

- ▶ **Akute Schmerzen** müssen so rasch wie möglich adäquat behandelt werden, um Sensibilisierungsvorgänge zu unterbrechen und eine Chronifizierung zu vermeiden.
- ▶ Das **Management chronischer Schmerzen** erfolgt interdisziplinär und multimodal auf Basis des biopsychosozialen Schmerzkonzeptes; Therapieziele: Stabilisierung der Schmerzproblematik, Verbesserung der Lebensqualität, Aktivierung der Selbstmanagementkompetenz.
- ▶ Während sich die Schmerztherapie lange Zeit vorwiegend an der Schmerzstärke orientiert hat, berücksichtigt die moderne Schmerzmedizin bei der Auswahl des geeigneten Behandlungskonzeptes zunehmend **die zugrunde liegenden Mechanismen**.



Pharmakotherapie akuter und chronischer Schmerzen

Um die Chronifizierung von Schmerz zu verhindern, müssen akute Schmerzen so rasch wie möglich adäquat behandelt werden. Chronische Schmerzen unterscheiden sich nicht nur in ihrer Dauer, sondern auch hinsichtlich der zugrunde liegenden pathophysiologischen Veränderungen. Diese führen zu einer massiven Beeinträchtigung der Lebensqualität, in nicht seltenen Fällen haben sie existenziell bedrohlichen Charakter. Chronische Schmerzen können zum Verlust von Alltagsgewohnheiten und Freizeitaktivitäten führen, gehen oft mit dem Verlust des Arbeitsplatzes, aber auch der sozialen Kontakte einher. Im Fokus der Behandlung chronischer Schmerzen stehen daher neben der Stabilisierung der Schmerzproblematik die Verbesserung der Lebensqualität und die Aktivierung von Selbstmanagementkompetenz. Grundlage des Managements chronischer Schmerzen ist ein interdisziplinärer multimodaler Therapieansatz auf Basis des biopsychosozialen Schmerzkonzeptes.

Pathophysiologische Grundlagen

Dem chronischen Schmerz liegen periphere und zentrale neuroplastische Ver-

änderungen zugrunde, die durch wiederkehrende oder langanhaltende schmerzhaft Reize verursacht werden. Diese verändern die Schmerzentstehung und die Signalweiterleitung und führen so zu Hyperalgesie und Allodynie (Tab.).

Ein länger auf das Hinterhorn des Rückenmarks einwirkender Reiz führt zu einem gesteigerten Erregungszustand der Wide-Dynamic-Range(WDR-)Neuronen. Dieser Zustand wird als Wind-up bezeichnet. Bei einer Reizschwellensenkung der Hinterhornneurone können somit Schmerzen auch in einem ursprünglich nichtgeschädigten, nichtschmerzhaften Areal empfunden werden. Dies ist darauf zurückzuführen, dass sich das rezeptive Feld des WDR-Neurons durch unterschiedliche Mechanismen vergrößert. Neurone, die vorher nur durch starke Reize aktivierbar waren, reagieren in der Folge überschwellig auf leichte Berührungsreize.

Neuroinflammation

Gliazellen bilden ein Netzwerk, in dem eine Zelle jeweils ihre Nachbarzelle aktiviert. Letztendlich reizen diese wiederum



FÄ Dr. in Waltraud Stromer
Past-Präsidentin der Österreichischen Schmerzgesellschaft, Stv. Vorsitzende der Sektion Schmerz der Österreichischen Gesellschaft für Anästhesiologie, Reanimation und Intensivmedizin, Landeskrankenhaus Horn

die Nervenzellen, die nozizeptive Signale ins Gehirn weiterleiten. Auf diese Art können Gliazellen den Schmerz verstärken und sorgen dafür, dass er sich in Körpergegenden ausbreitet, die zuvor nicht betroffen waren. Wie stark die Gliazellen aktiviert werden, hat man zum Teil selbst in der Hand. Es ist bekannt, dass etwa Angststörungen, Depressionen und Diabetes, aber auch chronischer Stress, Übergewicht, Bewegungsmangel, Alkohol und ungesunde Ernährung Entzündungen im Rückenmark und Gehirn (Neuroinflammation) fördern. Jede Woche drei- bis viermal eine halbe Stunde Sport, gesundes Essen und ein stabiles Normalgewicht sorgen dafür, dass solche Prozesse nicht oder in geringerem Ausmaß stattfinden. Mit einer gesundheitsbewussten Lebensweise kann man daher Schmerz verhindern beziehungsweise verringern.

Tab.: Schmerzdefinitionen, Schmerzarten

Schmerzdefinitionen
akuter Schmerz • Dauer: Tage oder Wochen • meist gut lokalisiert und eng mit der Lokalisation der Gewebeschädigung verbunden • sistiert spontan oder nach erfolgreicher Behandlung
chronisch persistierende Schmerzen • Dauer: > 3 Monate • von der zugrunde liegenden Ursache meist entkoppelt • haben sich weg vom Symptom hin zur eigenständigen Schmerzkrankheit verändert – mit weitreichenden biopsychosozialen Folgen
Hyperalgesie • erhöhte Schmerzempfindlichkeit auf auslösende noxische Reize • Ursache: erniedrigte Nozizeptorenschwelle
Allodynie • als schmerzhaft empfundene, üblicherweise nichtschmerzhafte Reize, z. B. leichte Berührung • Ursache: Rezeptoren für andere Sinnesqualitäten (Mechanorezeptoren) werden zur Schmerzleitung umfunktioniert.
Schmerzarten
nozizeptiver Schmerz • somatischer nozizeptiver Schmerz - Genese: Stimulation von Nozizeptoren, z. B. in Haut, Bindegewebe, Muskulatur oder Knochen; gut lokalisierbar, weist auf den Ort der Schädigung hin; ausgeprägte Opioidempfindlichkeit - Charakter: ziehend, klopfend, drückend, stechend, scharf begrenzt - Therapie: nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), spezifische Cyclooxygenase-(COX-)2-Hemmer, Nichtopioid-Analgetika wie Metamizol und Paracetamol, Opioide wie Tramadol, Tapentadol, Hydromorphon, Oxycodon, Fentanyl transdermal, Buprenorphin transdermal oder Morphin • viszeraler, nozizeptiver Schmerz („Eingeweideschmerz“) - Genese: Stimulation von Nozizeptoren in inneren Organen; schlecht lokalisierbar, wird in entsprechende Dermatome, Myotome und Sklerotome übertragen - Charakter: dumpf ziehend, drückend, krampf- und kolikartig - Therapie: Metamizol (spasmolytische Wirkung), Koanalgetika (Beeinflussung der WDR-Neuronen), Opioide wie Oxycodon oder Buprenorphin transdermal (keine Kontraktion des Sphincter Oddi) • neuropathischer Schmerz - Genese: projizierte Schmerzen im Versorgungsgebiet eines Nerven - Charakter: brennend, einschießend, elektrisierend; Parästhesien oder Dysästhesien; oft von weiteren sensiblen, motorischen und vegetativen Symptomen begleitet - Therapie: Koanalgetika wie trizyklische Antidepressiva (TZA), selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI), Antikonvulsiva wie Gabapentin und Pregabalin, lokal/topisch wirksame Medikamente wie Lidocain oder Capsaicin sowie bestimmte Opioide wie Tramadol, Tapentadol, Oxycodon oder Buprenorphin transdermal
Quelle: ????????

Differenzierung der Schmerzarten

Um Sensibilisierungsvorgänge zu unterbrechen und die Schmerzchronifizierung möglichst zu verhindern, müssen akute

Schmerzen so rasch wie möglich adäquat behandelt werden. Voraussetzung ist die Differenzierung der Schmerzarten zwischen nozizeptiv, neuropathisch oder noziplastisch/dysfunktional. Genese, Charakteristika und die spezifische Therapie

nozizeptiver wie auch neuropathischer Schmerzen sind in der **Tabelle** kurz zusammengefasst.

Noziplastischer/dysfunktionaler Schmerz ist schwierig zu definieren. Er resultiert aus einer veränderten Nozizeption, ohne klaren Nachweis einer tatsächlichen oder drohenden Gewebeschädigung, welche die Aktivierung von peripheren Nozizeptoren erklären könnte. Es liegt kein Hinweis auf eine Erkrankung oder Schädigung des somatosensorischen Nervensystems vor, die den Schmerz verursachen könnte. Zu dieser Schmerzart zählen etwa somatoforme Schmerzstörungen wie zum Beispiel die Fibromyalgie.

„**Mixed pain**“ liegt dann vor, wenn sowohl nozizeptive als auch neuropathische und/oder dysfunktionale (noziplastische) Komponenten parallel Einfluss auf das Schmerzempfinden nehmen.

Schwerpunkt dieses Artikels ist die Behandlung akuter wie auch chronischer nozizeptiver somatischer Schmerzen.

Grundprinzipien in der Schmerzbehandlung

Während sich die Schmerztherapie lange Zeit vorwiegend an der Schmerzstärke orientiert hat, berücksichtigt die moderne Schmerzmedizin zunehmend die zugrunde liegenden Mechanismen bei der Auswahl des geeigneten Behandlungskonzeptes. Aufgabe dieser mechanismenorientierten Schmerztherapie ist es somit, für die vorliegende Schmerzart das/die passende(n) analgetisch wirksame(n) Medikament(e) auszuwählen und diese(s) in ein multimodales Gesamtkonzept zu integrieren. Voraussetzung dafür ist eine fundierte Schmerzanamnese mit körperlicher Untersuchung, um die zugrunde liegenden Mechanismen zu detektieren und entsprechend wirksam therapeutisch ansetzen zu können. Als Orientierungshilfe für die Behandlung akuter wie chronischer Schmerzen sollte daher ein „mechanismenorientiertes Modell“ dienen, das die Therapiewahl nach der Schmerzart ausrichtet.

Auswahl, Dosierung und auch Applikationsform der medikamentösen Schmerztherapie hängen dabei nicht nur vom Schmerzmechanismus ab, sondern auch vom Schmerzcharakter, von tageszeitlichen Schwankungen im Auftreten und von der Schmerzintensität wie auch vom Vorhandensein auslösender bzw. verstärkender Trigger (Schmerzen beim Sitzen, Gehen oder bei körperlicher Tätigkeit). Hinzu kommen noch patientenspezifische Faktoren, etwa Alter, Allgemeinzustand, das Vorhandensein von Begleiterkrankungen und deren medikamentöse Behandlung, Schluckstörungen oder Sehschwäche usw.

Nozizeptive somatische Schmerzen sind gut lokalisierbar und werden unter Berücksichtigung von Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), spezifischen Cyclooxygenase-2-Hemmern (Coxibe), Metamizol (vor allem auch bei viszerale Schmerzen aufgrund der Spasmyolyse eine gute Option) sowie Paracetamol behandelt und haben eine gute Opioid-Empfindlichkeit.

Nichtopioide können auch miteinander kombiniert werden, z. B. COX-Hemmer mit Paracetamol oder Metamizol. Verschiedene COX-Hemmer sollten zur Vermeidung von Nebenwirkungen nicht kombiniert werden. Ein Opioid sollte immer in Kombination mit einem Nichtopioid angewendet werden, um den opioidsparenden Effekt des Nichtopioid-Analgetikums zu nutzen.

Neben einer verstärkten Ausrichtung einer adäquaten Behandlung chronischer Schmerzen am „mechanismenorientierten Modell“ spricht die Evidenz klar für deren Einbettung in das Gesamtkonzept einer interdisziplinären, multimodalen Schmerztherapie. Diese berücksichtigt neben pathophysiologischen auch psychosoziale Aspekte und integriert zusätzlich invasive und nichtmedikamentöse Therapieelemente in das Behandlungskonzept.

Medikamentöse Schmerztherapie

Ein akuter Schmerz ist als ein Schmerz, der maximal 12 Wochen anhält, definiert. Akute Schmerzen sprechen in der Regel sehr gut auf Analgetika an und sind die Domäne der Nichtopioid-Analgetika, in erster Linie der COX-1- und -2-Hemmer. Es liegen nicht selten Begleiterkrankungen der Patient*innen vor, weshalb der Einsatz von COX-Hemmern relativ oder absolut kontraindiziert ist. Mögliche Alternativen sind die zentral wirksamen Nichtopioide Metamizol oder Paracetamol. Führen Nichtopioide zu keiner effektiven Schmerzreduktion, ist in der Akutphase auch die rasche Therapieerweiterung durch Opioide, zunächst in unretardierter Form, angezeigt.

Bei akuten Schmerzen hoher Intensität ist die i. v. Applikation zu bevorzugen. Die Gabe eines Opioids hat titrierend unter strenger Kontrolle von Wirkung und Nebenwirkung zu erfolgen, bis zum Erreichen eines adäquaten Wirkspiegels. Oberstes Prinzip beim Einsatz von Opioiden ist „start low, go slow“.

Die möglichen Nebenwirkungen einer Akutbehandlung mit Opioiden erfordern unter Umständen die Verordnung von adjuvanten Medikamenten. Die häufigsten Nebenwirkungen von Opioiden, die durch eine antiemetische Therapie (Metoclopramid, Droperidol, Dimenhydrinat, Ondansetron, Dexamethason) behandelt werden können, sind Übelkeit und Erbrechen. Bei Juckreiz helfen unter Umständen Antihistaminika. Kommt es bei einer vor allem intravenösen Opioidgabe zur Atemdepression, muss mit Naloxon i. v. antagonisiert werden.

Sollte keine ausreichende Schmerzlinderung erzielt werden, stehen „Reservemedikamente“ zur Verfügung, unter anderem Esketamin, Lidocain i. v., Kortikosteroide, Muskelrelaxanzien und in seltenen Fällen Koanalgetika (Antikonvulsiva, Antidepressiva).

Liegen zum Beispiel chronische Gelenkschmerzen, Bewegungseinschränkungen und Fehlbelastungen vor, so ist eine analgetische Dauermedikation eines Nichtopioids mit retardierten Opioiden erforderlich.

Nichtopioid-Analgetika

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), selektive COX-2-Hemmer (Coxibe):

Für die Anwendung von NSAR gilt: die geringste effektive Dosis über den kürzest möglichen Zeitraum!

NSAR wirken analgetisch, antipyretisch und antiphlogistisch. Sie normalisieren die erhöhte Empfindlichkeit der Nozizeptoren im geschädigten Gewebe durch Reduktion proinflammatorischer Prostaglandine. NSAR hemmen die beiden Isoenzyme COX-1 und COX-2 der Cyclooxygenase. Das Enzym ist in den Syntheseweg von Prostaglandinen und Thromboxanen eingeschaltet. Seit einigen Jahren sind spezielle COX-2-Hemmer (Coxibe) auf dem Markt, die spezifisch die bei Entzündungsreaktionen hochregulierte Cyclooxygenase-2 hemmen. COX-1 findet sich in vielen Körpergeweben. Im Gastrointestinaltrakt kontrolliert COX-1 die Produktion von mukosaprotektiven Prostaglandinen. Dementsprechend kann eine COX-1-Hemmung zu Schleimhauterosionen, Ulzerationen oder Perforationen führen. Durch Hemmung der COX-1-abhängigen Thromboxan-A₂-Synthese wird zudem die Thrombozytenaggregation gehemmt, wodurch die Blutungsneigung zunimmt. Durch eine Beeinträchtigung der renalen Durchblutung und Diurese kann es auch zu einer Nierenschädigung kommen.

COX-2 wird bei Entzündungen bzw. Verletzungen exprimiert. Es spielt neben der Wundheilung auch bei der Regulation des Wasser- und Elektrolythaushalts der Niere eine Rolle. Potenzielle Nebenwirkungen einer COX-2-Hemmung sind daher Wundheilungsstörungen, Nierenschädigungen oder kardiovaskuläre Ereignisse. Besonders gefährdet sind Patient*innen mit entspre-

chenden Vorschädigungen. Die Gefahr eines Nierenversagens ist bei dehydrierten Patient*innen sowie bei Komedikation mit einem ACE-Hemmer bzw. Schleifen-diuretikum besonders hoch. Das Risiko für gastrointestinale Blutungen unter NSAR ist bei gleichzeitiger Gabe von Antikoagulanzen, Kortikosteroiden und SSRI gesteigert (gastroduodenale Protektion mit einem Protonenpumpenhemmer ist in diesem Fall obligat). Coxibe dürften seltener gastrointestinale Komplikationen verursachen als NSAR.

NSAR stehen auch als topische Darreichungsform zur Verfügung. Für die Effektivität der Anwendung ist entscheidend, dass eine ausreichende Menge aufgetragen wird. Aufgrund der niedrigen Serumkonzentration, die bei dieser Applikationsform erreicht wird (bis 6 % der maximalen Serumkonzentration, die nach einer oralen Einnahme erzielt wird) ist das Nebenwirkungsprofil bei guter lokaler Wirksamkeit günstig.

Die zentral wirksamen Nichtopioid-Analgetika wie Paracetamol und Metamizol sind mögliche Alternativen für Patient*innen mit Kontraindikationen gegen NSAR bzw. COX-2-Hemmer.

Zentral wirksame Nichtopioid-Analgetika: Metamizol ist sehr gut analgetisch und spasmolytisch (Behandlung viszeraler, krampfartiger Schmerzen) wirksam und hat ein günstiges Nebenwirkungsspektrum. Die analgetische Potenz ist höher als die von Paracetamol, seine analgetische Effektivität ist mit jener von Diclofenac sowie Tramadol vergleichbar. Die durch Metamizol induzierte Agranulozytose ist in Mitteleuropa ein extrem seltenes Ereignis. Durch die Kombination von Metamizol mit einem NSAR können bis zu 40 % eines Opioids eingespart werden. Bei Patient*innen mit Niereninsuffizienz bzw. einer ausgeprägten Leberfunktionsstörung ist eine Dosisreduktion erforderlich. Acetylsalicylsäure (ASS) sollte mindestens 60 Minuten vor der ersten Me-

tamizol-Gabe verabreicht werden, da Metamizol die Thrombozytenfunktionshemmende Wirkung von ASS beeinträchtigt.

Paracetamol wird zum größten Teil durch Kopplungsreaktionen zu Glucuronid oder Sulfatkonjugaten metabolisiert. Diese sind völlig untoxisch. Ein geringer Teil (4–10 %) wird jedoch über CYP2E1 zu N-Acetyl-p-benzochinonimin, einem toxischen Metaboliten, abgebaut. Dieser wird durch Glutathion gebunden und entgiftet. Da bei kachektischen Patient*innen oft ein Glutathionmangel vorliegt, kann der Metabolit nicht ausreichend neutralisiert werden, sodass eine Dosisreduktion erforderlich ist. Bei Niereninsuffizienz müssen die Dosisintervalle verlängert werden. Es ist mittlerweile bekannt, dass Paracetamol das Risiko kardiovaskulärer (1 g Paracetamol hemmt COX-2 zu ca. 83 %), gastrointestinaler und auch renaler Nebenwirkungen steigert. Sogar das Mortalitätsrisiko ist bei entsprechend vorhandenen Grunderkrankungen bei langfristiger Einnahme hoher Dosierungen erhöht.

Opioide

Grundprinzipien: 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. Eine Dosis von > 120 mg/Tag orales Morphinäquivalent soll bei nicht-tumorbedingten Schmerzen nur in Ausnahmefällen überschritten werden. Sollten die individuellen Therapieziele (aus Patienten- und/oder Arztsicht) nicht erreicht werden oder nicht ausreichend therapierbare bzw. nichttolerale Nebenwirkungen auftreten, muss die Therapie mit dem jeweiligen opioidhaltigen Analgetikum schrittweise beendet bzw. auf ein anderes Opioid rotiert werden. Nach sechs Monaten soll bei Patient*innen mit Therapie-Response die Möglichkeit einer Dosisreduktion und/oder eines

Auslassversuches besprochen werden, um die Indikation der Fortführung der Behandlung mit dem jeweiligen Opioid und das Ansprechen auf parallel eingeleitete nichtmedikamentöse Therapiemaßnahmen (multimodale Therapie) zu überprüfen.

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

In der Therapie chronischer Schmerzen sollten ausschließlich retardierte Opioide eingesetzt werden! Unretardierte Opioide sind nur zur Kontrolle starker akuter Schmerzen und zur Dosisfindung im Rahmen der Therapie chronischer Schmerzen indiziert. Zur Therapie chronischer undulierender Schmerzen (z. B. bewegungsabhängiger Schmerz bei Arthrose) eignen sich retardierte orale Opioide. Bei konstanter Schmerzrhythmik können transdermale therapeutische Systeme (TTS) angewendet werden. TTS mit den Wirkstoffen Fentanyl und Buprenorphin sind aufgrund ihres verzögerten Wirkeintrittes (Fentanyl – volle Wirkung nach ca. 12 Stunden; Buprenorphin – volle Wirkung nach ca. 21 Stunden) zur Akutschmerztherapie nicht geeignet. Hauptnebenwirkungen der Opioide sind Übelkeit, Erbrechen und Obstipation. Eine initiale antiemetische Begleittherapie (Einnahme des Antiemetikums 30 Minuten vor Anwendung des Opioids) kann meist nach acht bis zehn Tagen abgesetzt werden, da sich eine Toleranz entwickelt. Eine begleitende laxative Dauertherapie ist meist erforderlich, da sich diesbezüglich keine Toleranz entwickelt.

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 einzelnen Substanzen mit den μ -, κ - und δ -Rezeptoren, die sich als Agonismus, Antagonismus oder partieller

Agonismus bzw. Antagonismus äußern kann. Ein weiterer 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.

Der herkömmliche Ansatz, die Opioid-Gabe 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 neben der Schmerzintensität die Schmerzart in die Therapieentscheidung mit ein!

Tramadol Ist ein schwacher μ -Opioid-Rezeptor-Agonist (ein Zehntel der Wirksamkeit von Morphin) mit bekanntem Ceiling-Effekt (erzielt man bei einer adäquaten Dosis keine ausreichende Analgesie, so muss man auf ein stärkeres Opioid wechseln) und beeinflusst die zentralen noradrenergen und serotonergen Schmerzmodulationssysteme über Hemmung der synaptischen Rückresorption von Noradrenalin sowie der Serotoninfreisetzung an nozizeptiven Neuronen. Daraus resultiert dessen antinozizeptive und antineuropathische Wirksamkeit. Ein genetischer Polymorphismus im Cytochromoxidasystem (CYP2D6) kann eine sehr rasche oder aber auch geringe bzw. fehlende Metabolisierung und damit variable Effektivität bedingen.

Es ist als Zweitlinienanalgetikum anzusehen, wenn man mit Nichtopioiden allein keine ausreichende Schmerzreduktion erzielt.

Da Tramadol zu 90 % renal eliminiert wird, kann sich die Halbwertszeit bei schwerer

Niereninsuffizienz von 6 auf 12 bis 20 Stunden erhöhen, was eine entsprechende Dosisreduktion erfordert. Die Dosierung muss auch an die Leberfunktion angepasst werden.

Oxycodon ist ein starkes Opioid mit antinozizeptiver und antineuropathischer Wirksamkeit. 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, aber auch die unerwünschten Wirkungen. Die Kombination von Oxycodon/Naloxon führt zu einer geringeren Obstipationsrate. Bei älteren Patient*innen sowie bei Patient*innen mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion sollte Oxycodon vorsichtig dosiert werden. Eine Nieren- oder Leberinsuffizienz erfordert eine 50%-ige Reduktion der Oxycodondosierung. Entsprechend der Studienlage scheint für Oxycodon eine vorteilhafte Analgesie bei viszeralen sowie neuropathischen Schmerzen zu bestehen.

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 cytochromunabhängig. Es hat daher ein vernachlässigbares Interaktionspotenzial. Gerade für geriatrische oder multimorbide Patient*innen ist dies von großer Bedeutung. Bei Nieren- und Leberfunktionsstörung ist eine Dosisanpassung in der Regel nicht erforderlich. Das Akkumulationsrisiko ist gering.

Morphin wird seit vielen Jahren zur Behandlung verschiedener nozizeptiver Schmerzzustände eingesetzt. Ältere Patient*innen reagieren auf Morphin mitunter empfindlicher. Die Dosiseinstellung sollte entsprechend vorsichtig vorgenom-

men werden. Bei Niereninsuffizienz kann es zur Akkumulation von Morphin-6-Glucuronid, einem aktiven Metaboliten, kommen, mit der Gefahr einer Überdosierung. Morphin sollte daher ab einer GFR < 30 ml/min in der Dosis reduziert oder besser vermieden werden.

Tapentadol vereint in einem Molekül die Wirkung am μ -Rezeptor als Agonist und eine Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmung, d. h. eine analgetische Wirkung, wie sie auch von einigen Antidepressiva bekannt ist. Dieses Opioid ist eine geeignete Medikation bei neuropathischen und nozizeptiven Schmerzsyndromen. Es wird als Suchtmittel angesehen.

Bei Patient*innen mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion ist die Dosis von Tapentadol zu reduzieren, und bei stark eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sollte dieses Opioid nicht angewendet werden.

Transdermale therapeutische Systeme (TTS)

Fentanyl: Das hoch lipophile Fentanyl wird in der Leber primär über CYP3A4 zum inaktiven und nichttoxischen 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 es 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. Daher ist bei älteren Patient*innen Vorsicht geboten. 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.

Buprenorphin: Der Wirkeintritt des hoch lipophilen Buprenorphins erfolgt nach ca. 21 Stunden, die Abklingzeit nach Entfernen des Pflasters liegt bei ca. 27 Stunden. Je nach Präparat ergibt sich eine Wirkdauer von ca. 72–96 Stunden bis zu 7 Tage. 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 Schmerzpatient*innen, besonders solchen mit depressiven Verstimmungen, positiv auswirken. In ihrer Vigilanz werden die Patient*innen durch Buprenorphin kaum beeinflusst. Gerade bei Patient*innen mit Erkrankungen der Atemwege, etwa COPD, ist die nichtrelevante Beeinflussung des Atemminutenvolumens von Nutzen. Bei multimorbiden Patient*innen mit einer Vielzahl an Begleitmedikationen bleibt die Therapie mit diesem Medikament aufgrund des geringen Wechselwirkungsspektrums überschaubarer. Buprenorphin wirkt im Gegensatz zu anderen Opioiden deutlich geringer immun-suppressiv, davon profitieren besonders ältere und immungeschwächte Schmerzpatient*innen. Als einziges Opioid hat es keinen Einfluss auf die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse und ruft damit keinen Hypogonadismus hervor. Bei Patient*innen mit eingeschränkter Nierenfunktion mit oder ohne Nierenersatzverfahren kann die Behandlung mit Buprenorphin in der Regel in normaler Dosis erfolgen. Obwohl es über CYP3A4 metabolisiert wird, haben CYP3A4-inhibierende Medikamente auf die Plasmakonzentrationen von transdermal verabreichtem Buprenorphin keinen relevanten Einfluss. Buprenorphin ist bei nozizeptiven Schmerzen stark wirksam und kann auch zur Behandlung neuropathischer Schmer-

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

Koanalgetika

Glukokortikoide wirken antiphlogistisch, antiödematös und analgetisch. Sie greifen in die Sensibilisierungsvorgänge des nozizeptiven Systems protektiv ein: Glukokortikoide vermindern die Produktion proinflammatorischer Zytokine und reduzieren die Expression von COX-2 im entzündlichen Gewebe wodurch es über eine Prostaglandinsynthese-Hemmung zu einer Abnahme der Nozizeptor-Empfindlichkeit kommt.

Muskelrelaxanzien: Sogenannte Muskelrelaxanzien wie Tizanidin entspannen die Muskulatur und führen relativ rasch zu einer Schmerzreduktion, dürfen aber nur kurzfristig angewandt werden, da aufgrund eines schlaffördernden Mechanismus die Gefahr einer Suchtentwicklung besteht. Orphenadrin entfaltet seine Wirksamkeit auf Hirnstammebene. Es kommt zur Entspannung des pathologisch erhöhten Muskeltonus. Der normale Muskeltonus und die normale Beweglichkeit werden nicht beeinflusst. Die durch Muskelverspannung hervorgerufenen Schmerzen und die nachfolgende reflektorische Minderdurchblutung des Muskelgewebes werden schnell beseitigt. Neben der skelettmuskelrelaxierenden Wirkung weist Orphenadrin geringe antihistaminische und lokalanästhetische sowie parasympathikolytische (anticholinerge) Eigenschaften auf, weshalb diese Substanz bei älteren Patient*innen zu schwerwiegenden anticholinergen Nebenwirkungen führen kann.

Cannabinoide: THC (Tetrahydrocannabinol) ist eine psychoaktive Substanz und daher ein Suchtmittel. Zu seinen wichtigsten pharmakologischen Wirkungen zählen die ausgeprägten zentral muskelrelaxierenden, antikachektisch-appetit-

steigernden und antiemetischen Effekte. Die analgetische Potenz liegt im mittleren Bereich. Die antiphlogistische Wirkung ist gering.

Therapeutisch bedeutsam sind auch die physisch und psychisch relaxierenden, stimmungsaufhellenden und schlaffördernden Eigenschaften der Cannabinoide. Das nichtpsychoaktive CBD (Cannabidiol) zeigt ausgeprägte antiinflammatorische, immunmodulierende und antikonvulsive Eigenschaften. Es wirkt antidepressiv, angstlösend und antipsychotisch und antagonisiert einige Wirkungen von THC am CB1-Rezeptor. Der analgetische Effekt ist eher gering.

THC: Für die Behandlung akuter Schmerzen sind Cannabinoide nicht geeignet. Sie können bei Akutschmerzen im Gegenteil hyperalgetisch wirken! Ausreichende Evidenz für den Einsatz von THC gibt es bei neuropathischen Schmerzen, hier gibt es eine Therapieempfehlung bei Versagen der First-Line- und Second-Line-Therapie, immer als Add-on-Therapie. Moderate Evidenz gibt es für THC in der Palliativmedizin. Damit lassen sich nicht nur analgetische, sondern auch antiemetische, appetitsteigernde und stimmungsaufhellende Wirkungen erzielen sowie eine Verbesserung der Schlafqualität und des Copings. Bei Responder kann damit eine bis zu 30%ige Schmerzreduktion in Kombination mit Opioiden erreicht werden (kein Einfluss auf Durchbruchschmerzen).

Auch für eine definitive Therapieempfehlung zur Behandlung von spastikassozierten Schmerzen mit Cannabinoiden ist die Datenlage nicht ausreichend. Die Erfahrungsevidenz zeigt jedoch, dass Cannabinoide sowohl schmerzhafte Muskelspasmen und Krämpfe reduzieren als auch zu einer Verbesserung der Beweglichkeit führen können. Im Gegensatz zu anderen antispastisch wirksamen Medikamenten tritt bei Anwendung von Cannabinoiden keine Muskelschwäche auf.

Hinsichtlich der Behandlung chronischer Schmerzen im Bewegungsapparat und

anderer chronischer Schmerzsyndrome ist die Datenlage zu mangelhaft, um eine Bewertung vornehmen zu können.

THC/CBD-Kombination: Es liegt eine moderate Evidenz als Add-on-Einsatz bei Spastik und spastikassozierten Schmerzen und beim chronischen Schmerzsyndrom vor.

Bezüglich des Einsatzes von Cannabinoiden bei folgenden Schmerzsyndromen gibt es wenig bis keine Evidenz: Fibromyalgie (THC), rheumatische Erkrankungen (CBD), chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CBD), komplexes regionales Schmerzsyndrom (THC, CBD), Tumorerkrankungen (THC, CBD), neurogenerative und neuroinflammatorische Erkrankungen (CBD).

Esketamin: Nozizeptive Transmission und synaptische Plastizität werden durch die Aktivität exzitatorischer Glutamaterezeptoren des N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA-) Subtyps entscheidend beeinflusst. Gewebsschädigungen führen via NMDA-Rezeptor-Aktivierung zur intensivierten Reizübertragung nach zentral; bei nozizeptiver Persistenz kommt es durch Sen-

sibilisierung, Hyperalgesie und funktionelle Reorganisation zur Entwicklung chronischer Schmerzen.

Der positive Effekt des NMDA-Rezeptor-Antagonisten Esketamin beruht auf der Reduktion von Toleranz und Hyperalgesie. Somit können Opioide eingespart werden. Bei nicht zu beherrschenden Schmerzen oder einer bestehenden Opioid-Toleranz kann Esketamin somit nach Ausschluss möglicher Kontraindikationen in einer Dosis von 5–10 mg als Kurzinfusion über einen Verabreichungszeitraum von ca. 20 Minuten verabreicht werden.

Lidocain: Eine effektive Reduktion opioidrefraktärer akuter wie auch chronischer Schmerzen kann nach Ausschluss möglicher Kontraindikationen durch parenteral verabreichtes Lidocain (50 mg als Kurzinfusion über einen Verabreichungszeitraum von etwa 20 Minuten) erzielt werden.

Reevaluation

Ein wichtiger Faktor, um die Therapieeffizienz zu bewerten, ist die Unterschei-

dung zwischen „Responder“ und „Non-Responder“: Bei wem schlägt die Therapie an, bei wem nicht oder kaum? Responder sind zum einen dadurch charakterisiert, dass sie bei akutem und chronischem Schmerz konsistent auf eine Therapie reagieren. Zudem lassen sich Responder meist sehr früh im Therapieverlauf erkennen. Frühe Response gilt daher als Prädiktor für den längerfristigen Behandlungserfolg, die Nichtresponse als verlässliches Stoppsignal. Sollte also ein*e Patient*in nicht rasch auf eine Therapie ansprechen, sollte eine Alternative versucht werden.

Voraussetzung jeder Evaluierung und Reevaluierung bzw. der Unterscheidung zwischen Responder und Non-Responder ist das Festlegen möglichst konkreter, individueller Therapieziele zu Beginn der Schmerztherapie, zum Beispiel das Erreichen einer Schmerzreduktion um 30 % und/oder eine messbare Verbesserung der Lebensqualität usw. Die definierten Ziele dienen später als Referenz. Werden sie nicht erreicht oder sind die damit verbundenen Nebenwirkungen zu stark, muss die Therapie geändert werden. ■

Literatur zum Thema:

- Anglin R et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding with selective serotonin reuptake inhibitors with or without concurrent nonsteroidal anti-inflammatory use: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014; 109(6): 811–819.
- Arfè A et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries. *BMJ.* 2016; 354: i4857.
- Baigent C. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2013; 382: 769–779.
- Bally M et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use. *BMJ.* 2017; 357: j1909.
- Breivik H. Opioids in chronic non-cancer pain. Indications and controversies. *Eur J Pain.* 2005; 9(2): 127–130.
- British Pain Society. Opioids for persistent pain. Good practice. *Br J Pain.* 2012; 6(1): 9–10.
- Chan AT et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen and the risk of cardiovascular events. *Circulation.* 2006; 113: 1578–1587.
- Chou R et al. The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: a systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Ann Intern Med.* 2015; 162(4): 276–291.
- De Caterina R et al. Long-term use of anti-inflammatory drugs and risk of atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 2010; 170: 1450–1455.
- De Leon-Casasola OA. Opioids for chronic pain: new evidence, new strategies, safe prescribing. *Am J Med.* 2013; 126(3 Suppl 1): S3–11.
- Donnerer J, Holzer U. Pharmakologische Aspekte in der Schmerztherapie mit Opioidanalgetika. *DFF Literaturstudium, Schmerz Nachrichten.* 2020; 1: 62–70.
- Fine PG et al. The endocannabinoid system, cannabinoids, and pain. *Rambam Maimonides Med J.* 2013; 4: e0022.
- Finnerup NB et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015; 14(2): 162–173.
- Häuser W, Finn DP, Kalso E et al. European Pain Federation (EFIC) position paper on cannabinoid based medicines and medical cannabis for chronic pain management. *Eur J Pain.* 2018; 22: 1547–64.
- Häuser W. 2. Aktualisierung der S3-Leitlinie „Langzeitanwendungen von Opioiden bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen (LONTS)“. *Der Schmerz.* 2020; 34.
- Hinz B, Brune K. Paracetamol and cyclooxygenase inhibition: is there a cause of concern. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71(1): 20–25.
- Hohlfeld T et al. Pyrazolinone analgesics prevent the antiplatelet effect of aspirin and preserve human platelet thromboxane synthesis. *J Thromb Haemost.* 2008; 6: 166–173.
- Ibáñez L et al. Agranulocytosis associated with dipyrone (metamizol). *Eur J Clin Pharmacol.* 2005; 60: 821–829.
- Karst M. Cannabinoide in der Schmerzmedizin. *Schmerz.* 2018; 32:381–396.
- O'Brien T et al. European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. *Eur J Pain.* 2017; 21(1): 3–19.
- Rahme E et al. Hospitalizations for upper and lower GI events associated with traditional NSAIDs and acetaminophen in elderly in Quebec, Canada. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103: 872–82.
- S3-Leitlinie. Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen (LONTS). 2014; AWMF-Registernummer: 145/003
- Schjerning Olsen AM et al. Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation.* 2011; 123: 2226–2235.
- Schmerznachrichten Nr. 2 | Juni 2021, Einsatz von Opioid-Analgetika unter besonderer Berücksichtigung von Schmerzart und Komorbidität; Roundtable
- Schmerznachrichten Nr. 4 | Dezember 2022; Mechanismen-orientierte Schmerztherapie; ÖSG-Positionspapier
- Sudano I et al. Acetaminophen increases blood pressure in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2010; 122:1789–1796.