektrolytverschiebungen, Schädigungen der Schleimhaut sowie chronischer Obstipation führen. Metoclopramid erhöht als Agonist am 5-HT₄- und als Antagonist am Dopaminrezeptor vor allem die Magenentleerung [60]. Sein Einsatz wird durch extrapyramidale Symptome und fehlende Wirkung auf das Colon limitiert. Procholinergika wie Neostigmin und Ceruletid können zu Bradykardien und Hypotension führen. Cisaprid wurde wegen schwerwiegender Herzrhythmusstörungen vom Markt genommen. Erythromycin erhöht die antralen Kontraktionen durch eine Stimulation der duodenalen Motilin-Rezeptoren und beschleunigt dadurch die Magenentleerung. Liegt kein Motilinmangel vor, ist Erythromycin wahrscheinlich wirkungslos. Mögliche unerwünschte Wirkungen sind antibiotische Effekte, Arrhythmien und eine verlängerte duodeno-zökele Transitzeit bei höheren Dosierungen [61]. Weitere eingesetzte Maßnahmen sind u.a. die Gabe von Ballaststoffen, Einläufen und Sympathikusblockaden. Eine Verbesserung klinisch relevanter Outcomefaktoren konnte für keine der erwähnten Substanzen nachgewiesen werden [58].

Zusammenfassend könnte die enterale Gabe von Opioidantagonisten eine einfache, verträgliche und weitgehend kausale Behandlungsmöglichkeit von opioidinduzierten Motilitätsstörungen des GI-Traktes darstellen. In weiteren Studien müssen jedoch Fragen der Pharmakokinetik sowie Dosisoptimierung untersucht werden.

Literatur

- Pasternak GW: Pharmacological mechanisms of opioid analgesics. *Clin Neuropharmacol* 1993, 16:1-18
- De Luca A, Coupar IM: Insights into opioid action in the intestinal tract. *Pharmacol Ther* 1996, 69:103-15
- Manara L, Bianchi G, Ferretti P et al.: Inhibition of gastrointestinal transit by morphine in rats results primarily from direct drug action on gut opioid sites. *J Pharmacol Exp Ther* 1986, 237:945-9
- Manara L, Bianchetti A: The central and peripheral influences of opioids on gastrointestinal propulsion. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1985, 25:249-73
- Mittal RK, Frank EB, Lange RC et al.: Effects of morphine and naloxone on esophageal motility and gastric emptying in man. *Dig Dis Sci* 1986, 31:936-42
- Murphy DB, Sutton JA, Prescott LF et al.: Opioid-induced delay in gastric emptying: a peripheral mechanism in humans. *Anesthesiology* 1997, 87:765-70
- Mancini I, Bruera E: Constipation in advanced cancer patients. *Support Care Cancer* 1998, 6:356-64
- Sykes NP: The relationship between opioid use and laxative use in terminally ill cancer patients. *Palliat Med* 1998, 12:375-82
- Deutsche Krebsgesellschaft: Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien. 3. Auflage; 2002
- Kehlet H, Holte K: Review of postoperative ileus. *Am J Surg* 2001, 182:3S-10S
- Herbert MK: Die Magen-Darm-Atonie beim Intensivpatienten. Mechanismen, Ursachen, Therapie. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2001, 36:337-58
- Inglis TJ, Sherratt MJ, Sproat LJ et al.: Gastroduodenal dysfunction and bacterial colonisation of the ventilated lung. *Lancet* 1993, 341:911-3
- Wilmer A, Tack J, Frans E et al.: Duodenogastroesophageal reflux and esophageal mucosal injury in mechanically ventilated patients. *Gastroenterology* 1999, 116:1293-9
- Kueppers PM, Miller TA, Chen CY et al.: Effect of total parenteral nutrition plus morphine on bacterial translocation in rats. *Ann Surg* 1993, 217:286-92
- Berger MM, Berger-Gryllaki M, Wiesel PH et al.: Intestinal absorption in patients after cardiac surgery. *Crit Care Med* 2000, 28:2217-23
- Heyland DK, Tougas G, King D et al.: Impaired gastric emptying in mechanically ventilated, critically ill patients. *Intensive Care Med* 1996, 22:1339-44
- Fishman J, Roffwarg H, Hellman L: Disposition of naloxone-7,8,3H in normal and narcotic-dependent men. *J Pharmacol Exp Ther* 1973, 187:575-80
- Handal KA, Schauben JL, Salamone FR: Naloxone. *Ann Emerg Med* 1983, 12:438-45
- Albeck H, Woodfield S, Kreek MJ: Quantitative and pharmacokinetic analysis of naloxone in plasma using high-performance liquid chromatography with electrochemical detection and solid-phase extraction. *J Chromatogr* 1989, 488:435-45
- Vollmer KO: Pharmakokinetische Aspekte des Valoron-N-Prinzips. *Fortschr Med* 1988, 106:593-6
- Gal TJ, DiFazio CA: Prolonged antagonism of opioid action with intravenous nalmefene in man. *Anesthesiology* 1986, 64:175-80
- Jones HE, Johnson RE, Fudala PJ et al.: Nalmefene: blockade of intravenous morphine challenge effects in opioid abusing humans. *Drug Alcohol Depend* 2000, 60:29-37
- Russell J, Bass P, Goldberg LI et al.: Antagonism of gut, but not central effects of morphine with quaternary narcotic antagonists. *Eur J Pharmacol* 1982, 78:255-61
- Foss JF, O'Connor MF, Yuan CS et al.: Safety and tolerance of methylnaltrexone in healthy humans: a randomized, placebo-controlled, intravenous, ascending-dose, pharmacokinetic study. *J Clin Pharmacol* 1997, 37:25-30
- Yuan CS, Foss JF, O'Connor M et al.: Efficacy of orally administered methylnaltrexone in decreasing subjective effects after intravenous morphine. *Drug Alcohol Depend* 1998, 52:161-5
- Zimmerman DM, Gidda JS, Cantrell BE et al.: Discovery of a potent, peripherally selective trans-3,4-dimethyl-4-(3-hydroxyphenyl)piperidine opioid antagonist for the treatment of gastrointestinal motility disorders. *J Med Chem* 1994, 37:2262-5
- Liu SS, Hodgson PS, Carpenter RL et al.: ADL 8-2698, a trans-3,4-dimethyl-4-(3-hydroxyphenyl) piperidine, prevents gastrointestinal effects of intravenous morphine without affecting analgesia. *Clin Pharmacol Ther* 2001, 69:66-71
- Schmidt WK: Alvimopan (ADL 8-2698) is a novel peripheral opioid antagonist. *Am J Surg* 2001, 182:27S-38S
- Sykes NP: An investigation of the ability of oral naloxone to correct opioid-related constipation in patients with advanced cancer. *Palliat Med* 1996, 10:135-44

Übersichten / Review articles

30. Sykes NP: Oral naloxone in opioid-associated constipation. *Lancet* 1991, 337:1475
31. Robinson BA, Johansson L, Shaw J: Oral naloxone in opioid-associated constipation. *Lancet* 1991, 338:581-2
32. Culpepper-Morgan JA, Inturrisi CE, Portenoy RK et al.: Treatment of opioid-induced constipation with oral naloxone: a pilot study. *Clin Pharmacol Ther* 1992, 52:90-5
33. Latasch L, Zimmermann M, Eberhardt B et al.: Aufhebung einer Morphin-induzierten Obstipation durch orales Naloxon. *Anaesthesist* 1997, 46:191-4
34. Meissner W, Schmidt U, Hartmann M et al.: Oral naloxone reverses opioid-associated constipation. *Pain* 2000, 84:105-9
35. Wehrmann T, Rausch D, Seiler KU et al.: Tilidine does not affect human sphincter of Oddi motility-a randomized, controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 1997, 11:987-92
36. Cheskin LJ, Chami TN, Johnson RE et al.: Assessment of nalmefene glucuronide as a selective gut opioid antagonist. *Drug Alcohol Depend* 1995, 39:151-4
37. Yuan CS, Foss JF, O'Connor M et al.: Methylnaltrexone prevents morphine-induced delay in oral-cecal transit time without affecting analgesia: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Clin Pharmacol Ther* 1996, 59:469-75
38. Yuan CS, Foss JF, O'Connor M et al.: Methylnaltrexone for reversal of constipation due to chronic methadone use: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000, 283:367-72
39. Yuan CS, Foss JF: Oral methylnaltrexone for opioid-induced constipation. *JAMA* 2000, 284:1383-4
40. Taguchi A, Sharma N, Saleem RM et al.: Selective post-operative inhibition of gastrointestinal opioid receptors. *N Engl J Med* 2001, 345:935-40
41. Meissner W, Dohrn B, Reinhart K: Enteral naloxone reduces gastric tube reflux and frequency of pneumonia in critical care patients during opioid analgesia. *Crit Care Med* 2003, 31:776-780
42. Wikler A, Fraser HF, Isbell H: N-allylnormorphine: effects of single doses and precipitation of acute abstinence syndromes during addiction to morphine, methadone or heroine in man. *J Pharmacol Exp Ther* 1953, 109:8-20
43. Gintzler AR, Chakrabarti S: Opioid tolerance and the emergence of new opioid receptor-coupled signaling. *Mol Neurobiol* 2000, 21:21-33
44. Borgland SL: Acute opioid receptor desensitization and tolerance: is there a link? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001, 28:147-54
45. Zaks A, Jones T, Fink M et al.: Naloxone treatment of opiate dependence. A progress report. *JAMA* 1971, 215:2108-10
46. Hawkes ND, Richardson C, Evans BK et al.: Effect of an enteric-release formulation of naloxone on intestinal transit in volunteers taking codeine. *Aliment Pharmacol Ther* 2001, 15:625-30
47. Jurna I, Baldauf J: Retardiert freigesetztes Naloxon oral: Aufhebung der Obstipation durch orales Morphin ohne Beseitigung der Analgesie. *Der Schmerz* 1993, 7:314-21
48. Gan TJ, Ginsberg B, Glass PS et al.: Opioid-sparing effects of a low-dose infusion of naloxone in patient-administered morphine sulfate. *Anesthesiology* 1997, 87:1075-81
49. Stein C, Yassouridis A: Peripheral morphine analgesia. *Pain* 1997, 71:119-21
50. Hawkes ND, Rhodes J, Evans BK et al.: Naloxone treatment for irritable bowel syndrome-a randomized controlled trial with an oral formulation. *Aliment Pharmacol Ther* 2002, 16:1649-54
51. Kreek MJ, Schaefer RA, Hahn EF et al.: Naloxone, a specific opioid antagonist, reverses chronic idiopathic constipation. *Lancet* 1983, 1:261-2
52. Reber PU, Netzer P, Gaia C et al.: Influence of naloxone on gastric emptying of solid meals, myoelectrical gastric activity and blood hormone levels in young healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil* 2002, 14:487-93
53. Napolitano LM: Naloxone therapy in shock: the controversy continues. *Crit Care Med* 2000, 28:887-8
54. Roberts DE, Dobson KE, Hall KW et al.: Effects of prolonged naloxone infusion in septic shock. *Lancet* 1988, 2:699-702
55. Dziki AJ, Lynch WH, Ramsey CB et al.: Beta-adrenergic-dependent and -independent actions of naloxone on perfusion during endotoxin shock. *Circ Shock* 1993, 39:29-38
56. Weber TP, Meissner A, Stypmann J et al.: Naloxone improves splanchnic perfusion in conscious dogs through effects on the central nervous system. *Anesthesiology* 2002, 96:438-41.
57. Brandt LJ, Spinnell MK: Ability of naloxone to enhance the colonoscopic appearance of normal colon vasculature and colon vascular ectasias. *Gastrointest Endosc* 1999, 49:79-83.
58. Booth CM, Heyland DK, Paterson WG: Gastrointestinal promotility drugs in the critical care setting: A systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 2002, 30:1429-35
59. Walsh D: Pharmacological management of cancer pain. *Semin Oncol* 2000, 27:45-63
60. Jooste CA, Mustoe J, Collee G: Metoclopramide improves gastric motility in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1999, 25:464-8
61. Chapman MJ, Fraser RJ, Kluger MT et al.: Erythromycin improves gastric emptying in critically ill patients intolerant of nasogastric feeding. *Crit Care Med* 2000, 28:2334-7.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. *Winfried Meissner*
 Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie
 Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena
 Bachstraße 18
 D-07740 Jena
 Tel: 03641 / 933148
 Fax: 03641 / 934023
 E-Mail: Winfried.Meissner@med.uni-jena.de