

## Chronischer Schmerz

# Auswahl & Einsatz von starken Opioiden

WIEN – Für die Auswahl von Opioiden in der Behandlung chronischer Schmerzen spielt nicht nur die Schmerzstärke eine Rolle, sondern auch die Art der Schmerzen. Weiters zu berücksichtigen sind das Nebenwirkungspotenzial der verwendeten Substanzen und deren pharmakokinetische Eigenschaften. Im Rahmen des 1. Van Swieten Innovationstages gab Dr. Waltraud Stromer, Oberärztin an der Abteilung für Anästhesie und allgemeine Intensivmedizin am Landeskrankenhaus Waldviertel Horn, einen Überblick über Auswahl und Einsatz von Opioiden bei chronischen Schmerzen.

Sie kennen alle das WHO-Stufenschema, das ursprünglich zur Tumorschmerzbehandlung konzipiert wurde: Die Schmerzstärke 4 – 6 auf der Numerischen Rating-Skala (NRS) erfordert schwache Opioiden in Kombination mit Nicht-Opioiden, ab einer Schmerzstärke > NRS 7 kommen die starken Opioiden in Kombination mit Nicht-Opioiden zum Zug. „immer parallel mit adjuvanten Therapiemaßnahmen“, weist Dr. Stromer auf einen wichtigen Punkt hin, denn so genannte Co-Analgetika wirken sich opioidsparend aus. Dieses Schema wird sowohl in der Akutschmerztherapie als auch in der Therapie chronischer Schmerzen verwendet. „Opioiden wählt man aber nicht nur nach der Schmerzstärke, sondern auch entsprechend der zu Grunde liegenden Schmerzart aus“, ergänzt die Schmerzspezialistin. So muss differenziert werden, ob es sich um einen somatischen Schmerz, einen neuropathischen, einen viszeralen oder einen sympathisch getriggerten Schmerz handelt. „Wichtig im Rahmen der Schmerztherapie ist es auch, die Rhythmik der Schmerzintensität zu berücksichtigen. Eine Arthrose z.B. schmerzt hauptsächlich am Tag, wenn ich das Gelenk bewege, eine Arthritis schmerzt hauptsächlich in der Nacht.“ In diesem Zusammenhang spricht Dr. Stromer die transdermalen Systeme an, die eine nahezu stabile Wirkstoffkonzentration über 24 Stunden ohne Plasmaspitzen abgeben. Die Handhabung sei zweifellos problemlos und die Patientenakzeptanz hoch. „Jedoch werden keine Tagesschwankungen in der Schmerzintensität berücksichtigt“, gibt Dr. Stromer zu bedenken.



Dr. Waltraud Stromer



Rückenschmerzen machen 80 Prozent der chronischen Schmerzen aus. Sie bedürfen eines multimodalen Behandlungskonzepts.

Die meisten Opioiden sind  $\mu$ -Rezeptoragonisten, die man zur Behandlung somatischer Schmerzen verwendet. „Deshalb ist Morphin, Hydromorphon, Oxycodon, Buprenorphin und Tramadol zur Behandlung somatischer Schmerzen indiziert.“ Für viszerale Schmerzen hingegen benötigt man Substanzen, die an die peripheren  $\kappa$ -Rezeptoren binden. Morphin, Nalbuphin und v.a. Oxycodon eignen sich deshalb zur Behandlung viszeraler Schmerzen. Zur Behandlung neuropathischer Schmerzen braucht man ebenfalls Substanzen, die den  $\kappa$ -Rezeptor besetzen. Aber auch der NMDA-Rezeptorantagonist Methadon, der Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Tramadol und – auf Grund seiner Blockade spannungsaktiver Na-Kanäle – Buprenorphin werden zur Therapie neuropathischer Schmerzen herangezogen.

## Vorsicht bei psychogener Schmerzätiologie

Auch das Nebenwirkungspotenzial muss bei der Auswahl der Opioiden berücksichtigt werden. „Wir kennen periphere und zentrale Nebenwirkungen“, so Dr. Stromer. Zu den zentralen Nebenwirkungen zählt u.a. die Atemdepression, die bei Patienten über 80 Jahre neunmal häufiger auftritt. Weitere zentrale Nebenwirkungen sind die Emesis, die Miose, die Antidiurese und die Euphorie; Letztere bildet die Basis für die Entstehung von Abhängigkeit. „Vor allem bei Patienten mit psychogener Schmerzätiologie und Somatisierung müssen wir vorsichtig sein“, warnt Dr. Stromer. Auch muss diesbezüglich zwischen Tumorschmerzen und nicht tumorbedingten Schmerzen unterschieden werden, denn die Prävalenz für Abhängigkeit bei Opioid-Langzeittherapie liegt im ersten Fall bei 0 bis 7,7 Prozent, im letzten Fall bei bis zu 50 Prozent, wie eine Studie zeigte. Abhängigkeit kann vermieden werden, indem man unretardierte Opioiden nicht kritiklos, „Rescue-Medikamente“, die schnell im ZNS anfluten, nur kurzfristig anwendet. Retardierte Opioiden sollten nach festem Zeitschema eingesetzt werden, nicht nach Bedarf. Periphere gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, gestörte Magen-Darm-Passage und Obstipation kommen auf Grund der Wirkung von Opioiden auf die glatte

Muskulatur zu Stande. Speziell die Obstipation empfinden die Patienten als quälend, weshalb die Compliance abnimmt und der Erfolg einer Opioidmedikation um bis zu 30 Prozent sinken kann. Eine Obstipationsprophylaxe ist deshalb unumgänglich. Die Wirkstoffkombination aus einem Opioidagonisten mit hoher oraler Bioverfügbarkeit und einem Opioidantagonisten, der durch einen hohen First-Pass-Effekt fast nur lokal im Darm wirkt, ist eine innovative Therapieoption, mit der die Obstipation von vornherein verhindert werden kann. Der Antagonist wirkt hauptsächlich den peripheren Nebenwirkungen entgegen, während der Agonist ungehindert seine analgetische Wirkung im ZNS entfalten kann.

„Bis auf die Obstipation und die Miosis sind alle Nebenwirkungen – genauso wie die analgetische Wirkung – einer Toleranzentwicklung unterlegen“, macht Dr. Stromer auf ein Phänomen aufmerksam, das auch von klinischer Relevanz ist: So ist beispielsweise die Emesis speziell zu Beginn einer Opioidtherapie zu bedenken und möglichst noch vor ihrem Auftreten mit einem Antiemetikum zu behandeln. Auch hierfür gibt es ein Stufenschema, das entsprechend der Stärke der Emesis eine geeignete Medikation vorsieht.

### Pharmakokinetische Faktoren berücksichtigen

„Wichtig bei der Auswahl der Opioide ist auch die Plasmaeiweißbindung“, erklärt Dr. Stromer weiters. Fentanyl und Buprenorphin z.B. haben eine Plasmaeiweißbindung (PEB) von über 90 Prozent. Hier kann es zu Interaktionen mit Medikamenten kommen, die eine ebenso hohe PEB haben, wie z.B. Statine, Diazepam, Amitriptylin, Omeprazol, Digitoxin, Carvedilol, Furosemid und bestimmte Antibiotika. Auch Ibuprofen und Diclofenac sind in hohem Maße an Plasmaeiweiß gebunden. Das kann die Opioidwirkung verstärken oder führt im schlimmsten Fall zu Intoxikationserscheinungen. „Bei Patienten mit Polymedikation sollte man deshalb Opioide mit geringer PEB auswählen“, rät die Medizinerin. Hydromorphon und Oxycodon würden sich diesbezüglich anbieten.

Ein weiterer Faktor, der bei der Auswahl des Opioids zu berücksichtigen ist, ist die Art der Metabolisierung. Interaktionen treten dann auf, wenn das entsprechende Opioid – wie viele andere Medikamente – über das Cytochrom-P-450-System metabolisiert wird. Hydromorphon z.B. wird zwar über die Leber verstoffwechselt, jedoch unabhängig vom CYP-System. Deshalb kann es ohne Bedenken auch bei Polymedikation eingesetzt werden. Leber- und Nierenfunktionswerte sind natürlich in diesem Zusammenhang genauso im Auge zu behalten. „Kein Morphin bei Leber- und Nierenversagen“, warnt die Expertin ausdrücklich. Denn es wird in der Leber glukuronidiert und anschließend über die Niere ausgeschieden.

### Toleranzentwicklung & OIH

Gibt man ein Opioid länger als eine Woche, kommt es auf Grund eines Toleranzeffektes zu einer Wirkabnahme. Die Dosis muss erhöht werden, damit die ursprüngliche Wirksamkeit gegeben ist. Die notwendige Opioiderhöhung beträgt

30 bis 50 Prozent. Dieses Faktum muss auch bei der Umstellung auf ein anderes Opioid berücksichtigt werden. Dr. Stromer: „Es ist notwendig, im Rahmen einer Rotation mit 30 bis maximal 50 Prozent der Äquivalenzdosis zu beginnen, damit es nicht zum Auftreten von Nebenwirkungen oder Intoxikationserscheinungen kommt.“

Bei der Opioid-induzierten Hyperalgesie (OIH) wird ein ursprünglich nicht schmerzhafter Reiz plötzlich als schmerzhaft empfunden (Allodynie), ein früher schon schmerzhaft empfundener Reiz wird noch stärker wahrgenommen (Hyperalgesie). Die Opioid-induzierte Hyperalgesie kommt dadurch zu Stande, dass durch Sensibilisierung im ZNS pronozizeptive Effekte antinozizeptive Effekte überwiegen. Die Schmerzen sind dann diffus und betreffen häufig den ganzen Körper. Es besteht eine hohe Schmerzintensität (NRS 8 – 10) trotz adäquater Schmerztherapie. Wird die Dosis gesteigert, kommt es zu keiner Besserung, unter Umständen sogar zu einer Verschlechterung. „Neben einer Opioidrotation gibt es Mechanismen, die wir im Innerhospitalbereich verwenden, um der Opioid-induzierten Hyperalgesie präventiv zu begegnen.“ Auf Grund ihres opioidsparenden Effektes eignen sich hierfür bestimmte Blockadetechniken, Ketamin und Clonidin. Aber auch COX-2-Hemmer, die als Basen durch die Blut-Hirn-Schranke diffundieren, sowie Paracetamol und NSAR wirken antihyperalgetisch.

### Biopsychosoziale Schmerzanamnese

Zum Schluss weist die Schmerzspezialistin noch auf die Bedeutung der biopsychosozialen Schmerzanamnese hin: „Wichtig ist es, vor einer Medikation unbedingt die schmerzchronifizierenden psychischen und sozialen Faktoren in der Anamnese zu erheben und eine exakte, kompetente somatische Schmerzdifferenzierung vorzunehmen.“ Speziell bei Rückenschmerzen, die 80 Prozent der chronischen Schmerzen ausmachen, sind psychosoziale Faktoren wichtige Triggermechanismen. Ein multimodales Konzept – Psychotherapie, Physiotherapie und medikamentöse Schmerztherapie – ist bei diesen Patienten deshalb notwendig.

Dr. Stromer gibt dem Publikum schließlich noch fünf Fragen mit auf den Weg, um vor Beginn einer medikamentösen Schmerztherapie zu klären, ob die Gabe eines Opioids unbedenklich ist:

- ▶ Haben die Schmerzen eine klare Ursache?
- ▶ Passt die Schmerzstärke zur Krankheit?
- ▶ Ist der Patient psychisch unauffällig?
- ▶ Wurden mögliche Kontraindikationen für Opioide berücksichtigt?
- ▶ Wenn der Patient bereits Vorerfahrung mit Opioiden hat – waren diese damals wirksam?

„Werden diese fünf Fragen mit Ja beantwortet, können Sie ein Opioid geben, wird eine der Fragen mit Nein beantwortet, sollte der Patient einem Spezialisten zugewiesen werden“, so Dr. Stromer abschließend.

**GLu**