

# Opioide: Nebenwirkung Obstipation

Teil 2 über Ursachen und Therapie von unerwünschten gastrointestinalen Wirkungen der Opioidbehandlung von Schmerzen. *Von W. Stromer*

In der Behandlung des akuten Schmerzes, von chronischem, nicht von einem Tumor bedingtem Schmerz bzw. von Tumorschmerzen werden Opioide eingesetzt. Sie haben im Vergleich mit Analgetika viele Vorteile, es sind jedoch deren meist gut behandelbaren Nebenwirkungen zu berücksichtigen. Ein zentrales Thema sind die gastrointestinalen Nebenwirkungen. Die Obstipation ist die häufigste und hartnäckigste unerwünschte Wirkung, die unbehandelt zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität führen kann.

Nicht nur die periphere, sondern auch die intravenöse bzw. intrathekale Applikation von Opioiden führen aufgrund einer Blockade der im Plexus myentericus Auerbachii liegenden Opioidrezeptoren im Darm sowie von Rezeptoren im ZNS zu einer Hemmung der Darmmotilität mit einer daraus resultierenden Verzögerung der Darmpassage. Es folgt daraus die obstipierende Nebenwirkung der Opioide, was eine frühzeitige laxative Therapie verlangt.

Die Behandlung der Obstipation setzt eine sorgfältige Anamnese und Untersuchung des Patienten voraus. Darüber hinaus sind Kenntnisse der komplexen reflektorischen Vorgänge in der Pathophysiologie und Wirkmechanismen der Laxantien unerlässlich. Therapieempfehlungen auf der Basis langjähriger klinischer Erfahrung bei noch unzureichender evidenzbasierter Datenlage haben sich in Hinblick der Verwendung von Laxantien etabliert.

Anatomisch wird der Darm von zwei Nervennetzen umgeben. Ein Netz, der Plexus myentericus Auerbachii, liegt zwischen der longitudinalen und der zirkulären Muskelgruppe. Die maßgebliche Abstimmung der propulsiven Motorik, insbesondere

*Der obstipierende Effekt der Opioide zeigt keine eindeutige Dosisabhängigkeit – dieser kann schon bei etwa einem Viertel der analgetisch wirksamen Opioid-Dosis auftreten.*

im Dünndarm, erfolgt über eine Balance zwischen cholinergen und enkephalinen Neuronen, wobei eine Bindung von extern aufgenommenen Stoffen an der einen oder anderen Neuronenpopulation zu einer, im Fall der Verwendung von Opioiden, Motilitätshemmung führt. Aufgrund einer Bindung der Opioide an spezifische Rezeptoren im Plexus myentericus Auerbachii wird somit die Freisetzung von Acetylcholin verhindert.

### Obstipierende Wirkung

Die Verwendung von Opioiden führt zu einer Pyloruskonstriktion mit verzögerter Magenentleerung und etwaigem Reflux. Die Bedeutung

resultierender Abnahme der propulsiven Motorik. Darüber hinaus bewirken Opioide eine Zunahme der segmentalen Kontraktion der zirkulären glatten Muskulatur. Somit ergibt sich eine verlängerte Verweildauer des Darminhalts. Es kommt zu Wasserentzug und die Faeces werden eingedickt. In weiterer Folge werden die intestinale, gastrische, biliäre und pankreatische Sekretion vermindert. Verstärkt wird die Obstipation durch Zunahme des Tonus der intestinalen Sphinkter und durch die Abnahme des Defäkationsreflexes. Es resultiert daraus eine spastische Obstipation.

### Definition der „Verstopfung“

15 Prozent der Bevölkerung klagen über Obstipation – Frauen häufiger als Männer und die Inzidenz nimmt mit dem Alter zu. Keine der verschiedenen Definitionen und Klassifikationen der Obstipation wurde bisher als international verbindlich anerkannt. Eine normale Stuhlfrequenz wird als dreimal pro Tag bis dreimal pro Woche definiert. In vielen Fällen besteht jedoch keine Obstipation,

*Alle Nebenwirkungen der Opioide unterliegen einer Toleranzentwicklung mit Ausnahme der Obstipation und auch der Miosis.*

sondern eine „Pseudoobstipation“. Hier sind die Normvorstellungen hinsichtlich Stuhlfrequenz und -konsistenz falsch. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von einem „Horror autotoxicus“ – der Angst, sich bei nicht täglichem Stuhlgang aus dem Darm zu vergiften.

### Begleitphänomen Obstipation

Die obstipierende Wirkung der Opioide ist besonders für Morphin nachgewiesen worden. Die Obstipation ist ein Begleitphänomen jeglicher Opioidtherapie. So ist aus der klinischen Anwendung bekannt, dass die Prävalenz betreffend opioidinduzierter Obstipation bei chronischer Opioideinnahme bei Tumorpatienten bis zu 95 Prozent aller Fälle und bei Nicht-Tumorpatienten bis zu 40 bis 45 Prozent aller Fälle beträgt. Der Ausprägungsgrad kann bei 40 Prozent aller behandelten Patienten sehr problematisch sein und die Lebensqualität dadurch drastisch beeinträchtigen.

Alle Opioide verursachen durch die Wirkung auf die glatte Muskulatur periphere gastrointestinale Nebenwirkungen. Die klinischen Folgen sind neben der Obstipation auch Blä-

hungen, abdominelle Spannungen, Krämpfe, gastro-ösophagealer Reflux, Übelkeit und Erbrechen. Diese Symptome ergeben das klinische Bild einer opioidinduzierten enteralen Dysfunktion (OIBD). Es konnte eindeutig gezeigt werden, dass die opioidinduzierte Obstipation keine Bagatellerkrankung ist, sondern eine



**Dr. Waltraud Stromer**  
Fachärztin für Anaesthesiologie und allgemeine Intensivmedizin, Leiterin der Schmerzambulanz am Landeskrankenhaus Waldviertel Horn

relevante Beeinträchtigung der Lebensqualität darstellt, was wiederum aufgrund resultierender mangelnder Compliance seitens der Patienten den Erfolg der analgetischen Behandlung um bis zu 30 Prozent reduzieren kann.

Natürlich ist das Risiko einer Obstipation nicht für jeden Patienten gleich hoch. Eine Aufteilung der einzelnen Opioide nach ihrem Obstipationsrisiko ist nach aktueller Studienlage nicht möglich. Wohl aber lässt sich allein aufgrund der Pharma-

kologie der einzelnen Wirkstoffe eine Tendenz für oder gegen das Auftreten einer Obstipation erkennen. Der Einsatz von transdermal-therapeutischen Opioiden scheint den direkten Einfluss auf die Darmtätigkeit – im Gegensatz zu früheren Meinungen – nicht deutlich zu vermindern. Aufgrund der Umgehung des First-

*Um den unwillkommenen Kreislauf von Opioid-Einnahme bis hin zur OIBD soweit wie möglich zu durchbrechen, ist eine kontinuierliche Obstipationsprophylaxe obligat.*

Pass-Effektes der Leber, wodurch geringere Wirkstoffkonzentrationen notwendig werden, wurde eine geringere Obstipationsrate vermutet. Auch hinsichtlich Laxantien-Wirksamkeit besteht kein Unterschied hinsichtlich der einzelnen Opioide.

Die Abgrenzung zwischen normaler Stuhlfrequenz und Obstipation ist nicht immer leicht; daraus haben sich eine Vielzahl von Darmfunktions-Bewertungsinstrumenten in Form von Patienteninterviews und Selbstbewertungsskalen entwickelt (siehe Tabelle „Bowel Funktion Index“ links unten, der das Maß zur Beurteilung der Darmfunktion darstellt).

Fortsetzung auf Seite 14

## Bowel Function Index (BFI)

BFI (Bowel Function Index) - Kriterien	Punktzahl: gut - schlecht
Leichtigkeit der Defäkation während der letzten 7 Tage vor Konsultation	NAS = numerische Analogskala 0 = einfach 100 = mit größter Schwierigkeit
Gefühl der inkompletten Entleerung während der letzten 7 Tage vor Konsultation	NAS: 0 = überhaupt nicht 100 = sehr stark
Persönliche Einschätzung der Obstipation während der letzten 7 Tage vor Konsultation	NAS: 0 = überhaupt nicht 100 = sehr stark

Der BFI ist das arithmetische Mittel der genannten drei Variablen: BFI < 30 (normale Darmfunktion)  
BFI-Reduktion um 12 Punkte = klinisch relevante Verbesserung

Die Dominanz in der Affinität zu einem Rezeptortyp schlägt sich im klinischen Spektrum des jeweiligen Opioid-Präparates auch hinsichtlich der auftretenden Nebenwirkungen nieder. So kommt beispielsweise bei der Auslösung einer opioidbedingten, gastrointestinalen Motilitätsstörung den im Darm befindlichen  $\mu_2$ -Bindungsstellen eine zentrale Bedeutung zu.

der Opioide auf die gastrale Entleerung ist eindeutig belegt. Besonders jedoch sind unter langfristiger Opioideinnahme die Hemmung der propulsiven Motorik und eine spastische Einschnürung des Dünndarms nachweisbar. Ursächlich hierfür ist die verminderte Acetylcholin-Freisetzung. Dadurch kommt es am Dünn- und Dickdarm zur Erschlaffung der Längsmuskulatur mit daraus

