



Einsatz von Opioid-Analgetika unter besonderer Berücksichtigung von Schmerzart und Komorbidität

Opioide haben sich im Rahmen eines multimodalen Ansatzes und in Kombination mit anderen Therapieoptionen als unverzichtbar im Management chronischer Schmerzen etabliert. Aufgrund ihrer Heterogenität kommt der Auswahl des geeigneten Opioids entsprechend der Schmerzart und vorhandener Komorbiditäten eine große Bedeutung zu, um die individuellen Therapieziele zu erreichen.



Adobe Stock

Mit der Entdeckung der Opioidrezeptoren im Jahr 1970 konnte die unterschiedliche Wirkung der einzelnen Substanzen teilweise geklärt werden.¹ Bedauerlicherweise wurden Opioid-Analgetika lange Zeit undifferenziert eingesetzt. Es ist daher erklärtes Ziel dieses Expertinnen- und Experten-Round Table, relevante Evidenz und klinische Erfahrungen hinsichtlich der unterschiedlichen Wirksamkeit der in Österreich verwendeten Opioid-Analgetika bezüglich der verschiedenen Schmerzarten und unter Berücksichtigung ihres Risikoprofils entsprechend den vorhandenen Komorbiditäten der Patientinnen und Patienten zu diskutieren und Empfehlungen zu erarbeiten.

Eine alleinige Therapie mit Opioid-Analgetika ist weder bei akuten noch bei chronischen Schmerzen indiziert.² In keiner Leitlinie zu einzelnen nicht-tumorbeding-

TEILNEHMENDE EXPERTINNEN UND EXPERTEN

Univ.-Prof. Dr. Josef Donnerer

Institut für Pharmakologie, Johannes Kepler Universität Linz, Medizinische Fakultät

Prim. Univ.-Prof. Dr. Rudolf Likar, MSc

Leiter der Abteilung für Anästhesiologie, allgemeine Intensivmedizin, Notfallmedizin, interdisziplinäre Schmerztherapie und Palliativmedizin, Klinikum Klagenfurt am Wörthersee und LKH Wolfsberg, Präsident der OPG, Past Präsident der ÖGARI und ÖSG, Generalsekretär der ÖSG

OÄ Dr. Waltraud Stromer

Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Landeskrankenhaus Horn, Präsidentin der ÖSG

ten Schmerzsyndromen sind Opioide die Therapie der 1. Wahl. Sie müssen im Sinne eines multimodalen Therapieansatzes mit Nicht-Opioid-Analgetika, Co-Analgetika, Methoden der physikalischen Medizin oder Physiotherapie, gegebenenfalls interventionellen Verfahren, psychotherapeutischen Interventionen oder Lebensstilmodifikationen kombiniert werden.³ Im Rahmen einer partizipativen Entscheidungsfindung sind mit der Patientin/dem Patienten der mögliche Nutzen und potenzielle Risiken einer Therapie mit Opioidhaltigen Analgetika im Vergleich zu anderen medikamentösen Therapieoptionen sowie zu nicht-medikamentösen Behandlungsoptionen zu besprechen und auf mögliche Risiken bzw. potenzielle Nebenwirkungen einer Langzeitanwendung hinzuweisen.

Für die Langzeittherapie sind Retard-Präparate anzuwenden.⁴ Schnellwirksame

Opioide sollten bei nicht-tumorbedingten Schmerzen nur zur Dosisfindung oder kurzfristig bei starken akuten Schmerzzuständen eingesetzt werden. Rapid Onset Opioids (ROOs) sind bei nicht-tumorbedingten Schmerzen in keinem Fall indiziert.³

ZIELE EINER OPIOIDTHERAPIE

Das wichtigste Ziel einer angemessen und verantwortungsvoll durchgeführten Therapie mit Opioid-Analgetika ist das Erreichen der „4 S“:

- ▶ Schmerzlinderung
- ▶ Sicherheit der Therapie
- ▶ Soziale Teilhabe
- ▶ Substanzproblematik vermeiden

Weitere Ziele einer suffizienten Schmerzbehandlung mit Opioiden sind: Förderung der Mobilität und Funktionalität, Erhalt der Autonomie, Verbesserung der Schlafqualität und vor allem auch der Lebensqualität, bedingt auch durch ein Sistieren der durch die Schmerzen ausgelösten psychischen Begleitfaktoren wie zum Beispiel depressive Verstimmtheit bzw. Ängste.

GRUNDSÄTZE EINER OPIOIDTHERAPIE

Bei der Auswahl der Substanz sowie der Applikationsform sollten individuelle Faktoren wie Schmerzcharakter und -rhythmus, Schmerzintensität, die Komorbiditäten der Patientin/des Patienten, das Nebenwirkungsprofil des Analgetikums, allfällige Kontraindikationen – das Opioid selbst bzw. die unterschiedlichen Applikationsformen betreffend – sowie die Präferenzen der Patientinnen und Patienten in die Entscheidung einfließen.⁴

Gemäß dem Motto „Start low, go slow!“ soll eine Therapie mit Opioid-Analgetika mit geringer Dosis begonnen und diese je nach Wirksamkeit und Verträglichkeit schrittweise gesteigert werden.^{5,6} Eine Dosis von >120 mg/Tag orales Morphinäquivalent soll bei Nicht-Tumorerkrankungen nur in Ausnahmefällen überschritten werden.^{5,6,7} Sollten die individuellen Therapieziele (aus Patienten- und/oder Arztsicht) nicht erreicht werden oder nicht ausreichend therapierbare bzw. nicht tolerierbare Nebenwirkungen auftreten, muss die Therapie mit dem jeweiligen opioidhaltigen Analgetikum schrittweise beendet bzw. auf ein anderes Opioid rotiert werden.⁴

Nach sechs Monaten soll mit Patientinnen und Patienten mit einer Therapieresponse

Anna Rauchenberger



„Bei der Auswahl der Substanz sowie der Applikationsform sollten individuelle Faktoren wie Schmerzcharakter und -rhythmus, Schmerzintensität, Komorbiditäten, Nebenwirkungsprofil und allfällige Kontraindikationen des Opioids selbst bzw. der unterschiedlichen Applikationsformen in die Entscheidung einfließen.“

OÄ Dr. Waltraud Stromer

bei Nicht-Tumorerkrankungen die Möglichkeit einer Dosisreduktion und/oder eines Auslassversuches besprochen werden, um die Indikation der Fortführung der Behandlung mit dem Opioid und das Ansprechen auf parallel eingeleitete nicht-medikamentöse Therapiemaßnahmen (multimodale Therapie) zu überprüfen.

Um Entzugssymptome zu vermeiden, dürfen Opioide nicht abrupt abgesetzt, sondern müssen unter Kontrolle möglicher Entzugssymptome langsam ausgeschlichen werden.

HETEROGENITÄT DER OPIOID-ANALGETIKA

Im Vergleich zu anderen Substanzgruppen sind Opioide in ihren Rezeptor-Interaktionsprofilen und in ihren Wirk- und Nebenwirkungsspektren äußerst heterogen. Das beruht auf der unterschiedlichen Interaktion der Substanzen mit den μ -, κ -, und δ -Rezeptoren, die sich als Agonismus, Antagonismus oder partieller Agonismus bzw. Antagonismus äußern können.⁸ Ein anderer Grund für die Heterogenität ergibt sich aus der Vielfalt peripherer, spinaler und supraspinaler Effekte und beruht teilweise auch auf der Bildung aktiver Metaboliten der Ausgangssubstanz. Möglicherweise spielen auch noch unterschiedliche Dimerisierungen der Opioidrezeptoren und intrazellu-

läre Signalwege je nach Ligandenbindung eine Rolle.

In Österreich stehen folgende Opioide für die Behandlung chronischer Schmerzen in der klinischen Routine zur Verfügung (alphabetisch geordnet): Buprenorphin, Fentanyl, Hydromorphon, Levomethadon, Methadon, Morphin, Oxycodon, Tapentadol, Tramadol.

DIFFERENZIERUNG NACH SCHMERZART UND KOMORBIDITÄTEN

Der herkömmliche Ansatz, die Opioidgabe ausschließlich auf die Schmerzintensität bzw. -stärke zu beziehen und strikt nach dem WHO-Stufenschema vorzugehen, ist nicht mehr zeitgemäß, da inzwischen eine viel größere Palette an Dosierungen der einzelnen Substanzen zur Verfügung steht und auch starke Opioide in sehr niedriger Dosierung bereits bei mittlerer Schmerzintensität gegeben werden können.

Das neue Konzept für einen differenzierten Einsatz von Opioid-Analgetika im Rahmen einer mechanismenorientierten Schmerztherapie bezieht die Schmerzart in die Therapieentscheidung mit ein. Die Klassifikation der Schmerzen erfolgt dabei nach der pathophysiologischen Schmerzursache. Auf dieser Basis wird zwischen vier Schmerzgruppen unterschieden:

- ▶ **Nozizeptive Schmerzen** sind durch eine Gewebeverletzung bedingt. Die Reizung der Schmerzrezeptoren kann durch direkte mechanische Einwirkung (z.B. Messerschnitt), chemische (z.B. Säure) oder thermische Faktoren (z.B. Hitze) sowie durch körpereigene Substanzen (z.B. Entzündungsbotenstoffe) ausgelöst werden. Die Schmerzqualität wird als dumpf, drückend, krampf- oder auch kolikartig beschrieben. Unterteilt wird in entzündliche nozizeptive Schmerzen (typisch: aktivierte Arthrose, Arthritis), nicht entzündliche nozizeptive Schmerzen (Arthrose, myofasziales Schmerzsyndrom) bzw. viszerale Schmerzen (abdominelle und thorakale Schmerzen). Viszerale Schmerzen können auch isoliert in die zugehörigen Haut- und Muskelareale projiziert werden, die man Head- bzw. MacKenzie-Zonen nennt („übertragener Schmerz“).
- ▶ **Neuropathische Schmerzen** werden meist als brennende, einschießende oder lanzinierende Schmerzen ohne


Tabelle 1: Einsatz von Opioid-Analgetika, differenziert nach Schmerzart

Schmerzgruppe	Empfohlene Opioide	Präzisierungen/ Anmerkungen
Nozizeptiver Schmerz	Buprenorphin, Fentanyl, Hydromorphon, Morphin, Oxycodon, Tapentadol, Tramadol	
Neuropathischer Schmerz/ Tumorschmerzen	Buprenorphin, Levomethadon, Methadon, Oxycodon, Tapentadol, Tramadol	Der Antagonismus an den NMDA-Rezeptoren ist insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit neuropathischer Schmerzkomponente von Bedeutung. Dazu gehören auch Tumorschmerzen. Die S3-Leitlinie Palliativmedizin empfiehlt Levomethadon als Stufe-III-Opioide der ersten oder späteren Wahl bei Patienten mit mittleren bis starken Tumorschmerzen. Wegen des komplexen pharmakokinetischen Profils und der unvorhersehbaren Halbwertszeit soll es nur von erfahrenen Ärzten eingesetzt werden.
Dysfunktional noziplastischer Schmerz	Tramadol	Tramadol (wirkt auch hemmend auf Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin), kann als Therapieoption erwogen werden.
Mixed Pain	Opioide je nach vorherrschender Schmerzart auswählen	

Provokation bzw. als Hyperästhesien oder Hyperpathien wahrgenommen. Verursacht werden sie durch eine Läsion oder Dysfunktion des peripheren und/oder zentralen Nervensystems.⁹ Man unterscheidet in der Regel zwischen peripheren lokalen oder multifokalen, peripheren, generalisierten oder diffusen Schmerzen oder Schmerzen mit zentralen Ursachen.¹⁰

- **Dysfunktional noziplastische Schmerzen** sind keiner spezifischen strukturellen Läsion oder Anomalie zuzuordnen. Es liegen keine pathologischen Labor- bzw. radiologischen Befunde vor, jedoch deutliche vegetative und/oder psychische Symptome. Zugrunde liegt eine funktionelle Störung der zentralen Schmerzwahrnehmung. Typisch: Fibromyalgiesyndrom.

- **Mixed Pains** liegen dann vor, wenn sowohl nozizeptive als auch neuropathische und/oder dysfunktionale Komponenten das Schmerzgeschehen beeinflussen. Insbesondere bei Rücken- und Tumorschmerzen treten gemischte Schmerzformen häufig auf.

Welche Opioide für die unterschiedlichen Schmerzarten – gemäß der vorgenommenen und beschriebenen Schmerzdifferenzierung – nach vorhandener Evidenz bzw. klinischer Erfahrung empfohlen werden, ist in *Tabelle 1* zusammengefasst.

Ebenso wie die Schmerzart bezieht das neue Konzept für einen differenzierten Einsatz von Opioid-Analgetika auch vorhandene Komorbiditäten in die Wahl des geeigneten Wirkstoffes mit ein. Welche Opioide bei welchen Komorbiditäten emp-



Anna Rauchenberger

„Das Prinzip ‚schwacher Schmerz = schwaches Opioide, starker Schmerz = starkes Opioide‘ gilt nur mehr eingeschränkt. Man muss auch Schmerzart und Komorbiditäten miteinbeziehen und kann auch mit der Dosierung differenzieren, also auch ein starkes Opioide bei niedrigem Schmerz in niedriger Dosierung.“

Prim. Univ.-Prof. Dr. Rudolf Likar, MSc

fohlen werden, ist in *Tabelle 2* zusammengefasst.

NEBENWIRKUNGSMANAGEMENT

Angesichts der vielfältigen Effekte von Opioiden auch außerhalb des nozizeptiven Systems ist das Auftreten von unerwünschten Wirkungen nicht unerwartet. Typischerweise treten manche eher bei akuter Gabe bzw. zu Behandlungsbeginn auf – wie Atemdepression (bei intravenöser Verabreichung), Kreislaufdepression/Schwindel, Übelkeit/Erbrechen, Sedierung/Sturzgefahr, Spasmen im Urogenitaltrakt/Harnverhalten, Juckreiz, Serotoninsyndrom – andere vorwiegend bei chronischer Behandlung. Dazu zählen unter anderem Obstipation, Miktionsstörungen, Pupillenverengung/Sehstörungen, Hyperalgesie, Sekundärer Hypogonadismus mit Libido- und Sexualstörungen, Immunsuppression und Osteoporose.

Neuere Befunde lassen vermuten, dass ein wichtiger Mechanismus für **Juckreiz** auf einer spinalen Interaktion zwischen Schmerz und Juckreiz verarbeitenden Neuronen beruht.¹¹ Insbesondere eine rückenmarksnahere Verabreichung von μ -Agonisten führt zu segmentalem Juckreiz, der nicht auf Antihistaminika anspricht. In diesem Fall kann die Zugabe eines κ -Agonisten wie Nalbuphin i.v. oder niedriger Dosen eines

Tabelle 2: Einsatz von Opioid-Analgetika, differenziert nach Komorbiditäten

Komorbiditäten	Empfohlene Opioide/ Anmerkungen	Andere Opioide/ Anmerkungen
Niereninsuffizienz	Buprenorphin, Fentanyl, Hydromorphon Bei Buprenorphin ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Hydromorphon besteht ein geringes Akkumulationsrisiko.	Bei der Verwendung anderer Opioide sind Dosisreduktion und sorgfältige Beobachtung erforderlich. GFR* 30 ml/min Dosisreduktion: <ul style="list-style-type: none"> • Morphin: 25-50% • Fentanyl: 25% • Oxycodon: 50% Tramadol: Verlängerung des Dosisintervalls auf 12h TMD: 200 mg
Leberinsuffizienz	Buprenorphin, Fentanyl, Hydromorphon Bei Fentanyl ist keine Dosisreduktion erforderlich. Buprenorphin: Dosisreduktion ab Child-Pugh B** Hydromorphon: Dosisreduktion ab Child-Pugh C*	Bei einer Leberinsuffizienz findet sich eine höhere systemische Exposition mancher Opioide, die eine Dosisreduktion erforderlich macht: <ul style="list-style-type: none"> • Morphin: ab Child-Pugh B** plus Verlängerung des Dosierungsintervalls • Oxycodon: bis 50 % • Tramadol: THD 150 mg Bei einer mäßigen bis schweren Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Stadium** >5) ist die Oxycodon-Naloxon-Kombination kontraindiziert, da Naloxon in der Leber weniger stark präsystemisch eliminiert wird und damit die analgetische Wirkung des Oxycodons vermindern könnte. ²⁰
Kardiovaskuläre Komorbiditäten	Buprenorphin, Fentanyl, Hydromorphon	Vor Beginn einer Behandlung mit Levomethadon oder Methadon bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Patienten, die Medikamente mit bekannter Wirkung auf das QT-Intervall einnehmen, sollte ein EKG mit Bewertung des QT-Intervalls erhalten werden. Bei Patienten mit verlängertem QT-Intervall sollten diese Opioide vermieden werden.
Depression, Demenz, Angststörungen	Buprenorphin	
Gangunsicherheiten & Sturzgefahr, Osteoporose	Buprenorphin	
Immunkompromittierte Patienten	Buprenorphin, Tramadol	
Abhängigkeits-erkrankungen	Buprenorphin, Levomethadon***, Methadon	

* glomeruläre Filtrationsrate

** Bewertungssystem zur Beurteilung des Schweregrads einer Leberzirrhose mit portaler Hypertension sowie zur Beurteilung präoperativer Risiken. Beurteilungskriterien sind die Kenngrößen der Leberfunktion (INR, Bilirubin und Albumin) und das Ausmaß der Dekompensation (Aszites, hepatische Enzephalopathie). Quelle: Pschyrembel.de

*** Bei verminderter Schilddrüsenfunktion, Prostataerkrankungen, zu niedrigem Blutdruck, Krampfleiden und Gallenwegserkrankungen sollte Levomethadon nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden.

μ-Antagonisten (Naloxon i.v., Naltrexon 9 mg p.o.) den Juckreiz lindern.¹²

Die Ursache der opioidinduzierten Übelkeit und des Erbrechens liegt in der direkten Wirkung der Opioide auf den Magen-Darm-Trakt. Übelkeit und Erbrechen sind jedoch ebenso durch das zentrale Nervensystem (ZNS) vermittelte Neben-

wirkungen. Die Inzidenz für am Beginn der Opioidtherapie auftretende Übelkeit und Erbrechen liegt bei etwa 20 Prozent. Die antiemetische Therapie sollte so lange wie nötig durchgeführt werden. Aufgrund der Toleranzentwicklung kann meist nach acht bis zehn Tagen ein Auslassversuch der antiemetischen Medikation gestartet werden, da zu diesem Zeitpunkt in der

Regel die emetische Potenz der Opioide nachlässt. Wenn trotz adäquater antiemetischer Medikation Übelkeit und Erbrechen nicht beherrschbar sind, sollte eine Opioidrotation durchgeführt werden.

Treten bei Schmerzpatientinnen bzw. -patienten **Dysphorie und/oder Halluzinationen** auf, ist zu unterscheiden, ob dies als



Tabelle 3: Wechselwirkungen

Wirkstoffgruppen	Potenzielle Interaktionen
Über das Cytochrom-P-450-System metabolisierende Substanzen	<p>Hydromorphon und Morphin werden unabhängig vom CYP-System verstoffwechselt, daher findet auch keine Interaktion mit CYP-Hemmern oder Induktoren statt.</p> <p>Levomethadon: Bei gleichzeitiger Gabe von Inhibitoren bzw. Induktoren des CYP450-Systems ist eine sorgfältige Überwachung der Patienten in Bezug auf Symptome einer Über- oder Unterdosierung bzw. dem Auftreten von Entzugssymptomen notwendig. Erforderlichenfalls muss eine Dosisanpassung vorgenommen werden. Das Gleiche gilt bei gemeinsamer Anwendung anderer Substanzen, die durch Leberenzyme metabolisiert werden bzw. die Proteinbindung von Levomethadon beeinflussen können.</p>
Serotonerge Antidepressiva	Risiko eines Serotoninsyndroms in Kombination mit Tramadol, Fentanyl und Oxycodon
Sedierende Substanzen, Tranquilizer, Alkohol	Können in Kombination mit Opioiden zu einer übermäßigen Sedierung, bis zur Bewusstlosigkeit und Atemdepression führen.
MAO-Hemmer	Können in Kombination mit Tramadol, Fentanyl und Oxycodon zu einem Serotoninsyndrom führen. MAO-Hemmer sollten daher mind. 2 Wochen vor Beginn einer Opioidtherapie abgesetzt werden.
Enzymhemmer bzw. -induktoren	Hemmstoffe von CYP3A4 oder CYP2D6 können zur Wirkungsverstärkung, Enzyminduktoren zur Wirkungsabschwächung führen, unter Umständen sogar zu einem Entzugssyndrom.

psychische Reaktion auf eine unzureichende Analgesie erklärt werden kann oder auf einer zu raschen Steigerung der Opioiddosis beruht. Je nachdem ist ein Wechsel des Opioids oder eine Dosisreduktion in Betracht zu ziehen.

Die **Obstipation** ist als komplexe opioidinduzierte Störung der Darmfunktion zu verstehen, da durch die Stimulation von Opioidrezeptoren nicht nur die Reflexbögen für die propulsive Peristaltik gestört werden, sondern auch der Tonus der glatten Darmmuskulatur insgesamt erhöht wird und die Hemmung der Flüssigkeitssekretion zu einer Eindickung des Darminhalts führt. Da sich für diese gastrointestinalen Störungen keine Toleranz entwickelt, sind möglichst früh prophylaktisch Laxantien einzusetzen. Empfohlen wird eine Monotherapie bzw. eine Kombinationsbehandlung mittels Macrogol, Natrium-Picosulfat oder Bisacodyl. Bei Versagen einer Kombinationstherapie zweier Laxantien

können peripher wirkende Opioid-Antagonisten wie Naloxon, Naloxegol (ein Polyethylenglykol-Derivat von Naloxon) als orale Präparate und Methylnaltrexon zur subkutanen Verabreichung in Erwägung gezogen werden.¹¹ Es steht auch eine Fixkombination aus oral retardiertem Oxycodon/Naloxon zur Verfügung.

Unter Opioidtoleranz (OT) versteht man einen Wirkverlust bei Gabe der gleichen Opioiddosis bzw. die Notwendigkeit, für dieselbe Wirkung zunehmend höhere Dosen zu verabreichen. Zum einen wird die Aktivierung pronozizeptiver Vorgänge beschrieben. So führt die längere Gabe von Opioiden zur Aktivierung pronozizeptiver Systeme durch die Freisetzung der proalgetischen Substanzen wie Dynorphin, NO sowie durch die Sensitivierung der proalgetischen NMDA-Rezeptoren auf spinaler Ebene, $\alpha 2$ -adrenerge Rezeptoren und Adenosin-Rezeptoren im peripheren Nervensystem. Auch die nach Andocken



„Die Vielfalt der Wirkspektren der Opiode zu überblicken ist ebenso eine therapeutische Herausforderung wie Notwendigkeit. Erst diese Kenntnis ermöglicht eine differenzierte Anwendung des passenden Präparats nach pharmakodynamischen als auch nach pharmakokinetischen Gesichtspunkten.“

Univ.-Prof. Dr. Josef Donnerer

des Opioids an den Rezeptor ausgelösten intrazellulären Prozesse spielen bei der Toleranzentwicklung eine Rolle. Dabei wird durch Andocken des Opioids eine Phosphorylierung ausgelöst, die über verschiedene Prozesse zur Desensibilisierung/Inaktivierung des Opioidrezeptors führt, sodass eine weitere Opioidbindung einen immer geringeren Effekt hat. In der Folge kommt es zu einer Desensibilisierung des Opioidrezeptors, d. h. einer Abnahme seiner Empfindlichkeit bei wiederholter Bindung mit einem Agonisten/Opioid, was bei einer Langzeitapplikation von Opioiden schließlich klinische Bedeutung erlangt. Auch eine Internalisierung des Rezeptors in die Zelle mit der Konsequenz, dass der Rezeptor für eine Bindung nicht mehr zur Verfügung steht, wird als ein OT verursachender Mechanismus diskutiert. Letzteres kann insbesondere bei hochaffinen Opioidliganden, wie z.B. Fentanyl, beobachtet werden.

Um eine Toleranzentwicklung zu vermeiden, wird ein polypragmatisches Vorgehen empfohlen:

- ▶ Strenge Indikationsstellung für Opioidverschreibung
- ▶ Regelmäßige Überprüfung der Opioidwirkung und Indikation im Therapieverlauf
- ▶ Gabe retardierter Formulierungen

Tabelle 4: Kontraindikationen einer Schmerztherapie mit Opioid-Analgetika

Krankheitsbild	Ausnahmen
Primäre Kopfschmerzen (Migräne, Spannungskopfschmerzen)	
Schmerzen bei funktionellen/somatoformen Störungen	
Fibromyalgiesyndrom	Tramadol (wirkt auch hemmend auf Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin), kann als Therapieoption erwogen werden.
Chronischer Schmerz als (Leit-) Symptom psychischer Störungen (atypische Depression, anhaltende somatoforme Schmerzstörung, generalisierte Angststörung, posttraumatische Belastungsstörung)	
Chronische Pankreatitis	Eine zeitlich befristete Therapie (< 4 Wochen) im akuten Schub ist möglich.
Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen	Eine zeitlich befristete Therapie (< 4 Wochen) im akuten Schub ist möglich.
Komorbide schwere affektive Störung und/oder Suizidalität Aktueller schädlicher Gebrauch oder Weitergabe von Medikamenten an unberechtigte Personen und/oder bei schwerwiegendem Zweifel an verantwortungsvollem Gebrauch opioidhaltiger Analgetika (z. B. unkontrollierte Medikamenteneinnahmen und/oder anhaltende fehlende Bereitschaft oder Unfähigkeit zur Einhaltung des Behandlungsplans)	

Quelle: nach Häuser W, Bock F. et al³

- ▶ Gabe von dual wirkenden Opioiden (am Opioidrezeptor, Reuptakehemmung von Noradrenalin und Serotonin), z.B. Tramadol
- ▶ Opioidrotation
- ▶ Einsatz wirkstärkerer Liganden/Opioide
- ▶ Simultane Gabe eines alpha-2-Agonisten (Clonidin) und NMDA-Antagonisten (Ketamin)

Die **opioidinduzierte Hyperalgesie (OIH)** kann bei länger dauernder Schmerzbehandlung mit Opioiden auftreten. Anfänglich gut therapierbare Schmerzen nehmen trotz konstanter Opioid-Behandlung zu und lassen sich durch weitere Dosissteigerung nicht beherrschen, oder ein lokalisierter Schmerz geht in einen diffusen Ganzkörperschmerz über. Die Ursachen sind noch nicht vollständig geklärt, aber Toll-like-Rezeptoren-4 (TLR4) scheinen

involviert zu sein. Dabei handelt es sich um sogenannte „Pattern Recognition“-Rezeptoren des angeborenen Immunsystems, die im ZNS an Neuronen und Mikrogliazellen lokalisiert sind und deren Stimulation die analgetische Opioidwirkung abschwächt. Alle Opioid-Analgetika und Opioid-Antagonisten können TLR4 nicht-stereoselektiv aktivieren bzw. hemmen. Auch die am NMDA-Rezeptor aktivierende Aminosäure Glutamat, eine Steigerung der spinalen Dynorphinkonzentration, eine vermehrte Freisetzung von erregenden Neurotransmittern sowie die Fazilitierung der synaptischen Übertragung in den Hinterhornneuronen tragen zu einer Hypersensibilisierung mit letztendlicher Hyperalgesie bei. Therapeutisch ist es meist notwendig, die Opioiddosis zu reduzieren und ergänzend Ko-Analgetika (zum Beispiel Ketamin oder Clonidin) einzusetzen oder die

Opioidtherapie überhaupt ausschleichend zu beenden.¹¹

Opioide können zur Entwicklung eines **Hypogonadismus** und einer **Reduktion des Sexualhormonspiegels** führen. Laut Studien wird das Risiko dafür mit bis zu 90 Prozent angegeben. Männer sind stärker betroffen als Frauen. Das **opioidinduzierte Androgendefizit (OPIAD)** manifestiert sich durch Libidoverlust, sexuelle Dysfunktion, Müdigkeit, Depressivität. Das Hormondefizit kann durch Blutspiegelanalyse festgestellt und mittels Androgensersatztherapie therapiert werden.¹³

Sowohl für Buprenorphin als auch für Tramadol zeigte sich in Studien kein **immunsuppressiver Effekt**. Besonders bei Buprenorphin profitieren davon insbesondere ältere und immungeschwächte Patientinnen und Patienten.¹³⁻¹⁵

Andere potenzielle Nebenwirkungen: Zuweilen können Unruhezustände, Tremor und Schlaflosigkeit eine Folge der langfristigen Opioidtherapie (LTOT) sein.

Eine systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse fand eine Assoziation von Sturzrisiko und Opioiden mit einer Odds Ratio von 1,60 (1,35-1,91). In zwei der analysierten Studien fanden sich Hinweise, dass das Risiko insbesondere in der Einstellungsphase erhöht ist.⁶ Daher gilt besonders bei geriatrischen Patientinnen und Patienten das Motto „Start low. Go slow“ – geringe Anfangsdosierung und langsame Steigerung unter Berücksichtigung von Wirkung und Nebenwirkung. Eine andere relevante Nebenwirkung einer Opioidtherapie ist die opioidinduzierte Osteoporose.¹⁶

WECHSELWIRKUNGEN UND KONTRAINDIKATIONEN

Ein Faktor, der bei der Auswahl des Opioids zu berücksichtigen ist, betrifft die Art der Metabolisierung. Interaktionen treten dann auf, wenn das entsprechende Opioid wie viele andere Medikamente auch über das Cytochrom-P-450-System metabolisiert wird. Hydromorphon etwa wird zwar über die Leber verstoffwechselt, jedoch unabhängig vom CYP-System. Deshalb kann es ohne Bedenken auch bei Polymedikation eingesetzt werden.

Hemmstoffe von CYP3A4 oder CYP2D6 können zur Wirkungsverstärkung einiger



Opioide führen bzw. zur Wirkungsabschwächung, falls das Enzym für die Bildung von aktiven Metaboliten verantwortlich ist. Enzyminduktoren (klinisch relevant: Induktion von CYP3A4) verursachen eine Wirkungsabschwächung, unter Umständen sogar ein Entzugssyndrom. Obwohl Buprenorphin und Fentanyl über CYP3A4 metabolisiert werden, haben CYP3A4-inhibierende Medikamente auf die Plasmakonzentrationen von transdermal verabreichtem Buprenorphin und Fentanyl keinen relevanten Einfluss. Sie stellen daher für Patientinnen und Patienten mit einer Vielzahl an Begleitmedikationen aufgrund des fehlenden First-Pass-Effektes ein geeignetes Opioid dar.

Eine übermäßige Sedierung bis hin zur Bewusstlosigkeit und Atemdepression kann in Kombination mit allen Arten von sedierenden Substanzen sowie mit Alkohol auftreten (Benzodiazepine, alle Arten von Schlafmitteln, sedierende Antipsychotika und Antidepressiva, Antiepileptika, Antisymphotonika).

Tramadol und in geringerer Häufigkeit auch Oxycodon sowie Fentanyl können ein Serotoninsyndrom auslösen, wenn sie mit MAO-Hemmern oder SSRI, SSNRI, trizyklischen Antidepressiva, Mirtazapin, Trazodon oder Triptanen kombiniert werden (siehe Tabelle 3).¹¹ Ein Serotoninsyndrom ist primär gekennzeichnet durch unspezifische Symptome wie Fieber, Schüttelfrost, Schweißausbruch, Übelkeit und Durchfall, aber auch Unruhe und Verwirrtheit. Es ist deshalb so gefährlich, weil die letztgenannten Beschwerden gerade bei älteren Patientinnen und Patienten häufig in Richtung eines demenziellen Zustands interpretiert werden und damit falsche Therapieentscheidungen getroffen werden können. Mit steigenden intrasynaptischen Serotoninkonzentrationen kommt es zu Myoklonien, Erbrechen, Schwitzen, Mydriasis, autonomer Instabilität, Rigor, Hyperthermie und schließlich Koma.¹⁷⁻¹⁹

Falls eine riskante Kombination therapeutisch notwendig erscheint, sollten die Anfangsdosen entsprechend niedrig gewählt und die Patienten zu Therapiebeginn besonders engmaschig überwacht werden. Ein zeitversetzter Beginn ist, wenn möglich, in diesem Fall anzuraten. Besonders im Fall von Polypharmazie bei multimorbiden Patientinnen und Patienten sollte eine Interaktionsdatenbank zurate gezogen werden.



Shutterstock

Einen Überblick über potenzielle Interaktionen verschiedener Wirkstoffgruppen gibt Tabelle 3.

Bei der Opioidtherapie ist eine ganze Reihe von Kontraindikationen zu beachten. Eine Aufstellung davon – inklusive Erläuterungen bezüglich möglicher Ausnahmen – liefert Tabelle 4.

Bei Schädel-Hirn-Traumen und Hirndrucksteigerung sind Opioide aufgrund der sedierenden Komponente generell nur mit äußerster Vorsicht anzuwenden. Auch sollten sie bei entzündlichen Darmerkrankungen wegen ihrer spasmogenen Wirkung vermieden werden.

Opioide werden oft gegen Schmerzen bei Gallen- und Nierenkoliken angewendet. Dabei sollte man jedoch die spasmogene Wirkung bedenken, die bei Buprenorphin als gering zu betrachten ist. Buprenorphin wird im Rahmen einer akuten wie auch chronischen Pankreatitis empfohlen, da es keine Kontraktion des Sphinkter Oddi auslöst.

Redaktion: Mag. Volkmar Weilguni

Unterstützt wurde der Round Table durch Unrestricted Educational Grants bzw. unabhängige Wissenschaftsförderungen von Amomed, Gebro, Grüenthal und Teva/Ratiopharm.

Referenzen:

- Pert CB, Snyder SH. Opiate receptor: Demonstration in nervous tissue. *Science* 1973; 179:1011-4
- Fields HL. Editorial: Should we be reluctant to prescribe opioids for chronic nonmalignant pain? *Pain* 2007; 129:233-234
- Häuser W, Bock F et al. Langzeitanwendung von Opioiden bei nichttumorbedingten Schmerzen - LONTS. *Deutsches Ärzteblatt* 2014; 111 (43):732-740
- Jaksch W, Likar R et al. Positionspapier zum Einsatz von Opioiden bei tumor- und nichttumorbedingten Schmerzen. *SCHMERZNACHRICHTEN* Nr. 2a 2015, Rev.1, ISSN 2076-7625
- O'Brien T, Christrup LL, Kress HG et al. European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. 2016; <https://doi.org/10.1002/ejp.970>
- Häuser W. 2. Aktualisierung der S3 Leitlinie „Langzeitanwendungen von Opioiden bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen „LONTS“. *Der Schmerz* 2020; 34
- Franklin GM. Opioids for chronic noncancer pain: a position paper of the American Academy of Neurology 2014, 83:1277-1284
- Pathan H, Williams J. Basic opioid pharmacology: An update. *Br J Pain* 2012; 6:11-16.
- IASP Task Force on Taxonomy 2017. Stand Dezember 2017. Abrufbar unter: <http://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698#Peripheralneuropathicpain>; abgerufen am: 18.11.2019
- Baron et al. Diagnostik neuropathischer Schmerzen. In: Diener HC (Hg.) *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. 5. Aufl., Thieme 2012
- Donnerer J, Holzer U: Pharmakologische Aspekte in der Schmerztherapie mit Opioidanalgetika. *DFP Literaturstudium, Schmerz* 2020; 1:62-70
- Schmelz M. Opioidinduzierter Pruritus. Mechanismen und therapeutische Ansätze. *Anaesthesist* 2009; 58:61-66 Ninković J, *Amino Acids* 2013; 45:9-24
- Sacerdote P. *Palliative Medicine* 2006; 20:9-15
- Kress HG. Clinical update on the pharmacological efficacy and safety of transdermal buprenorphine. *European Journal of Pain* 2009; 13(3):219-230
- Al-Hashimi M, Scott SW et al. Opioids and immune modulation: more questions than answers. *British Journal of Anaesthesiology* 2013; 111(1):80-88
- Li L, Setoguchi S et al. Opioid Use for Noncancer Pain and Risk of Fracture in Adults: A Nested Case-Control Study Using the General Practice Research Database. *American Journal of Epidemiology* 2013; doi: 10.1093/aje/kwt013
- Brennan MJ. The effect of opioid therapy on the endocrine function. *American Journal of Medicine* 2013; 126:12-18
- De Leon-Casasola OA. Opioids for chronic pain: new evidence, new strategies, safe prescribing. *American Journal of Medicine* 2013; 126(3 Suppl 1):3-11
- De Maddalena C, Bellini M et al. Opioid-induced hypogonadism: why and how to treat it. *Pain Physician* 2012; 15:111-118
- Stammschulte T, Weersink R, Sauerbruch T, Poralta T, Farker K, Köberle U, Borgsteede SD. *Niederländische Empfehlungen zur sicheren Anwendung von Arzneimitteln bei Leberzirrhose, Therapie aktuell*, Jänner 2020