

Schwierige Entscheidung

Auswahl und Einsatz von Opioiden bei chronischen Schmerzen. Von OA Dr. Waltraud Stromer

Bei der Behandlung chronischer Schmerzen mit Opioiden muss neben der Schmerzstärke auch die Schmerzart berücksichtigt werden. Das Nebenwirkungspotential der verwendeten Substanzen und der pharmakokinetischen Eigenschaften spielen ebenso eine große Rolle. Von besonderer Bedeutung ist jedoch die Evaluierung psychogener Schmerzätiologien, da hier eine besondere Vorsicht im Rahmen der Schmerzchronifizierung geboten ist.

Das WHO-Stufenschema, ursprünglich zur Tumorschmerzbehandlung konzipiert, dient auch als Anhaltspunkt im Rahmen der Behandlung von Nicht-Tumorschmerz – akut wie auch chronisch: Die Schmerzstärke 4–6 auf der Numerischen Rating-Skala (NRS) erfordert schwache Opioiden in Kombination mit Nicht-Opioiden; ab einer Schmerzstärke > NRS 7 werden starke Opioiden in Kombination mit Nicht-Opioiden eingesetzt – parallel zu indizierten adjuvanten Therapiemaßnahmen, wie den so genannten Co-Analgetika, welche einen opioidsparenden Effekt haben.

Werden Opioiden länger als eine Woche verordnet, kommt es aufgrund einer Toleranzentwicklung zu einer Wirkabnahme.

Die Opioidauswahl richtet sich jedoch auch nach der vorliegenden Schmerzart, welche vor Therapiebeginn in somatisch, neuropathisch, viszeral oder sympathisch getriggert differenziert werden muss. Die psychosozialen Co-Faktoren, welche im Rahmen der Schmerzchronifizierung eine enorme Wichtigkeit haben, sind ebenso genauestens anamnestisch zu erheben.

Auswahl der Opioiden je nach Rezeptoraffinität

Alle Opioiden entfalten ihre Wirkung durch Bindung an spezifische, membrangebundene Proteine, die Opioidrezeptoren. Die schmerzstillende Hauptwirkung hängt von der Art des Opioidrezeptors ab, an den das Opioid bindet.

Die meisten Opioiden sind μ -Rezeptoragonisten, welche sich zur Behandlung somatischer Schmerzen eignen. Morphin, Fentanyl, Hydromorphon, Oxycodon, Methadon und

torantagonist Methadon, der Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Tramadol und – aufgrund seiner Blockade spannungsaktiver Na-Kanäle – Buprenorphin zeigen antineuropathische Wirksamkeit.

Wichtig im Rahmen der Schmerztherapie ist es auch, die Tagesrhythmik der Schmerzintensität zu berücksichtigen: Eine Arthrose beispielsweise schmerzt hauptsächlich am Tag, eine Arthritis hauptsächlich in der Nacht.

Transdermale Systeme, welche eine nahezu stabile Wirkstoffkonzentration über 24 Stunden ohne Plasmaspitzen abgeben, sind zwar problematisch in der Handhabung und erfreuen sich daher einer hohen Patientenakzeptanz, die Tagesschwankungen der Schmerzintensität werden jedoch nicht berücksichtigt. Dies erreicht man nur durch eine asymmetrische Dosierung oral verabreicht retardierter Opioiden.

Tramadol zeigen hier ihre analgetische Potenz. Für viszerale Schmerzen hingegen benötigt man Substanzen, die an die peripheren κ -Rezeptoren binden. Morphin, Naluphin und vor allem Oxycodon sind hier indiziert.

Zur Therapie neuropathischer Schmerzen benötigt man ebenfalls Substanzen, die den κ -Rezeptor besetzen. Aber auch der NMDA-Rezeptor

Berücksichtigung zentraler und peripherer Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungspotenzial muss bei der Opioidauswahl ebenso berücksichtigt werden. Zu den zentralen Nebenwirkungen zählen unter anderem die Atemdepression, welche bei Patienten über 80 Jahre neunmal häufiger auftritt, wie auch die Euphorie, welcher gerade bei Patienten mit psychogener Schmerzätiologie und Somatisierung eine besondere Rolle zugeschrieben wird, da diese die Basis für die Entstehung von Ab-

hängigkeit ist. Diese kann jedoch vermieden werden, indem man unretardierte Opioiden nach einem festen Zeitschema nicht kritisch und kurzwirksame Opioiden als „Rescue-Medikation“ mit schneller ZNS-Anflutung nur kurzfristig anwendet.

Periphere gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, gestörte Magen-Darm-Passage und Obstipation entstehen auf Grund der Opioidwirkung auf die glatte Muskulatur. Gerade die Obstipation wird als sehr quälend empfunden, weshalb die Compliance der Patienten sinkt und sich der Erfolg einer Behandlung um bis zu 30 Prozent reduzieren kann.

ZWEI WICHTIGE PHARMAKOKINETISCHE FAKTOREN

Plasmaeiweißbindung und Bioverfügbarkeit

Pharmakokinetische Faktoren wie die Plasmaeiweißbindung und die Bioverfügbarkeit sind wichtige zu berücksichtigende Parameter bei der Opioidauswahl. Bei Opioiden mit einer Plasmaeiweißbindung (PEB) von über 90 Prozent, was zum Beispiel bei Fentanyl und Buprenorphin der Fall ist, kann es zu Interaktionen mit Medikamenten kommen, die eine ebenso hohe PEB haben, wie etwa Statine, Diazepam, Amitriptylin, Omeprazol, Ibuprofen, Diclofenac, Celecoxib, Digoxin, Carvedilol, Furosemid und bestimmte Antibiotika. Dies kann die Opioidwirkung verstärken oder gar zu Intoxikationserscheinungen führen.

Bei Patienten mit Polymedikation muss daher ein Opioid mit geringer PEB, wie dies bei Hydromorphon und Oxycodon der Fall ist, eingesetzt werden.

Ein weiterer wichtiger zu berücksichtigender Faktor bei der Opioidauswahl ist die Art der Metabolisierung. Mit Interaktionen ist zu rechnen, wenn das Opioid, wie viele an-



Bei der Opioid-Auswahl müssen viele Faktoren berücksichtigt werden.

Bis auf die Miosis und Obstipation sind alle Nebenwirkungen – wie die analgetische Wirkung selbst – einer Toleranzentwicklung unterlegen. Eine Obstipationsprophylaxe ist aus diesem Grund obligat. Eine innovative Therapieoption diesbezüglich ist eine Wirkstoffkombination aus einem Opioidagonisten (Oxycodon) mit hoher oraler Bioverfügbarkeit und einem Opioidantagonisten (Naloxon), der wegen seines hohen First-Pass-Effektes fast nur lokal im Darm wirkt. Während der Antagonist den peripheren Nebenwirkungen entgegen wirkt, kann der Agonist ungehindert die analgetische Wirksamkeit im ZNS entfalten.

ZWEI WICHTIGE PHARMAKOKINETISCHE FAKTOREN

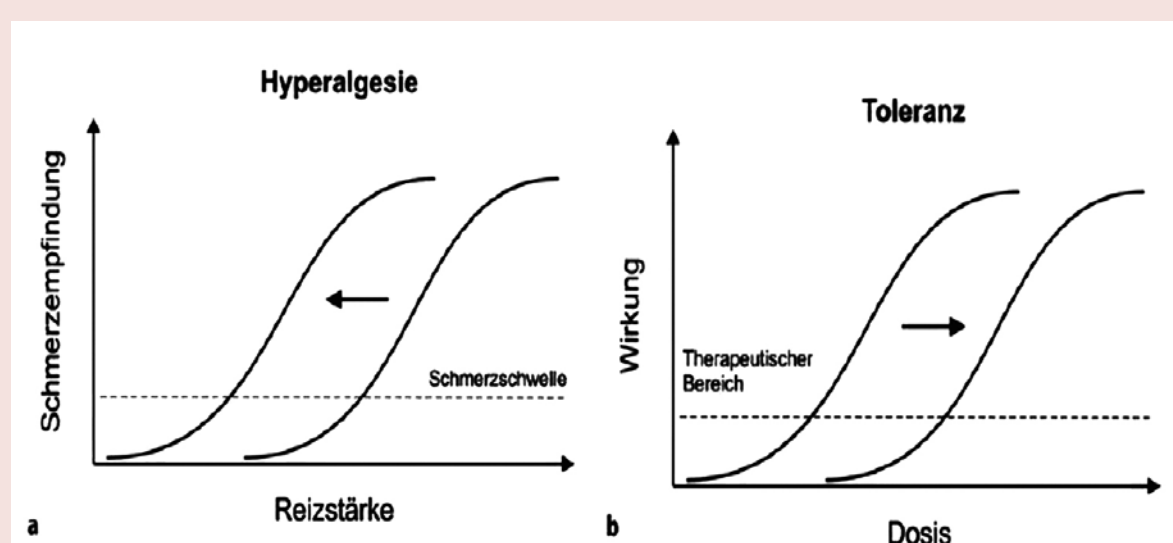
Plasmaeiweißbindung und Bioverfügbarkeit

Pharmakokinetische Faktoren wie die Plasmaeiweißbindung und die Bioverfügbarkeit sind wichtige zu berücksichtigende Parameter bei der Opioidauswahl. Bei Opioiden mit einer Plasmaeiweißbindung (PEB) von über 90 Prozent, was zum Beispiel bei Fentanyl und Buprenorphin der Fall ist, kann es zu Interaktionen mit Medikamenten kommen, die eine ebenso hohe PEB haben, wie etwa Statine, Diazepam, Amitriptylin, Omeprazol, Ibuprofen, Diclofenac, Celecoxib, Digoxin, Carvedilol, Furosemid und bestimmte Antibiotika. Dies kann die Opioidwirkung verstärken oder gar zu Intoxikationserscheinungen führen.

Bei Patienten mit Polymedikation muss daher ein Opioid mit geringer PEB, wie dies bei Hydromorphon und Oxycodon der Fall ist, eingesetzt werden.

Ein weiterer wichtiger zu berücksichtigender Faktor bei der Opioidauswahl ist die Art der Metabolisierung. Mit Interaktionen ist zu rechnen, wenn das Opioid, wie viele an-

Hyperalgesie und Toleranz



Opioidinduzierte Hyperalgesie: Linksverschiebung der Reiz-Empfindungs-Kurve: das heißt, ein ursprünglich nicht schmerzhafter Reiz wird als schmerzhaft empfunden, während ein ursprünglich schon schmerzhafter Reiz noch an Intensität zunimmt. Toleranz: Linksverschiebung der Dosis-Wirkungs-Kurve, das heißt das Opioid verliert seine Wirkstärke.

Fünf Fragen zur Opioid-Indikation

1. Haben die Schmerzen eine klare Ursache?
2. Passt die Schmerzstärke zur Krankheit?
3. Ist der Patient psychisch unauffällig?
4. Wurden mögliche Kontraindikationen für Opioiden berücksichtigt?
5. Hat der Patient Vorerfahrung mit Opioiden? Waren sie damals wirksam?

- Bei „5x Ja“: Opioid kann verordnet werden
- Falls nicht „5x Ja“: Ein Spezialist soll hinzu gezogen werden

(Modifiziert nach Prof. Ch. Maier/Bochum)

Fünf Fragen zur Evaluierung der Opioidindikation bei chronischem Schmerz. Falls alle fünf Fragen „Ja“ zu beantworten sind, kann ein Opioid verordnet werden. Ist dies jedoch nicht der Fall, soll der Patient einem Schmerzspezialisten, Psychiater und/oder Psychologen zur Evaluation vorgestellt werden.

peripheren wie auch zentralen Sensibilisierung mit daraus resultierendem opioidsparenden Effekt periphere und zentrale Blockadetechniken, Ketamin, Clonidin, Antikonvulsiva wie Gabapentin oder Pregabalin, Cox-2-Hemmer, aber auch Paracetamol und NSAR präventiv eingesetzt werden.

Evaluierung psychischer und sozialer Faktoren

Um eine psychische Abhängigkeit bei chronischen Schmerzpatienten zu vermeiden, ist die Evaluierung

Bei Patienten mit Polymedikation muss ein Opioid mit geringer Plasmaeiweißbindung eingesetzt werden.

psychischer und sozialer Faktoren neben einer genauen somatischen Anamnese unerlässlich (siehe Kasten). Ein adäquates multimodales Behandlungskonzept, welches Physiotherapie, Psychotherapie und

schmerztherapeutische Maßnahmen beinhaltet, muss für jeden Patienten individuell erstellt werden. Die indizierten Opioiden müssen in ausreichend hoher Dosierung entsprechend der vorliegenden Schmerzstärke in retardierter Form nach einem festen Zeitschema verordnet werden, um die Entstehung einer Pseudoabhängigkeit zu vermeiden.

Von enormer Wichtigkeit ist es, die analgetische Wirksamkeit in regelmäßigen Abständen zu überprüfen. So kann ein Fehlgebrauch festgestellt und eine etwaig notwendige,

schrittweise Dosisreduktion vorgenommen werden. Wegen des bekannten opioidsparenden Effektes sollte der Einsatz von Co-Analgetika wie Antikonvulsiva, Antidepressiva oder zum Beispiel Ketamin bei entsprechender Indikation im Rahmen der Schmerzchronifizierung ausgeschöpft werden. Ratsam ist es, aufgrund der Komplexität, bei dieser Patientengruppe rechtzeitig einen Schmerzspezialisten hinzuzuziehen beziehungsweise die psychogenen Komorbiditäten von einem Psychiater oder auch Psychologen abklären zu lassen. ■

Werden Opioiden länger als eine Woche verordnet, kommt es aufgrund einer Toleranzentwicklung zu einer Wirkabnahme. Die Dosis muss um etwa 30–50 Prozent erhöht werden, um die ursprüngliche Wirksamkeit zu erreichen. Diese Tatsache ist auch bei einer notwendigen Opioid-

Toleranz und opioidinduzierte Hyperalgesie

Werden Opioiden länger als eine Woche verordnet, kommt es aufgrund einer Toleranzentwicklung zu einer Wirkabnahme. Die Dosis muss um etwa 30–50 Prozent erhöht werden, um die ursprüngliche Wirksamkeit zu erreichen. Diese Tatsache ist auch bei einer notwendigen Opioid-



OA Dr. Waltraud Stromer
Leiterin der Schmerzambulanz am
Landesklinikum Waldviertel Horn

„Wenn das Opioid über das Cytochrom-P-450 System metabolisiert wird, ist mit Interaktionen zu rechnen.“

rotation zu berücksichtigen. So muss hierbei mit 30 bis maximal 50 Prozent der Äquivalenzdosis begonnen werden, damit keinerlei Nebenwirkungen oder Intoxikationserscheinungen auftreten.

Die opioidinduzierte Hyperalgesie (OIH) ist gekennzeichnet durch eine Linksverschiebung der Reiz-Empfindungs-Kurve, das heißt ein ursprünglich nicht schmerzhafter Reiz wird plötzlich als schmerzhaft empfunden (Allodynie), ein früher schon schmerzhafter Reiz wird noch stärker wahrgenommen (Hyperalgesie) (siehe Grafik). Die OIH entsteht dadurch, dass durch die Sensibilisierung im ZNS pronozizeptive Effekte antinozizeptive Effekte überwiegen. Die Schmerzen werden somit diffuser, betreffen häufig den gesamten Körper und sind von hoher Schmerzintensität.

Neben der Opioidrotation können aufgrund einer Reduktion der