

die

IHR AKTUELLES UND INNOVATIVES
DIPLOMFORTBILDUNGSMAGAZIN**PUNKTE****SCHMERZ** 1/16

DFP-Beiträge publiziert im August 2016, gültig bis August 2019

**Opioidtherapie beim geriatrischen
Schmerzpatienten**

SEITE 3

Autorin: OÄ Dr. Waltraud Stromer, Abteilung für Anästhesie und allgemeine Intensivmedizin
Landeskrankenhaus Waldviertel Horn**2 PUNKTE****XXX**

SEITE 12

Autor: Name, Abteilung, Klinik, Institut**2 PUNKTE**

Sehr geehrte Kolleginnen, sehr geehrte Kollegen!

EDITORIAL

Nicht erst seit Kurzem ist der Fortbildungsnachweis 2016 in aller Munde, aber genau jetzt kommen wir in die heiße Phase dieser gesetzlichen Vorgabe und exakt aus diesem Grund lege ich Ihnen die aktuellen Fortbildungsangebote besonders ans Herz. So Sie noch nicht genügend Fortbildung vorweisen können, nutzen Sie die verbleibende Zeit und sammeln Sie wichtige DFP-Punkte, um im September 2016 die Fortbildungspflicht zu erfüllen!

Vor allem das Literaturstudium auf www.meindfp.at mit den mittlerweile über 300 qualitätsgeprüften Fachartikeln bietet Ihnen die Möglichkeit, orts- und zeitungebunden viele Punkte zu erreichen. Im vergangenen Jahr haben die insgesamt 36.822 meindfp-Nutzer bereits über 200.000 Tests auf www.meindfp.at absolviert und damit mehr als 400.000 DFP-Punkte gesammelt. Ein Ausbau des Fortbildungsangebots mit DFP-approbierten Fachfilmen soll daher in naher Zukunft erfolgen und so der steigenden Nachfrage gerecht werden.

Beachten Sie aber auch die zahlreichen hochwertigen Angebote der Landesärztekammern und anderer renommierter Fortbildungsanbieter! Mit über 15.000 Fortbildungen jährlich bietet das DFP für jeden den passenden Mix.

Alles Gute für Ihre fortbildungsintensive Zeit!



**Dr. Peter
Niedermoser**

Dr. Peter Niedermoser
Präsident des wissenschaftlichen Beirats der
Österreichischen Akademie der Ärzte GmbH



Fortbildungsnachweis 2016

Kurze Innovationszyklen und Technologiesprünge verlangen besonders im Bereich der Medizin kontinuierliche Weiterbildung. Während es bislang genügte, die Bestätigungen absolvierter Fortbildungen in der Schublade zu verwahren, muss die Erfüllung der DFP-Anforderungen in Zukunft aktiv nachgewiesen werden. Zum Stichtag 1. September 2016 kontrolliert die Österreichische Ärztekammer erstmals flächendeckend, welche Ärzte über ein aktuelles DFP-Diplom verfügen oder mindestens 150 DFP-Punkte auf ihrem elektronischen Fortbildungskonto gebucht haben.

Mit dem Fortbildungsnachweis bestätigt ein Arzt, dass er seiner gesetzlichen Fortbildungspflicht nachgekommen ist und sich im Umfang eines DFP-Diploms fortgebildet hat. Dies erfolgt durch:

- Sammeln von mindestens 150 DFP-Punkten in den vergangenen drei Jahren; gültig sind dabei alle Einträge auf dem meindfp-Fortbildungskonto oder Papierbestätigungen über DFP-Punkte bzw. internationale CME-Punkte
- Nachweis über (davon) mindestens 50 DFP-Punkte aus Präsenzfortbildungen
- Nachweis über (davon) mindestens 120 absolvierte fachspezifische Fortbildungspunkte, d. h. medizinisch-fachlich approbierte Fortbildungen aus allen Fächern

Wer die oben genannten Voraussetzungen zum Stichtag 1. September 2016 nicht erfüllt, wird innerhalb einer angemessenen Frist zum Nachweis der Fortbildungen aufgefordert. Bei Nichterfüllung ist mit disziplinarrechtlichen Konsequenzen zu rechnen.

Anmerkung: Im September 2013 wurde das „DFP-Diplom neu“ eingeführt, für das 250 DFP-Punkte in fünf Jahren vorzuweisen sind; davor waren es 150 DFP-Punkte in drei Jahren. Die Übergangsfrist, in der beide DFP-Diplomvarianten zur Auswahl stehen, endet Mitte 2017.

Ein persönliches Fortbildungskonto kann jederzeit auf www.meindfp.at eröffnet werden. Benötigt werden dazu lediglich die ÖÄK-Arztnummer und die Eröffnungskennung (zu erfragen unter 01/512 63 83-33 oder *E-Mail: support@meindfp.at*).

Impressum

Herausgeber: MedMedia Verlag und Mediaservice GmbH, Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien. **Verlagsleitung:** Mag. Gabriele Jerlich. **Projektleitung:** Mag. Manuela Moya. **Produktion:** Julia Reisenauer. **Redaktion:** Mag. Sandra Standhartinger. **Lektorat:** Mag. Andrea Crevato. **Layout/Art Director:** Oliver Miller-Aichholz. **Junior Grafik:** Katharina Blieberger. **Coverfotos:** Ingo Bartussek – fotolia.com. **Print:** Donau Forum Druck Ges.m.b.H., 1230 Wien. **Druckauflage:** 17.620. **Allgemeine Hinweise:** Namentlich gekennzeichnete Beiträge geben die persönliche und/oder wissenschaftliche Meinung des jeweiligen Autors wieder und fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Entgeltliche Einschaltungen gemäß § 26 Mediengesetz fallen in den Verantwortungsbereich des jeweiligen Auftraggebers; sie müssen nicht die Meinung von Herausgeber, Reviewer oder Redaktion wiedergeben. Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten müssen vom jeweiligen Anwender auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Trotz sorgfältiger Prüfung übernehmen Medieninhaber und Herausgeber keinerlei Haftung für drucktechnische und inhaltliche Fehler. Der besseren Lesbarkeit halber werden Personen- und Berufsbezeichnungen nur in einer Form verwendet. Sie sind selbstverständlich gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen. Die Fotocredits sind jeweils am Anfang eines Artikels in der Reihenfolge ihrer Abbildung angeführt. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden. Die gesetzliche Offenlegung gemäß § 25 Mediengesetz finden Sie unter www.medmedia.at/home/impressum.

Druck mit finanzieller Unterstützung der Firma Gebro Pharma GmbH.

Lehrziel:

- Gezielter Einsatz von retardierten Opioidanalgetika bei geriatrischen Patienten zur Therapie vor allem starker nicht-tumorbedingter Schmerzen mit dem Ziel, eine relevante Verbesserung von Schmerz, Funktionalität und Lebensqualität herbeizuführen
- Darstellung der opioidbedingten Nebenwirkungen, der Auswahl von Opioiden bei Organinsuffizienzen sowie unerwünschte Arzneimittelwirkungen aufgrund von Multimorbidität und -medikation

Opioidtherapie beim geriatrischen Schmerzpatienten

Hintergrund: Im Zuge des demografischen Wandels nimmt die Zahl älterer Menschen an der Gesamtbevölkerung stetig zu. Chronische Schmerzen sind im Alter weit verbreitet. In Studien klagten zwischen 25 % und 76 % der älteren Menschen, die zu Hause leben, über chronische Schmerzen; in Pflegeheimen sind es sogar 83–93 % der Bewohner.

Neben Tumorerkrankungen sind bei Älteren vor allem Erkrankungen des Bewegungsapparates für persistierende Schmerzen verantwortlich. Dazu gehören degenerative Veränderungen der Wirbelsäule und der Gelenke, wie z. B. Arthrose oder Osteoporose-bedingte Wirbelbrüche. Auch periphere Durchblutungsstörungen können die Ursache sein. Neuropathische Schmerzen, die infolge eines Diabetes mellitus oder Herpes Zoster auftreten können, sind etwas seltener.¹

Welcher Teufelskreis aus chronischen Schmerzen entstehen kann, wird häufig unterschätzt. Besonders bei Schmerzen des Bewegungsapparates vermeiden die Betroffenen meist körperliche Aktivitäten, damit sich die Beschwerden nicht verschlimmern. Die Immobilität fördert jedoch den Verlust von Muskelmasse und verschlechtert damit die Fähigkeit der Alltagsbewältigung. Wer unter persistierenden Schmerzen leidet, verliert leicht den Appetit, was zu einer Fehl- oder Mangelernährung führen kann. Diese lässt den Muskelschwund voranschreiten, wodurch auch das Risiko für Stürze und damit weitere Immobilität steigt, was wiederum eine Bedrohung der Selbstständigkeit darstellt.

Das wichtigste Ziel geriatrischer Schmerzbehandlung besteht in der Erhaltung von Aktivität und Partizipation. Aktivität drückt sich in der Alltagskompetenz, in der Selbstständigkeit und in der Teilhabe am sozialen Leben aus. Wenngleich chronische Schmerzzustände auch im jüngeren Lebensalter das Risiko körperlicher, psychischer und sozialer Beeinträchtigung erhöhen, so sind doch ältere Schmerzpatienten in besonderem Maße gefährdet, als Folge eines Schmerzproblems ihre soziale Unabhängigkeit einzubüßen.

Im höheren Lebensalter wird häufiger als bei jüngeren Menschen die Ursache des Schmerzes gar nicht oder nur schwer zu beheben sein. Eine weitere Barriere für die Schmerzerfassung sind kognitive Einschränkungen. Als Therapieziel tritt


AUTORIN
OÄ Dr. Waltraud Stromer

Abteilung für Anästhesie und allgemeine Intensivmedizin
Landeskrankenhaus Waldviertel Horn
Spitalgasse 10, A-3580 Horn
T: 0664/506 85 09
E: waltraudstromer@gmail.com

die Förderung von Aktivität und Partizipation trotz weiterhin vorhandener, wenn auch reduzierter Schmerzen in den Vordergrund. Dieses Ziel kann erfolgreich durch einen multidisziplinären Behandlungsansatz erreicht werden, in dem neben pharmakologischen Maßnahmen auch bewegungstherapeutische, psychologische und pflegerische Interventionen vertreten sind.^{2,3}

Die Opioidtherapie ist bei multimorbiden älteren Patienten mit funktionellen Beeinträchtigungen besonders schwierig:⁴ Sie neigen dazu, u. a. aus Angst vor einer nebenwirkungsreichen Therapie Opioide abzulehnen.⁵ Eine eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion erschwert die Auswahl des geeigneten Opioids.⁶ Aufgrund der Multimorbidität (v. a. Demenz-/Alzheimer- und Parkinson-Patienten) und -medikation treten unerwünschte Arzneimittelwirkungen häufig auf und sind schwer zu erkennen.⁷ Die Überwachung der Analgetikawirkung ist aufgrund der oftmals bestehenden kognitiven Beeinträchtigung ebenfalls erschwert.^{2,8} Ältere Untersuchungen legen zudem nahe, dass Patienten höheren Alters empfindlicher auf Opioide reagieren als jüngere.^{9,10} Diese Aussage ist jedoch aufgrund neuerer Ergebnisse nicht mehr unwidersprochen.¹¹

Wirkung von Opioiden

Opioide entfalten durch die Aktivierung von Opioidrezeptoren eine starke schmerzhemmende Wirkung auf supraspinaler, spinaler und peripherer Ebene der Schmerzbahn. Sie bewirken eine Freisetzungshemmung der Schmerztransmitter, eine ▶

Aktivierung des absteigenden antinozizeptiven Systems in Hirnstamm und Rückenmark sowie eine Hemmung der Erregbarkeit von Neuronen der Schmerzbahn. Dadurch wird das Bedrohliche und Unangenehme des Schmerzerlebnisses genommen. Schmerzpunkte können noch lokalisiert werden, die negative Assoziation zum Schmerzerlebnis verschwindet aber und Angstgefühle werden beseitigt. Dazu kommen eine sedierende, beruhigende Wirkung sowie eine Verbesserung der Stimmungslage.

Es gibt eine Reihe von Schmerzsyndromen, die ohne den Einsatz von Opioiden nicht ausreichend behandelbar wären. Es ist jedoch wichtig, vor Therapiebeginn ein realistisches Therapieziel zu definieren, da zumeist nur eine Schmerzlinderung, aber keine Schmerzfreiheit erreicht werden kann.

Besonderheiten der Schmerztherapie im höheren Alter

Abweichende Pharmakokinetik

Altern ist ein dynamischer Prozess, der zu Veränderungen physischer und psychischer Funktionen führt.¹² Bei der Schmerztherapie älterer und hochbetagter Patienten sind deshalb einige Besonderheiten zu beachten.

Im Laufe des normalen Alterungsprozesses kommt es zu Veränderungen der Organfunktionen. Bedeutsam für die Pharmakotherapie sind die im Alter abnehmende Leber- und Nierenfunktion. Die wesentlichen Konsequenzen sind Veränderungen der

- Metabolisierung,
- Aktivierung,
- Elimination und
- Halbwertszeit

von Medikamenten, weshalb bei älteren Patienten häufig eine Dosisreduktion vorgenommen werden muss. Bestimmte Medikamente dürfen aufgrund der abnehmenden Leber- und Nierenfunktion gar nicht oder nur in stark reduzierter Dosierung eingenommen werden. **Tabelle 1** zeigt die Dosierungsangaben von Opioiden bei Niereninsuffizienz und schwerer Leberschädigung. Des Weiteren kommt es im Magen-Darm-Trakt zu Veränderungen der Anazidität und der Magenpassage, was die Resorption von Medikamenten beeinflusst.

Für die Pharmakokinetik bzw. Pharmakodynamik spielen auch Veränderungen

- im Körperfett,
- in der Muskelmasse und
- im Gesamtkörperwasser

eine Rolle. Am Nervensystem kommt es im Laufe des Alterungsprozesses zu einer Veränderung der Schmerzverarbeitung und des Schmerzerlebens.^{13, 14} In **Tabelle 2** sind einige typische altersphysiologische Veränderungen der Organfunktionen zusammengefasst.

Multimorbidität

Typisch für ältere und hochbetagte Patienten ist eine Multimorbidität, womit sich auch die Anzahl von Schmerzursachen erhöht. Es treten Schmerzen oft gleichzeitig in wechselnden Körperregionen auf. Das führt bei behandelnden Ärzten mitunter zu Unsicherheit im Hinblick auf die Lokalisation

Tab. 1: Dosierungsangaben von Opioiden bei Niereninsuffizienz und schwerer Leberschädigung

| | Niereninsuffizienz (Clearance < 30 ml/min) | Schwere Leberschäden |
|---------------------|--|--|
| Tramadol | Verlängerung des Dosisintervalls auf 12 h, TMD: 200 mg | Verlängerung des Dosisintervalls auf 12 h, TMD: 150 mg |
| Oxycodon | bis zu 50 % Dosisreduktion | 50 % Dosisreduktion |
| Hydromorphon | keine Dosisanpassung | keine Dosisanpassung |
| Fentanyl | 25 % Dosisreduktion | keine Dosisanpassung |
| Morphin | 25–50 % Dosisreduktion | Verlängerung des Dosisintervalls |
| Buprenorphin | keine Dosisanpassung | evtl. Dosisreduktion |

und Stärke von Schmerzen, weil eine Zuordnung schwierig ist. Bei einer Demenzerkrankung wird die Schmerzbehandlung zusätzlich erschwert. Die eingeschränkte Kommunikationsfähigkeit dieser Patienten führt dazu, dass der Umfang auftretender Schmerzen nicht detailliert erkannt und behandelt werden kann.

Ältere kognitiv eingeschränkte Patienten mit chronischen Schmerzen sind dadurch charakterisiert, dass sie, anstatt über Schmerzen zu klagen, eher eine stoische Haltung einnehmen und als Folge einer Schmerzzunahme in sich gekehrter sind. Sie untertreiben öfter ihre Schmerzen und artikulieren diese seltener. Um eine sich aufgrund von Schmerzen entwickelnde Verhaltensänderung zu erkennen, können spezielle, insbesondere für Patienten mit einer Demenzerkrankung und bei Einschränkung der Kommunikationsfähigkeit entwickelte Tools, wie z. B. das BESD- bzw. DOLOPLUS-Skalierungssystem, zur Schmerzbeurteilung eingesetzt werden, in dem auf die somatischen, psychomotorischen und psychosozialen Auswirkungen von Schmerzen eingegangen wird. Denn speziell bei älteren dementen Patienten gibt dieser Hinweise auf Veränderungen in der aktuellen Schmerzsymptomatik. Eine Weiterentwicklung stellt die Kurzversion DOLOPLUS-2-(short) dar, welche den verbalen Schmerzausdruck, die Schonhaltung in Ruhe, den Schutz von schmerzhaften Körperzonen, soziale Aktivitäten und Verhaltensstörungen prüft.¹⁵

Funktionelle Defizite

Funktionelle Defizite wie Sehstörungen oder nachlassende motorische bzw. manuelle Fähigkeiten und Fertigkeiten sind typische Probleme des alten Menschen. Diese stellen wichtige Einflussfaktoren für das Gelingen einer Schmerztherapie bei älteren und hochbetagten Patienten dar. So kann beispielsweise durch Sehschwierigkeiten der Medikamentenplan nicht gelesen und die Tabletten können nicht ausreichend gehalten werden. Die Medikamentenpackung kann nicht selbstständig geöffnet und die Tabletten können nicht festgehalten oder zum Mund geführt werden.

Polypharmazie

Eingehend mit der Multimorbidität stehen ältere Patienten häufig unter einer Polypharmazie. Weil ältere Patienten – nicht

Tab. 2: Physiologische Veränderungen im Alter

| Organfunktion | Veränderung im Alter | Klinische Konsequenz |
|---------------------------------------|---|---|
| Gastrointestinaltrakt | verzögerte Magenentleerung, verlangsamte Peristaltik, veränderte Blutversorgung des Gastrointestinaltrakts | erhöhtes Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen |
| Verteilung | Verringerung des Gesamtkörperwassers, gesteigertes Körperfett mit Akkumulation von fettlöslichen Medikamenten, Verringerung der Konzentration von Plasmaproteinen, gesteigerte Konzentration nicht gebundener Medikamente | verringerte Verteilung von wasserlöslichen Medikamenten, Verlängerung der Halbwertszeit von fettlöslichen Medikamenten, erhöhtes Risiko für Medikamenteninteraktionen |
| Metabolisierung über die Leber | reduzierter Blutfluss durch die Leber, Verringerung der Konzentration von Plasmaproteinen | veränderter First-Pass-Effekt, verlängerte Halbwertszeit |
| Renale Elimination | Abnahme des renalen Blutflusses, der glomerulären Filtration und der tubulären Sekretion | reduzierte Ausscheidung von Medikamenten und Stoffwechselprodukten mit Akkumulation und längerer Wirkdauer |
| Pharmakodynamisch | reduzierte Rezeptordichte, erhöhte Rezeptoraffinität | gesteigerte Empfindlichkeit für die therapeutischen und die unerwünschten Arzneimittelwirkungen |
| Buprenorphin | keine Dosisanpassung | evtl. Dosisreduktion |

zuletzt bedingt durch die Polypharmazie – ein höheres Risiko für Nebenwirkungen durch eine medikamentöse Schmerztherapie haben, ist es bei der Auswahl eines Medikaments für ältere Patienten wichtig, die potenziell inadäquaten Arzneimittel auszuschließen.

Opioide weisen in Abhängigkeit von ihrer Struktur und Metabolisierung unterschiedliche pharmakokinetische Interaktionen mit Arzneimitteln auf, die zwar vergleichsweise selten auftreten, im Einzelfall aber auch schwere Komplikationen verursachen. Generell weisen alle Opioide eine pharmakodynamische Interaktion mit sedierend wirkenden Pharmaka (Benzodiazepine und analoge Schlafmittel, sedierende Neuroleptika und trizyklische Antidepressiva) sowie Alkohol auf. Durch eine additive ZNS-Hemmung kann es zum Auftreten von Hypotension, psychomotorischer Hemmung, Atemdepression und Benommenheit bis hin zur Bewusstlosigkeit kommen. Nicht-atemdepressive Dosen von Opioiden und Benzodiazepinen können zusammen synergistisch eine Atemdepression erzeugen.

Bei einer Leberinsuffizienz findet sich eine höhere systemische Exposition der meisten Opioide. Eine Reduktion der Dosis aller Opioide um 50–75 % ist bei den Child-Pugh-Stadien B und C notwendig. Tramadol wird nicht empfohlen, da unklar ist, wie stark bei Leberfunktionsstörung die Konversion durch CYP2D6 zum aktiven Wirkstoff vermindert ist. Bei einer mäßigen bis schweren Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Stadium > 5) ist die Oxycodon-Naloxon-Kombination kontraindiziert, da dann das Naloxon in der Leber weniger stark präsystemisch eliminiert wird und damit die analgetische Wirkung des Oxycodons vermindern könnte.

Morphin, Oxycodon und Hydromorphon weisen keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Interaktionen mit anderen Medikamenten auf.

Tramadol und in geringerer Häufigkeit auch Oxycodon sowie Fentanyl können ein Serotonin-Syndrom auslösen, wenn sie mit MAO-Hemmern oder SSRI, Mirtazapin, SNRI, trizyklischen Antidepressiva oder Trazodon, Triptanen oder Sibutramin kombiniert werden. Ein Serotonin-Freisetzungssyndrom ist

gekennzeichnet durch Unruhe, Verwirrtheit und Übelkeit und ist deshalb so gefährlich, weil diese Beschwerden gerade beim älteren Patienten häufig in Richtung eines demenziellen Zustands interpretiert werden und damit falsche Therapieentscheidungen getroffen werden können.

Der 5-HT₃-Antagonist Ondansetron reduziert den analgetischen Effekt von Tramadol. Er sollte deshalb bei Patienten, die Tramadol einnehmen, nicht als Antiemetikum verwendet, sondern durch andere, nicht-interagierende 5-HT₃-Antagonisten ersetzt werden.

Methadon, Buprenorphin und Fentanyl werden durch CYP3A4-Induktoren, wie die Antiepileptika Carbamazepin, Phenobarbital oder Phenytoin, schneller abgebaut, wodurch ihre Wirkung abgeschwächt wird. Umgekehrt verstärken die Enzymhemmer Erythromycin, Clarithromycin, Azol-Antimykotika und Proteaseinhibitoren die Wirkung von Fentanyl.

Praxisrelevante Nebenwirkungen der Opioide

Obstipation ist eine häufige Nebenwirkung der Opioidtherapie. Sie wird bei ca. 60 % aller Patienten unter Opioidgabe beobachtet. Im Gegensatz zu anderen Nebenwirkungen der Opioide ist die Obstipation zu Therapiebeginn nicht spürbar, stellt sich aber nach wenigen Tagen ein und hält über die Dauer der Opioidaufnahme an. Da es schon bei niedrigen Opioiddosen zur Obstipation kommen kann, ist eine präventive Gabe von Laxanzien mit Beginn jeder Opioidtherapie indiziert und bei vielen Patienten während der gesamten Therapie-dauer mit Opioiden erforderlich. Es werden sowohl stimulierende als auch osmotisch wirksame Substanzen eingesetzt, zu empfehlen sind vor allem Peristaltik-stimulierende Substanzen wie Natriumpicosulfat oder Macrogol. Es stehen auch Opioid-Naloxon-Kombinationen zur Verfügung, bei denen der Opioidantagonist Naloxon die obstipierende Wirkung selektiv reduziert.

Weitere Nebenwirkungen sind zu Beginn der Therapie Übelkeit und Erbrechen, was bis zur sich relativ rasch entwickelnden Toleranz gegenüber dieser unerwünschten Wirkung eine ▶

antiemetische Prophylaxe fordert, sowie Müdigkeit, Sedierung und Schwindel. Mundtrockenheit, Leistungsabfall, Hypogonadismus, Libido- und Sexualstörungen, Kopfschmerzen, Blasentleerungsstörungen, Opioid-induzierte Osteoporose, Juckreiz, Opioid-induzierte Hyperalgesie und Schwitzen können sich ebenfalls als Nebenwirkung zeigen. Als mögliche Ursachen für das erhöhte Frakturrisiko, das unter Opioid-Langzeittherapie beobachtet wird, werden gerade bei geriatrischen Patienten das erhöhte Sturzrisiko aufgrund der ZNS-Nebenwirkungen sowie Opioid-induzierte Osteoporose diskutiert.

Opioide können direkte und indirekte hemmende Effekte auf die Immunkompetenz des Organismus haben. Es empfiehlt sich, immunkompromittierte Patienten nach Möglichkeit mit Opioiden zu behandeln, die das Immunsystem nur wenig hemmen, also bevorzugt Tramadol und Buprenorphin.^{16, 17} Delirante Zustandsbilder, Halluzinationen, starke Sedierung oder Atemdepression sind keine Nebenwirkungen der Therapie mit Opioiden, sondern Zeichen einer Überdosierung. Ein Vorteil ist, dass Opioide im Vergleich zu Nicht-Opioid-Analgetika eine weit geringere Organtoxizität (Leber, Niere, Herz-Kreislauf-System) aufweisen.

Eine Opioidrotation ist angezeigt, wenn entweder die gewünschte Wirkung trotz Steigerung der Dosis nicht erzielt werden kann oder wenn dosislimitierende unerwünschte Wirkungen auftreten. Bei einer Opioidrotation wegen unzureichender Wirkung wird die äquianalgetische Dosis um bis zu 25 % reduziert, bei Rotation aufgrund unerwünschter Wirkungen um bis zu 50 %.

Medikamentöse Therapie

Therapeutisches Vorgehen

Bei der Auswahl der Substanz der ersten Wahl sowie der Applikationsform sollten individuelle Faktoren wie Schmerzcharakter und -rhythmus, die Komorbiditäten des Patienten, das Nebenwirkungsprofil des Analgetikums, allfällige Kontraindikationen für bestimmte Applikationswege sowie Präferenzen des Patienten in die Entscheidung einfließen. Die Medikamente müssen für die vorliegende Schmerzerkrankung geeignet sein und die Nebenwirkungen und Kontraindikationen in die Überlegungen miteinbezogen werden. Es sollte die Verbesserung der Lebensqualität den Risiken der Therapie gegenübergestellt werden. Natürlich ist das Augenmerk auf die Auswahl jener Substanzen zu legen, welche das geringste Nebenwirkungsprofil für den Patienten aufweisen.

Insbesondere die Differenzierung zwischen nozizeptiven, neuropathischen und gemischten Schmerzformen ist aufgrund der sich daraus ergebenden Pharmakotherapie sehr wichtig. Bekanntermaßen ist die Behandlung des nozizeptiven Schmerzes einfacher und erfolgreicher als die des neuropathischen Schmerzes.

Nozizeptiver Schmerz entsteht durch mechanische, thermische, chemische oder elektrische Stimulation der Schmerzrezeptoren (Nozizeptoren). Kommt das Schmerz auslösende Trauma aus den Körperstrukturen wie Knochen, Gelenken, Muskeln und Haut, so spricht man von somatischem Schmerz. Kommen

die Signale aus den Eingeweiden, spricht man von viszeralem Schmerz.

Der **neuropathische Schmerz** entsteht durch eine Schädigung des peripheren und/oder zentralen Nervensystems (ZNS), führt zu einer gestörten Schmerzverarbeitung und bleibt auch dann noch bestehen, wenn keine Gewebeschädigung mehr vorliegt. Dies ist ein wesentlicher Unterschied zum nozizeptiven Schmerz, der verschwindet, wenn der schmerzhafte Reiz nicht mehr besteht und die Läsion verheilt ist.

Während nozizeptive Schmerzen einen eher gleichbleibenden Charakter (z. B. stechend, dumpf oder bohrend) haben, äußern sich neuropathische Schmerzen sehr unterschiedlich mit Symptomen, die über die Zeit wechseln und sich in ihrer Intensität verändern können. Neuropathische Schmerzen werden von den Betroffenen oft als brennend, kribbelnd, stechend, einschließend, ausstrahlend oder wie „ein elektrischer Schock“ beschrieben. Typisch kann auch sein, dass sanfte Berührungen eine Schmerzempfindung hervorrufen. Dies bezeichnet man als Allodynie. Diese mit einer Übererregbarkeit der Nerven einhergehenden, sogenannten Positiv-Symptome sind meist besonders unangenehm. Charakteristischerweise kommen oft aber gleichzeitig oder im Wechsel noch Negativ-Symptome hinzu, die dadurch bedingt sind, dass an den betroffenen Regionen sensorische Empfindungen (z. B. das Fühlen von Druck, Kälte oder Hitze) durch die geschädigten Nervenbahnen schlechter oder gar nicht wahrgenommen werden können. Darüber hinaus können neuropathische Schmerzen, vor allem wenn sie länger bestehen, auch Auswirkungen auf die Psyche haben. So leiden viele Betroffene unter Symptomen wie Schlafstörungen, Konzentrationsproblemen, Angstzuständen und Depressionen.

Die Behandlung nozizeptiver Schmerzen erfolgt mit Opioiden der Stufe II nach dem WHO-Schema, also Tramadol, aber auch niedrige Dosierungen der Stufe-III-Opioide sollten bei opioidnaiven Patienten bei mittelschweren und starken Schmerzen, die auf NSAR, Coxibe oder Nicht-Opioid-Analgetika wie Metamizol bzw. Paracetamol nicht ausreichend ansprechen, zusätzlich verordnet werden. Die niedrigpotenten Opioide haben gegenüber den hochpotenten pharmakologische Nachteile. So kann die Dosis der schwachen Opioide wegen unerwünschter Wirkungen nur wenig gesteigert werden. Tramadol zeigt unerwünschte zentrale serotonerge Effekte. Tramadol ist ein Prodrug, das durch individuell stark unterschiedlich aktive Cytochrom-(CYP-)Enzyme aktiviert wird. Die Einstellung wird dadurch erschwert und Arzneimittelinteraktionen werden begünstigt.

Bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen, die nur zum Teil auf Opioide ansprechen, empfiehlt sich die zusätzliche Gabe von Koanalgetika wie Antikonvulsiva und Antidepressiva. Bei dieser Kombination steigt das Risiko von ZNS-Nebenwirkungen, eine besonders sorgfältige Titration beider Substanzgruppen ist daher wesentlich.

Für die Langzeittherapie sind Retardpräparate zu bevorzugen. Schnellwirksame unretardierte Opioide sollten bei nicht-tumorbedingten Schmerzen nur zur Dosisfindung oder kurzfristig bei starken akuten Schmerzzuständen kontrolliert eingesetzt werden. Transdermale Therapiesysteme (TTS) mit Fentanyl oder Buprenorphin sind bei Patienten mit Dauer-

schmerzen und stabilem, gleichmäßigem Opioidbedarf sowie Schluckstörungen, Passagehindernis im Gastrointestinaltrakt oder therapieresistentem Erbrechen angezeigt.¹⁷ Bei transdermalen Systemen zu beachten ist eine Kontrolle der Haftung, die beispielsweise durch starkes Schwitzen beeinträchtigt sein kann. Die Wirksamkeit ist bei stark kachektischen Patienten mit geringem Unterhautfettgewebe unter Umständen reduziert, sodass ein Wechsel bereits 24 Stunden früher als üblich notwendig sein kann.

Bei geriatrischen Patienten gilt in besonderem Maße das Prinzip „**Start low, go slow**“. Da in den meisten Fällen bei Beginn der Medikation die Auswirkungen auf den multimorbiden Organismus schwer abschätzbar sind und bisweilen auch Substanzen mit erhöhtem Risikoprofil eingesetzt werden müssen, ist ein Start mit einer niedrigen Dosierung empfehlenswert. Ein 80-jähriger Patient ist doppelt so empfindlich für die zentral sedierende Opioidwirkung wie ein 40-jähriger bei gleichen Plasmakonzentrationen des Medikaments. Die für eine ausreichende Analgesie nötige Dosis sinkt mit zunehmendem Alter ebenfalls linear. Ein gleichzeitiger Beginn mit mehreren Substanzgruppen sollte wohlüberlegt sein. Im Verlauf sind die Überprüfung von Nebenwirkungen und die Begleitung des Patienten notwendig, da sich therapeutische Erfolge nicht immer sofort einstellen. Durch gute Aufklärung wird der Patient bereit sein, vorübergehende Nebenwirkungen zu tolerieren und den Therapieplan weiter zu befolgen.

Schwache Opioide

Tramadol: Tramadol ist ein niedrigpotenter Opioid-Rezeptor-Agonist und hemmt zudem den Serotonin- und Noradrenalin-Transporter und damit die neuronale Aufnahme dieser Transmitter. Eine im Jahr 2007 veröffentlichte Metaanalyse hat eine Wirksamkeit von Tramadol bei muskuloskelettalen Schmerzen nachgewiesen. Eine Studie mit älteren Patienten konnte zeigen, dass jene Patienten, die Tramadol einnahmen, besser schlafen konnten, weil sie weniger durch die Schmerzen gestört wurden. Problematisch war aber, dass ein Fünftel der Patienten unter Schwindel litt.¹⁸ Gerade bei älteren Patienten ist Schwindel ein ernst zu nehmendes Symptom, da es vermehrt zu Stürzen kommen kann. Zur Reduktion von Nebenwirkungen sollte die Dosis von Tramadol langsam gesteigert werden, um so die Nebenwirkungsrate und Verträglichkeit zu verbessern. Tramadol und glucuronidiertes O-Desmethyltramadol werden zu 90 % renal eliminiert. Bei schwerer Niereninsuffizienz kann sich die Halbwertszeit von Tramadol von 6 Stunden auf 12–20 Stunden erhöhen. Die Dosis von Tramadol sollte daher bei einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von 15–30 ml/min auf maximal 100 mg alle 12 Stunden und bei einer GFR < 15 ml/min auf maximal 50 mg alle 12 Stunden reduziert werden. Die serotonerge Wirkung von Tramadol hat einen antidepressiven und auch einen analgetischen, antineuropathischen Effekt.

Starke Opioide

Morphin: Morphin wird seit vielen Jahren zur Behandlung verschiedener Schmerzzustände nozizeptiver und neuro-

pathischer Entität eingesetzt. Ältere Patienten reagieren mitunter empfindlicher auf Morphin. Die Doseinstellung sollte entsprechend vorsichtig vorgenommen werden. Bei Niereninsuffizienz kann es zur Akkumulation von Morphin-6-Glucuronid, einem aktiven Metaboliten, mit der möglichen Gefahr einer Überdosierung kommen. Morphin sollte daher ab einer GFR < 30 ml/min in der Dosis reduziert oder besser vermieden werden. Deshalb gilt Morphin bei geriatrischen Patienten als weniger gut geeignet als beispielsweise Hydromorphon oder Buprenorphin.

Hydromorphon: Hydromorphon wird primär zu Hydromorphon-3-Glucuronid, einem inaktiven Metaboliten, abgebaut. Es gibt keine CYP-vermittelten Arzneimittelinteraktionen. Hydromorphon besitzt eine sehr geringe Plasma-Eiweiß-Bindung und die Metabolisierung erfolgt Cytochrom-unabhängig. Dies begünstigt das geringe Interaktionspotenzial. Gerade für geriatrische oder multimorbide Patienten ist dies von großer Bedeutung. Sowohl bei Nieren- als auch Leberfunktionsstörung ist eine Dosisanpassung in der Regel nicht erforderlich. Das Akkumulationsrisiko ist gering.

Oxycodon: Oxycodon ist in verschiedenen Applikationsformen erhältlich. Es wird durch CYP3A4 zu inaktivem Noroxycodon abgebaut. Oxycodon wird zudem durch CYP2D6 zum aktiven Oxymorphon metabolisiert. CYP3A4-Inhibitoren erhöhen die Plasmakonzentration von Oxycodon und Oxymorphon und verstärken die analgetische Wirkung sowie die unerwünschten Wirkungen. CYP2D6-Inhibitoren führen hingegen nicht zu klinisch bedeutenden Interaktionen mit Oxycodon. Auch der CYP2D6-Polymorphismus hat keinen relevanten Effekt auf die Wirkung von Oxycodon. Die Elimination von Oxycodon ist bei urämischen Patienten vermindert. Die Halbwertszeit ist zwar im Mittel nur wenig, bei einzelnen Patienten aber doch deutlich verlängert.

Die Kombination von Oxycodon/Naloxon führt zu einer geringeren Obstipationsrate. Bei älteren Patienten sowie bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion sollte Oxycodon vorsichtig dosiert werden. Entsprechend der Studienlage scheint für Oxycodon eine vorteilhafte Analgesie bei viszeralen als auch neuropathischen Schmerzen zu bestehen.

Transdermales therapeutisches System (TTS)

Hinsichtlich der Technik der kontrollierten Wirkstoffabgabe aus dem Pflaster unterscheidet man 2 Systeme:

Matrixpflaster: Der Wirkstoff ist in einer aus einer oder mehreren Schichten bestehenden Matrix enthalten, die mithilfe einer Kleberschicht direkt auf der Haut aufliegt. Die Diffusionsgeschwindigkeit des Wirkstoffes aus der Matrix heraus bestimmt die Resorptionsgeschwindigkeit. In Sonderfällen kann es zwischen Matrix und Klebeschicht eine zusätzliche Membran geben, welche den Wirkstofffluss steuert. Expertenmeinungen zufolge können Matrixsysteme geteilt bzw. sogar geviertelt werden, um gerade bei opioidnaiven Patienten die Dosis in der Titrationsphase zu verringern und somit das Nebenwirkungspotenzial zu verkleinern. ▶

Depotpflaster: Unter einer Trägerfolie liegt ein Reservoir des Wirkstoffes, der aus dem Reservoir kontrolliert durch eine poröse Membran in die Haut abgegeben wird. Bei einer Verletzung der Kontrollmembran kann das Opioid schlagartig freigesetzt werden, was zu einer Überdosierung führen kann.

Vorteile von TTS:

- kontinuierliche Wirkstoffabgabe
- konstanter Plasmaspiegel
- lange Dosierungsintervalle
- hohe Patientenakzeptanz
- Umgehung des Gastrointestinaltrakts, dadurch evtl. Vermeidung gastrointestinaler Nebenwirkungen
- Umgehung des First-Pass-Metabolismus

Nachteile von TTS:

- relative Trägheit des Systems mit langsamer An- und Abflutung (12–21 h)
- Nicht-Berücksichtigung der Schmerz-Tageschwankungen
- temperaturabhängige transdermale Diffusion
- mögliche unvollständige transdermale Diffusion
- unerwünschte Wirkungen (z. B. Hautirritationen, Allergien)

Fentanyl: Das hoch lipophile Fentanyl wird in der Leber primär über CYP3A4 zum inaktiven und nicht-toxischen Norfentanyl demethyliert. Die Gabe von CYP3A4-Induktoren erhöht den Fentanyl-Bedarf. Inhibitoren von CYP3A4 oder eine Leberinsuffizienz senken den Fentanyl-Bedarf und begünstigen eine Intoxikation. Bei Niereninsuffizienz ist Fentanyl ein geeignetes Opioid. Allerdings kann Fentanyl trotz des hepatischen Abbaus akkumulieren. Die Dosis sollte daher bei einer GFR < 15 ml/min halbiert werden. Im Alter ist die Halbwertszeit von Fentanyl mehrfach verlängert. Sowohl bei Niereninsuffizienz als auch bei älteren Patienten ist somit wegen Akkumulationsgefahr Vorsicht geboten. Nach mehrtägiger Therapie ist nach Pflasterentfernung die Elimination von Fentanyl bei noch anhaltender Resorption aus der Haut langsam (mittlere Halbwertszeit 20–27 h).

Bei der ersten Anwendung als Pflaster wird ein Depot gebildet. Das führt dazu, dass die schmerzlindernde Wirkung verzögert nach ca. 12 Stunden einsetzt. Gleichzeitig lässt die schmerzlindernde Wirkung nach Entfernen des Pflasters nicht sofort nach. Die Abflutungszeit wird mit ca. 24 Stunden angegeben. Die Wirkdauer beträgt ca. 72 Stunden.

Fentanyl TTS sollte somit nicht zur Therapie von akuten Schmerzen verwendet werden, weil die therapeutische Wirkung erst verzögert einsetzt.

Im Jahr 2013 wurde ein Rote-Hand-Brief veröffentlicht, der darauf aufmerksam machte, dass es bei gleichzeitiger Verordnung von Fentanyl-haltigen Pflastern und serotonerg wirkenden Arzneimitteln zu einem Serotonin-Syndrom kommen kann.

Buprenorphin: Der Wirkeintritt des hoch lipophilen Buprenorphins erfolgt nach ca. 21 Stunden, die Abklingzeit nach Ent-

fernung des Pflasters liegt bei ca. 27 Stunden. Je nach Präparat ergibt sich eine Wirkdauer von ca. 72–96 Stunden.

Die Substanz wirkt als Partialagonist am μ -Rezeptor. Dieser besondere Wirkmechanismus erhöht die Anwendungssicherheit erheblich. Eine Atemdepression kann auch bei massiver Überdosierung fast nicht auftreten. Die antagonistische Wirkung am κ -Rezeptor kann sich bei älteren Schmerzpatienten, insbesondere solchen mit depressiven Verstimmungen, positiv auswirken. In ihrer Vigilanz werden die Patienten kaum durch Buprenorphin beeinflusst. Gerade bei Patienten mit Erkrankungen der Atemwege, wie z. B. COPD, ist die nicht relevante Beeinflussung des Atemminutenvolumens durch Buprenorphin von Nutzen.

Bei multimorbiden Patienten mit einer Vielzahl an Begleitmedikationen bleibt die Therapie mit diesem opioiden Partialagonisten aufgrund des geringen Wechselwirkungsspektrums überschaubarer. Buprenorphin wirkt im Gegensatz zu anderen Opioiden deutlich geringer immunsuppressiv, davon profitieren gerade ältere und immungeschwächte Schmerzpatienten. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit oder ohne Nierenersatzverfahren kann die Behandlung mit Buprenorphin in der Regel in normaler Dosis erfolgen. Obwohl Buprenorphin über CYP3A4 metabolisiert wird, haben CYP3A4-inhibierende Medikamente auf die Plasmakonzentrationen von transdermal verabreichtem Buprenorphin keinen relevanten Einfluss.

Ein weiterer Vorteil sind die lange Wirkdauer trotz geringer Eliminationshalbwertszeit und die geringe Bindung an für andere Pharmaka relevante Proteine. Buprenorphin besitzt eine starke Wirksamkeit bei nozizeptiven Schmerzen und kann auch vorteilhaft zur Behandlung neuropathischer Schmerzen angewendet werden. Aufgrund einer Blockade spannungsaktiver Na-Kanäle ist eine antihyperalgetische Wirksamkeit gegeben.

Die Substanz löst eine geringere Toleranzentwicklung aus und kann mit anderen μ -Agonisten kombiniert werden.

Erhöhung des Therapieerfolges – Reevaluation

Wie auch im Positionspapier zum Einsatz von Opioiden bei tumor- und nicht-tumorbedingten Schmerzen der Österreichischen Schmerzgesellschaft eindringlich betont wird, dürfen Opiode nur bei jenen chronischen Schmerzen zum Einsatz kommen, die auf ihren Wirkmechanismus ansprechen.¹⁹ Eine Langzeittherapie mit Opioiden kommt grundsätzlich nur bei Therapie-Respondern infrage, bei denen das definierte Therapieziel bei geringen bzw. tolerablen Nebenwirkungen erreicht wird. Bei Nicht-Respondern sollte zunächst eine Opioidrotation erwogen werden, bevor die Therapie beendet wird. Eine alleinige Therapie mit Opioiden ist bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen nicht zweckmäßig. Diese sollten im Sinne eines multimodalen Therapieansatzes mit Nicht-Opioidanalgetika bzw. Koanalgetika unter Berücksichtigung von Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen, mit Methoden der physikalischen Medizin oder Physiotherapie, psychotherapeutischen Interventionen oder Lebensstilmodifikationen kombiniert werden.

Es ist wichtig, gemeinsam mit den Patienten individuelle und realistische Therapieziele zu formulieren. Eines der wichtigsten

Instrumente der Therapie ist die regelmäßige Kontrolle des Therapieerfolges und vor allem der Nebenwirkungen.²⁰ Dies gilt vor allem für multimorbide Patienten im besonderen Ausmaß. Da sich die gesundheitliche Situation, die Organinsuffizienzen und etwaige zusätzliche therapiebedürftige Erkrankungen rasch verschlechtern können, ist eine regelmäßige und teilweise auch engmaschige Kontrolle unumgänglich. Gut verträgliche und in ihrer Dosierung angepasste Substanzen kumulieren unter Umständen plötzlich allein wegen eines Infektes und der Gabe eines Antibiotikums und lösen gravierende Nebenwirkungen aus.

Rationale Polypharmakotherapie

Ein interdisziplinärer Ansatz erscheint beim geriatrischen Patienten wünschenswert. In Absprache mit den anderen Fachdisziplinen, welche in die Behandlung des Patienten involviert sind, sind Therapiestrategien zu forcieren, die bei multimorbiden Patienten einen sicheren Benefit bringen.

Überlegungen für eine eventuelle Beendigung einer Opioidtherapie:

- Stimmt die Indikation für das Opioid und ist diese noch vorhanden?
- Stimmen die Dosierungen, das Dosierungsintervall und die Verabreichung mit dem derzeitigen Gesundheitszustand überein?
- Gibt es Medikamenteninteraktionen oder erkrankungsbedingt neu aufgetretene Kontraindikationen?
- Fehlende Schmerzreduktion?
- Unkontrollierte Dosissteigerung?
- Einnahmeunregelmäßigkeiten?

Zusammenfassung: Auch bei geriatrischen Patienten ist die Anwendung von Opioiden zur Schmerzkontrolle indiziert.

Altersbedingte Organfunktionseinschränkungen, Polymorbidität und medikamentöser Polypragmatismus erfordern allerdings eine gezielte Opioidauswahl entsprechend der Schmerzintensität und -intensität, eine vorsichtige Therapieeinleitung, die konsequente Behandlung auftretender Nebenwirkungen und die regelmäßige Reevaluation des Therapieerfolges mit etwaiger Dosisanpassung. Eine regelmäßige Kontrolle von Organfunktionen mittels Laboranalysen wird empfohlen. Leitlinien hinsichtlich der Opioidverordnung und -überprüfung sind einzuhalten. Anzustrebende Zielgrößen für eine adäquate Opioidtherapie bei nicht-tumorbedingtem chronischem Schmerz sind eine Reduktion der Schmerzintensität inklusive Schlafverbesserung, eine Verbesserung der Lebensqualität, eine Verbesserung des Funktionsniveaus sowie eine Steigerung der psychosozialen Aktivität. ■

- ¹ American Geriatrics Society. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57:1331–46
- ² American Geriatric Association. Panel on persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50:205–24
- ³ Kee WG et al., Persistent pain in the older patient – evaluation and treatment. In: Gatchel RJ, Turk DC (Eds.): *Psychological approaches to pain management*. Guilford Press, New York 1996; p371–402
- ⁴ Ferrell B, Ferrell B. Pain in the elderly. IASP Press, Seattle 1996
- ⁵ Weiner D, Rudy T. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50:2035–40
- ⁶ Tegeder I et al., *Schmerz* 1999; 13:183–95
- ⁷ McQuay H. *Lancet* 1999; 353:2229–32
- ⁸ Schuler M et al., *Schmerz* 2002; 6:171–78
- ⁹ Bellville J et al., *JAMA* 1971; 217:1835–41
- ¹⁰ Macintyre P, Jarvis D. *Pain* 1995; 64:357–64
- ¹¹ Loick G et al., *Dtsch Med Wochenschr* 2000; 125:1216–21
- ¹² Rastogi R, Meek BD. *Clin Interv Aging* 2013; 8:37–46
- ¹³ Abdulla A et al., *Age Ageing* 2013; 42(Suppl. 1):1–57
- ¹⁴ Fine PG. *Pain Med* 2012; 13(Suppl. 2):57–66
- ¹⁵ Pinter G et al., *Wien Med Wochenschr* 2010; 160: 235–46
- ¹⁶ Al-Hashimi M, Scott SW et al., *BJA* 2013; 111(1):80–88
- ¹⁷ Kress HG. *EJP* 2009; 13(3)219–30
- ¹⁸ Vorsanger G et al., *Clin Ther* 2007; 29(Suppl.):2520–35
- ¹⁹ Kahan M, Mailis-Gagnon A et al., *Pain Research and Management* 2011; 16(3):157–58
- ²⁰ Chou R et al., APS-AAPM. Clinical Guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain 2009; 10(2): 113–130.e22

ÄRZTLICHER FORTBILDUNGSANBIETER:

Österreichische Schmerzgesellschaft

LECTURE BOARD:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Lampl
Univ.-Prof. Dr. Sabine Sator-Katzenschlager

