



# Empfehlungen zur Opioidtherapie chronischer Schmerzen. Teil 1<sup>1</sup>

André Aeschlimann, Ulrich Wolf Buettner, Jules Alexandre Desmeules, Noémi Dorothee de Stoutz, Steffen Eychmüller, Florence Limacher, Peter Müller, Tatjana Pance-Perisa, Sophie Pautex, Annette Ridolfi Lüthy, Mathias Sturzenegger, Ambros Alfred Uchtenhagen

## Empfehlungen zur Opioidtherapie chronischer Schmerzen. Teil 1

### Quintessenz

- Chronische Schmerzen, auch wenn sie nicht durch ein Malignom bedingt sind (z.B. aufgrund muskuloskeletaler oder neuropathischer Ursachen), erfordern häufig den Einsatz von Opioiden (entweder allein oder in Kombination mit anderen Analgetika oder sogenannten Adjuvantien).
- Während eine Schmerztherapie mit Opioiden bei malignombedingten Schmerzen von den meisten Ärzten weitgehend akzeptiert wird, ist dies bei chronischen Schmerzen mit einer anderen Ätiologie durchaus nicht der Fall, obwohl etwa 90% aller chronischen Schmerzen eine nichtneoplastische Ursache haben.
- Die vorliegenden Empfehlungen, die in den folgenden Nummern dieser Zeitschrift und im Internet in mehreren Teilen auf deutsch und französisch publiziert werden, versuchen Regeln festzulegen, die eine Verordnung von Opioiden erleichtern und Ärzten und Patienten mehr Sicherheit im Umgang mit diesen Substanzen vermitteln sollen.
- Die Pharmakologie der Opioide lehrt, dass deren variable Effizienz zum Teil durch die verschiedenen Rezeptorwirkungen und die individuellen genetischen Unterschiede bei der Metabolisierung der Substanzen erklärt werden kann.
- Es ist von grosser Bedeutung, dass eine Opioidtherapie immer in ein therapeutisches Gesamtkonzept eingebettet wird. Deshalb formuliert diese Arbeit umfassende Regeln zu Voraussetzungen, Beginn, Dauer, Prävention von Risiken bei einer Dauerbehandlung sowie zur Beendigung der Opioidtherapie.
- Eine Therapie ohne genaue Kenntnis der unerwünschten Effekte sollte unbedingt vermieden werden.

## Recommandations pour le traitement par opioïdes des douleurs chroniques. 1<sup>re</sup> partie

### Quintessence

- *Les douleurs chroniques, même si elles ne sont pas dues à un cancer (p.ex. étiologie musculo-squelettique ou neuropathique), imposent souvent le recours aux opioïdes (soit seuls soit en association à d'autres analgésiques ou «adjuvants»).*
- *Alors qu'un traitement analgésique par opioïdes de douleurs cancéreuses est accepté par la très grande majorité des médecins, ceci est loin d'être le cas pour les douleurs chroniques d'autres étiologies, malgré le fait que 90% environ des douleurs chroniques aient une étiologie non néoplasique.*
- *Les présentes recommandations, publiées dans les numéros suivants de ce journal et sur Internet en plusieurs parties en allemand et en français, tentent de fixer des règles facilitant la prescription d'opioïdes et donnant aux médecins et aux patients davantage de sécurité dans l'utilisation de ces substances.*
- *La pharmacologie des opioïdes apprend que leur variabilité d'efficacité peut s'expliquer en partie par leurs effets sur les différents récepteurs et par des différences individuelles, génétiques, dans la métabolisation de ces substances.*
- *Il est très important qu'un traitement par opioïdes fasse toujours partie d'un concept thérapeutique global. C'est pourquoi ce travail formule des règles détaillées sur les conditions requises, le début, la durée, la prévention des risques d'un traitement chronique et le terme du traitement par opioïdes.*
- *Il faut absolument éviter un traitement sans connaissance approfondie de ses effets indésirables.*

Traduction Dr G.-A. Berger

## Recommendations on opioid therapy for chronic pain. Part 1

### Summary

- Chronic pain in many instances also requires the use of opioids in cases due to non-malignant diseases (e.g. musculo-skeletal or neuropathic pain) as single medication or in combination with analgesics or adjuvant drugs.
- Opioids are generally accepted for therapy of pain associated with cancer, but acceptance is far from unanimous for pain due to non-cancerous diseases. In this context it is remarkable that some 90% of chronic pain derives from a non-neoplastic cause.
- The present recommendations, published in several parts, delineate rules to enable the prescription of opioids and improve safety for patient and physician in managing opioid treatment.
- The pharmacology of opioids teaches us that different receptor affinities and individual genetic differences in metabolism of the substances are the reason for the variable efficacy of individual opioids.
- Opioids should be used only where they fit into a general therapeutic concept. The rules presented here cover the preconditions for opioid therapy, initiation of therapy, long term treatment, prevention of risks involved in chronic treatment, and the end of opioid treatment.
- An important precondition for treatment is a knowledge of its side effects.

Translation R. Turnill, MA

1 Die vorliegenden Empfehlungen zur Opioidtherapie chronischer Schmerzen wurden im Auftrag der Schweizerischen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (SGSS), nationales Chapter der IASP («International Association for the Study of Pain»), erarbeitet, die auch die finanzielle Unterstützung zur Deckung der Unkosten übernahm. Die folgenden Firmen haben durch die Finanzierung des Startsymposiums massgeblich zum Gelingen des Projektes beigetragen: Grünenthal Pharma AG, Janssen-Cilag AG, Mundipharma Medical Co.

\* CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 1091 oder im Internet unter [www.smf-cme.ch](http://www.smf-cme.ch).

\* Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 1092 ou sur internet sous [www.smf-cme.ch](http://www.smf-cme.ch).

## Einleitung

Schmerzen stellen ein gravierendes gesundheitliches Problem dar. Während akute Schmerzen zu Recht als ein Warnsymptom angesehen werden, bilden chronische und/oder chronisch-rezidivierende Schmerzen ein spezifisches Phänomen und werden heute als eine eigenständige Krankheit betrachtet [1]. Die Erforschung chronischer Schmerzen hat wesentliche neue Erkenntnisse nicht nur bei Tumoren, sondern insbesondere auch in bezug auf die Therapie nichtmalignom bedingter Schmerzen erbracht. Unter diesem Aspekt ergeben sich klinisch relevante Änderungen hinsichtlich der Empfehlungen zum Einsatz von Opioiden.

## Stellenwert der Opioiden bei chronischen Schmerzen

Der Stellenwert der Opioidbehandlung bei chronischen Schmerzen aufgrund einer bösartigen Erkrankung mit oft progredienter Schmerzursache ist unbestritten. Weniger eindeutig ist die Datenlage für den Einsatz von Opioiden bei chronischen, nichtmalignom bedingten Schmerzen. Nur eine einzige randomisierte Studie konstatierte bisher einen Effekt von Opioiden bezüglich der Schmerzintensität in der Langzeitanwendung [2]. Eine generelle Problematik der klinischen Bewertung der Opioidtherapie in diesem Kontext stellt die Bestimmung des zeitlichen Endpunktes der Studien (meist 4–8 Wochen) und des klinischen Status dar. Die Schmerzintensität als Endpunkt und Gradmesser für Effektivität ist bei langdauernden Schmerzen oft weniger aussagekräftig als beispielsweise das Ausmass der Bewegungsfähigkeit, die Veränderung von Schlafstörungen oder die Verbesserung der sozialen Aktivität. In Anbetracht der komplexen

Pathophysiologie chronischer Schmerzen führen Opioiden vor allem dann zu einem Therapieerfolg, wenn vorab mit dem Patienten möglichst detailliert besprochen wird, in welchem Teilbereich der Pathophysiologie Opioiden überhaupt wirksam eingesetzt werden, das heisst welchen Stellenwert innerhalb eines therapeutischen Gesamtplans sie einnehmen können. Durch dieses Vorgehen lassen sich Enttäuschungen, die oft aufgrund falscher (zu hoher) Erwartungen an eine Therapie mit Opioiden entstehen, zu einem grossen Teil vermeiden.

## 1. Epidemiologie

Die Prävalenz chronischer Schmerzen ohne Berücksichtigung der Ursache und der Lokalisation liegt nach zahlreichen epidemiologischen Studien in der Grössenordnung von 10 bis 20% der erwachsenen Bevölkerung [3, 4]. Jene von tumorbedingten Schmerzen wird in Abhängigkeit von Stadium und Therapie des Tumors mit etwa 20 bis 70% angegeben. In Kenntnis der Prävalenz von Tumorerkrankungen (etwa 1–2%) lässt sich somit sagen, dass schätzungsweise 90% aller chronischen Schmerzen eine nichtneoplastische Ursache haben [5].

## 2. Pathophysiologie des chronischen Schmerzes

Bei vielen chronischen Schmerzzuständen (z.B. atypische Gesichtsschmerzen, Fibromyalgie-Syndrom) sind die Ursachen noch weitgehend ungeklärt und oftmals multifaktoriell bedingt. Bei anderen, insbesondere bei der grossen Gruppe der neuropathischen Schmerzen, bei denen es häufig zu einer Chronifizierung der Beschwerden kommt (z.B. diabetische Neuropathie, postherpetische Neuralgie, Deafferentierungsschmerz sowie andere Neuralgien), sind die folgenden Mechanismen, auf die in dieser Darstellung nicht im einzelnen eingegangen werden kann, gut dokumentiert:

- Nozizeptormechanismen [6];
- periphere neuropathische Mechanismen [7];
- zentrale neuropathische Mechanismen [8–11];
- psychische und sozioökonomische Mechanismen.

## 3. Pharmakologie

### Klassifikation der Opioiden

Der Arzt muss sich auf eine in der Praxis sinnvolle Klassifikation der Opioiden abstützen können (Tab. 1 ). Die Einteilung in sogenannte «starke» und «schwache» Opioiden in den Richtlinien der WHO wird durch eine pharmakologische Systematik der Opioiden ergänzt.

Tabelle 1. Die wichtigsten Opioidanalgetika.

Klasse	Definition	Beispiele
Agonist (hauptsächlich)	Die Rezeptorbindung gewährt eine maximale Wirkung (100%).	Codein Dihydrocodein Morphin Hydrocodon Hydromorphon Methadon Oxycodon Tramadol Tilidin
Antagonist	Einmal am Rezeptor gebunden, wird jede Aktivierung verhindert (0%).	Naloxon Naltrexon
Partieller Agonist	Einmal am Rezeptor gebunden, kann dieser nur noch submaximal stimuliert werden.	Buprenorphin
Agonist/Antagonist	Wirken auf verschiedene Rezeptor-Subtypen (bei $\kappa$ -Rezeptoren agonistisch, bei $\mu$ -Rezeptoren antagonistisch).	Pentazocin Nalbuphin

### **Einfluss des Substanzmetabolismus auf die Wirkung der Opioide**

Der Substanzmetabolismus betrifft die Umwandlung aktiver in inaktive Metaboliten. Der Metabolismus kann jedoch umgekehrt zur Bioaktivierung führen und dadurch ein notwendiger Schritt für eine Substanzwirksamkeit darstellen. Ein Ungleichgewicht zwischen Aktivierung und Deaktivierung einer Substanz lässt sich häufig auf einen genetisch determinierten oder erworbenen Enzymmangel im Rahmen von Umweltfaktoren oder Medikamenteninteraktionen zurückführen. Für Substanzen, die durch das Zytochrom P450 – abhängiges Monoxygenasesystem (CYP) – metabolisiert werden, können individuelle Unterschiede der CYP-Aktivität zu unterschiedlicher Wirksamkeit und Toxizitätsrisiken führen [51]. Die CYP2D6-Subfamilie zeigt aufgrund von Punktmutationen, ausgedehnten «rearrangements», Deletionen und Duplikationen grosse Variabilität. Verschiedene Genotypen korrelieren mit Subgruppen von Phänotypen mit unterschiedlichen metabolischen Substanzeleminationsraten. Auf der Grundlage des CYP2D6-Genotyps kann ein Individuum mit zwei nichtaktiven Allelen als ein «schlechter Metabolisierer», ein Individuum mit einem oder zwei aktiven Allelen als «guter Metabolisierer» und einer mit dupliziertem oder amplifiziertem Allel als «ultraschneller Metabolisierer» bezeichnet werden. Etwa 7–10% der Kaukasier sind schlechte Metabolisierer, während nur gerade 1–7% von ihnen Genduplikationen aufweisen und als ultraschnelle Metabolisierer eingestuft werden können (bei den Äthiopiern sind es im Vergleich dazu mehr als 25%). CYP2D6 katalysiert die Hydroxylierung und Demethylierung von Codein und anderen Codeinabkömmlingen wie Dihydrocodein, Tramadol und Oxycodon und spielt eine wichtige Rolle für die Opioidbioaktivierung, die Wirksamkeit und die Toxizität. Codein ist aufgrund homozygoter nichtaktiver CYP2D6-mutanter Allele bei 7 bis 10% der Kaukasier ineffektiv. Andererseits kann bei Individuen mit ultraschneller Metabolisierung die Einnahme von Codein oder seiner Abkömmlinge eine verstärkte Morphinproduktion nach sich ziehen [51].

### **Die wichtigsten Opioidanalgetika**

#### *Codein, Dihydrocodein*

Codein, ein natürliches Derivat des Opiums, wird intestinal gut absorbiert, über die Leber schnell zum analgetisch wirksamen Morphin metabolisiert (10% der Ausgangsdosis) und danach ausgeschieden. Der analgetische Nutzen ist hierbei auf mittlere Schmerzintensitäten limitiert (WHO Stufenleiter II).

#### *Oxycodon*

Mit Oxycodon retard 10 und 20 mg lassen sich mit Morphin vergleichbare Effekte auch bei mitt-

leren und schweren Schmerzen beobachten (WHO-Stufenleiter II und III). Die Rolle von CYP2D6 für Oxycodon muss jedoch weiter geklärt werden [52].

#### *Tramadol*

Die analgetische Wirkung von Tramadol ist mit derjenigen von Codein vergleichbar. Analog zu Codein wird die Produktion von Metaboliten mit Opioidwirkung durch genetische Faktoren bestimmt. Im Gegensatz zu Codein bleibt jedoch der Einfluss dieser genetischen Polymorphismen auf die analgetische Wirksamkeit infolge assoziierter monoaminerger Effekte begrenzt. Der zweifache Wirkmechanismus – eine Synergie von opioider und monoaminerger Wirkung – erklärt wahrscheinlich zum Teil seine gute Verwendbarkeit bei bestimmten, gegenüber konventionellen Analgetika therapieresistenten Schmerzen wie beispielsweise bei neuropathischen Schmerzen.

Die monoaminergeren Wirkungen verbieten eine gleichzeitige Anwendung von MAO-Hemmern oder von trizyklischen bzw. serotoninerger Antidepressiva und begrenzen die Dosis auf maximal 4× 100 mg/d. Bei einer Überdosierung ist mit Krampfanfällen zu rechnen.

#### *Buprenorphin*

Buprenorphin ist ein semisynthetisches Derivat und wirkt als partieller Agonist. Seine hohe Potenz (etwa das 10–30fache von Morphin) führt trotzdem nicht immer zu einer entsprechend höheren klinischen Wirksamkeit. Als partieller Agonist der  $\mu$ -Rezeptoren vermag es seine analgetische Wirkung ab einer gewissen Dosishöhe nicht weiter zu steigern. Die komplexe Wirkungsweise auf die Opioidrezeptoren verbietet eine gleichzeitige Verwendung mit anderen Opioidagonisten wie beispielsweise Morphin. Die Plafondwirkung tritt ab rund 1 mg s.c. auf – bei sublingualer Verabreichung kann es geringfügig mehr sein – und erklärt, weshalb Buprenorphin keine perfekte Alternative zum höher dosierten Morphin darstellt. Dieser Umstand wird kontrovers beurteilt, und es fehlen evidenzbasierte Studien. Die Beziehung zwischen Dosis und Wirkung ist zudem noch nicht genügend definiert. Daraus erklärt sich auch die Mittelstellung von Buprenorphin in der Hierarchie der Analgetika.

Buprenorphin ist das Analgetikum der Wahl bei starken chronischen Schmerzen im Zusammenhang mit einer schweren Niereninsuffizienz.

Bei einer Überdosierung ist es wichtig zu wissen, dass sich aufgrund einer starken Rezeptoraffinität der Substanz die respiratorischen Wirkungen nur mit sehr hohen Dosierungen von Naloxon (bis zu 10 mg i.v.) aufheben lassen.

### Morphin

Morphin und seine aktiven Metaboliten wirken über die  $\mu$ -Rezeptoren, die hauptsächlich im ZNS anzutreffen sind. Neben oralem Morphin mit unmittelbarer Freisetzung des Wirkstoffes sind heute auch Morphinpräparate mit verzögertem Freisetzungsmechanismus erhältlich, welche die Handhabung der langfristigen oralen Morphinbehandlung wesentlich erleichtert haben.

Die intestinale Absorption verläuft schnell, aber unvollständig. Die Bioverfügbarkeit von unverändertem Morphin beträgt 35% und unterliegt infolge eines starken hepatischen First-pass-Effektes mit der Morphin-6- (5–10%) und der Morphin-3-Glukuronierung (40–50%) einer beträchtlichen interindividuellen Variabilität. Diese aktiven Metaboliten zeigen eine sehr unterschiedliche Rezeptorbindung und damit Analgesie. Sie akkumulieren bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz.

### Hydromorphon

Hydromorphon kann mit Morphin verglichen werden, wobei seine Potenz im Vergleich zu den verabreichten Dosen jedoch höher ist. Hydromorphon hat eine ähnliche Halbwertszeit wie Morphin und wird vollständig über die Leber glukuroniert.

### Methadon

Methadon ist eine komplexe Substanz, ein NMDA-Antagonist mit möglichen Vorteilen beim chronischen, speziell neuropathischen Schmerzen. Seine komplexe Pharmakokinetik erschwert jedoch den Einsatz als First-line-Opioid beim chronischen Schmerz. Zudem erklärt die komplexe Pharmakokinetik die nicht-lineare Dosisrelation zwischen Methadon und Morphin und erlaubt keine festen Dosisbeziehungen zwischen Opioiden und Methadon bei einer Opioidrotation.

### Fentanyl

Fentanyl ist ein potentes Analgetikum mit transdermaler Applikationsmöglichkeit, das eine Behandlung persistierender nozizeptiver wie auch neuropathischer Schmerzen erlaubt.

Der Fentanylpatch weist eine mit retardiertem Morphin vergleichbare Wirksamkeit auf. Die wichtigsten Einwände sind an seine lange Ausscheidungshalbwertszeit geknüpft. Dies macht die Einleitung einer Behandlung schwierig, und die Dosisanpassung erfolgt langsam (>48 h) und erfordert als Reserve nötigenfalls den zusätzlichen Einsatz von schnellwirksamem Morphin. Fentanyl wird nach transdermaler Administration vollständig resorbiert (72 h), und es stellt sich schon nach 12 Stunden eine Wirkung ein. Die maximale analgetische Wirkung tritt aber 36 bis 48 Stunden nach der Applikation des ersten Patches ein. Die Eliminationskinetik von transdermal verabreichtem Fentanyl verändert sich, die Halbwertszeit verlängert sich (im Mittel

20–30 h). So wird das Gleichgewicht nach wiederholter Applikation in der ersten Woche nach Behandlungsbeginn erreicht. Dennoch ist immer Vorsicht geboten, weil eine übermässige Bioverfügbarkeit sowie das Risiko der Überdosis bei vermehrter transdermaler Resorption (z.B. infolge endo- oder exogener Temperaturerhöhung) beobachtet werden kann. Die Exposition gegenüber Wärmequellen (Heizkissen, Sonneneinstrahlung) sollte daher vermieden und die Überwachung bei Fieberzuständen erhöht werden (Tab. 2, 3 .

## 4. Therapiekonzept

### Generelle Regeln zur Opioidtherapie

Das Ziel einer Langzeitopioidtherapie ist es, zur umfassenden Besserung des Schmerzsyndroms und der gesamten bio-psycho-sozialen (physisch, psychisch, sozial, beruflich) Situation des Patienten beizutragen.

Es ist wichtig, über eine gute Anamnese und einen vollständigen Befund zu verfügen.

Das Dossier eines Patienten, der mit Opioiden behandelt wird, sollte drei Teile enthalten:

1. die Begründung für den Einsatz des Medikaments;\*
2. die Ziele;\*\*
3. die Einverständniserklärung (der «Vertrag»).\*\*\*

### Prophylaxe chronischer Schmerzen

Eine möglichst frühzeitige und vollständige Schmerzunterdrückung mit Ansatz auf verschiedenen Ebenen des schmerzverarbeitenden Systems ist der wichtigste Weg zur Verhinderung maladaptiver Neuroplastizität und damit chronischer Schmerzen.

\* Die Begründung für den Beginn und die Beibehaltung der Opioidtherapie umfasst: a) eine technische bzw. angemessene apparative Untersuchung zur Bestimmung des Schmerzsyndroms (z.B. neuropathisch, nozizeptiv, unbestimmte Ursache); b) eine medizinische Indikation für den Beginn der Opioidtherapie unter Berücksichtigung der Ergebnisse der bisherigen medikamentösen Therapie und c) regelmässige Kontrollen mit Evaluation und Dokumentation der Effizienz der Behandlung [12, 13].

\*\* Als messbare Ziele sind zu nennen: a) Linderung des Schmerzes und Steigerung der Patientenzufriedenheit; b) Steigerung der Sozialkompetenz durch die Therapie und c) Verbesserung der Alltagsfunktionen durch die Therapie.

\*\*\* Schriftliches Übereinkommen zwischen Patient und behandelndem Arzt; dieses beinhaltet: a) Aufklärung über Risiken und Komplikationen im Zusammenhang mit der Therapie; b) Vereinbarung, dass stets der gleiche Arzt die gesamte Schmerzmedikation verordnet und c) Verpflichtung auf eine einzige Lieferapotheke.

Tabelle 2. Einige Dosierungsempfehlungen.

Substanz (DCI)	Äquivalenzdosis bei einmaliger Gabe*	HWZ** (h, aktive Metaboliten!)	Anfangsdosis***
Buprenorphin (z.B. Temgesic, Transtec®)	0,2 mg (sublingual) gemäss spezieller Empfehlung	5–6	3× 0,2 mg/d
Codein (z.B. Co Dafalgan****)	100 mg oral	3–4!	3× 30 mg/d
Dihydrocodein (z.B. Codicontin retard)	60 mg	3–4!	2× 60 mg/d
Fentanyl (Durogesic Matrix)	gemäss Empfehlung des Herstellers	20–30	25 µg/h
Morphin nichtretardiert (retard, z.B. MST)	30 mg oral	2!	10 mg alle 4 h 3× 10 mg/d
Tramadol (z.B. Tramal)	100 mg oral	6!	3× 50 mg/d

\* Die Dosierungen basieren auf Werten bei Erwachsenen nach einmaliger Gabe (bei wiederholter Verabreichung oder bei Betagten kann die Äquivalenzdosis tiefer liegen, ebenso bei initialer Gabe).

\*\* Halbwertszeit.

\*\*\* Initiale Dosis für Erwachsene, oral mit Standardgalenik.

\*\*\*\* In Kombination mit Paracetamol.

### Bio-psycho-soziales Therapiekonzept

Da die Dekonditionierung (Passivität) einen wesentlichen Faktor der Entstehung chronischer Schmerzen darstellt, sollte die schrittweise (Re-)Konditionierung (Aktivierung) auf verschiedenen Ebenen Teil des Behandlungskonzeptes sein. Dieses besteht aus den unten stichwortartig angeführten drei Säulen, die je nach Situation unterschiedlich zu gewichten sind:

### Medikamentöse Therapie

Im Zusammenhang mit tumorbedingten Schmerzen entwickelte die WHO Richtlinien der medikamentösen Schmerztherapie, die in 90% der Fälle eine gute Schmerzkontrolle ermöglichen [14]. Diese Richtlinien werden auch für andere Indikationen in der Schmerztherapie propagiert und ebenfalls bei nichttumorbedingten Schmerzen angewendet [3, 12, 13, 15–17].

Die erwähnten Prinzipien der WHO sind:

1. «by the mouth» – die orale Gabe hat Priorität;
2. «by the clock» – regelmässige prophylaktische Gabe entsprechend der Wirkdauer;
3. «by the ladder» – stufenweises Vorgehen bei der Medikamentenwahl. Das bedeutet, dass ein Therapieversuch mit Nichtopioiden gemacht werden sollte, bevor schwache und schliesslich starke Opioide verwendet werden.

Die drei Stufen werden folgendermassen definiert:

- I. Nichtopioidanalgetika, also zum Beispiel NSAR wie Paracetamol oder Acetylsalicylsäure;
- II. schwache Opioide (typischer Vertreter: Codein);
- III. starke Opioide (typischer Vertreter: Morphin).

Parallel zu jeder Stufe wird empfohlen, entsprechend dem Schmerzmechanismus adjuvante analgetisch wirksame Mittel wie zum Beispiel Antikonvulsiva, Antidepressiva oder Corticosteroide zu verabreichen. Bei nicht durch ein Malignom bedingten Schmerzen können diese auch Medikamente der ersten Wahl sein.

### Körperliche Aktivität und Relaxation

Physikalische und physiotherapeutische Anwendungen, daneben keine Nullaktivität; Regelmässigkeit; Handlungsmaximen selbst bestimmen [18, 19].

### Psychosoziale Aktivität

Den Schmerzen offensiv verstehend begegnen, keine ängstliche Vermeidungsreaktion; Zielsetzung ist die schrittweise Wiederherstellung des Selbstwertgefühls; konstante Arzt-Patienten-Beziehung; evtl. begleitende verhaltensorientierte Psychotherapie unter Einbezug des Lebenspartners [20].

## 5. Praktische Regeln der Opioidtherapie chronischer Schmerzen

### Voraussetzungen

1. Verordnung der Opioide immer durch den gleichen Arzt; regelmässige Evaluation (etwa ein Mal pro Monat) von Schmerzlinderung, Nebeneffekten und allfälligen psychischen Abhängigkeitserscheinungen.
2. Informationsgespräch über Ziele und potentielle Nebenwirkung sowie Vorsichtsmassnahmen bei der Opioidtherapie mit schriftlichem Übereinkommen.
3. Sorgfältiges Abwägen der Vor- und Nachteile einer Opioidtherapie (erhöhtes Abhängigkeitsrisiko bei Medikamentenmissbrauch, Abusus anderer Substanzen, schwere Persönlichkeitsstörungen).
4. Ausreichende Kenntnisse des Arztes über die Pharmakologie des verwendeten Opioids und die pharmakokinetischen Änderungen bei Nieren- und Leberinsuffizienz.
5. Cave: medikamentöse Interaktionen mit sedierenden Substanzen ohne analgetische Potenz (Benzodiazepine und Neuroleptika als Tranquilizer) und Kombination von

Opioiden wie etwa Tramadol mit Serotoninergika (Antidepressiva).

6. Besprechung des Vorgehens bei Versagen der Opioidtherapie.

#### Behandlungsbeginn

7. Auftitrieren entsprechend der Pharmakokinetik der eingesetzten Substanz und der individuellen Schmerzsituation (vgl. auch Kap. 6, z.B. nach Vorbehandlung mit schwachen Opioiden; Beginn mit Morphin oral, 10 mg alle 4 h, bei stabiler Schmerzreduktion Umsetzung auf retardiertes Morphin im Verhältnis 1:1).
8. Anpassen der Routenwahl an die Bedürfnisse des Patienten unter Bevorzugung galenischer Präparate, die eine stabile Plasmakonzentration gewährleisten.
9. Medikamentengabe in gleichmässigen Intervallen um ausreichende Plasmaspiegel zu erreichen und Schmerzerwartungsangst zu vermeiden.
10. Stets Reservemedikation für erwartete und unerwartete Ereignisse vorsehen (Reservemedikation mit mindestens gleich stark wirksamem Opioid unter Berücksichtigung der Dauermedikation [etwa 10% der Dauermedikation] bereithalten, z.B. MST-Gaben durch Morphintropfen oder Morphin s.c. ergänzen).
11. Nebeneffekte (Obstipation, Nausea, Erbrechen, Juckreiz, Sedation) genau wie die möglichen zentralen Komplikationen (Myoklonien, Verwirrtheit, Halluzinationen) antizipieren bzw. behandeln. Bei einer Obstipation werden zahlreiche Empfehlungen gegeben, wobei die Grunderkrankung berücksichtigt werden muss. Es empfiehlt sich, generell eine Stufenleiter der Laxantien einzuhalten, z.B. Paraffinöl, Natriumpicosulfat, Lactitol, Macrogol.

#### Dauerbehandlung

12. Bestimmung der adäquaten Einzeldosen nach der Titrationsphase (Faustregel: vier Plasmahalbwertszeiten bis zum Erreichen stabiler Plasmaspiegel). Der Beginn einer Toleranzentwicklung sollte erkannt und durch Dosiserhöhung oder Opioidrotation behandelt werden.
13. Bei unerwartetem Auftreten von Nebenwirkungen und akuten unerwünschten Arzneimittelwirkungen muss an renale oder hepatische Funktionsstörungen gedacht und die Behandlung angepasst werden.
14. Beim Wechsel des Opioids äquivalente Dosis berechnen; mit 50 bis 70% der Dosis des neuen Opioids beginnen und neu titrieren.

#### Prävention von Risiken der Langzeitbehandlung

15. Wird eine «Atemproblematik» als Folge der Opioidmedikation angesehen und mit Nalo-

xon i.v. behandelt, muss mit einer akuten Schmerzexazerbation und dem Risiko eines stressbedingten Herzstillstandes gerechnet werden. Naloxon ist bei einer Atemdepression deshalb nur verdünnt und subkutan, entsprechend der Atemfrequenz titriert, zu applizieren.

16. Eine postoperative Analgesie muss unbedingt eine allfällige Opioidbasisbehandlung mitherücksichtigen, um Entzugerscheinungen und eine erhöhte perioperative Morbidität zu vermeiden.
17. Eine Opioidtherapie kann im Zusammenhang mit Auslandsreisen Probleme verursachen. Die Patienten sollten einen ausreichenden Opioidvorrat und eine ärztliche Bescheinigung bei sich tragen, um diese gegebenenfalls den Grenzbehörden vorlegen zu können.

#### Beendigung einer Opioidtherapie

18. Antizipieren eines Entzugssyndroms durch Ausschleichen des Opioides (bei Morphin z.B. mit 10% der Tagesdosis).
19. Aufrechterhalten der notwendigen therapeutischen Beziehung und Vorgehen entsprechend den getroffenen Vereinbarungen, gegebenenfalls interdisziplinäre Besprechung.

## 6. Durchführung der Therapie

### 7. Dokumentation der Therapie

Die Kapitel 6 und 7 erscheinen aus Platzgründen nicht in der gedruckten Ausgabe. Sie finden diese beiden Abschnitte im Internet unter [www.medicalforum.archive/2005/2005-43.html](http://www.medicalforum.archive/2005/2005-43.html).

### 8. Unerwünschte Nebenwirkungen der Opioidtherapie bei chronischen Schmerzen [24]

In Tabelle 3  sind die wichtigsten bislang bekannten unerwünschten Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer Opioidtherapie chronischer Schmerzen auftreten können, zusammengefasst.

### 9. Sucht

### 10. Arbeitsfähigkeit und Fahrtauglichkeit

Die Kapitel 9 und 10 erscheinen aus Platzgründen nicht in der gedruckten Ausgabe. Sie finden diese beiden Abschnitte im Internet unter [www.medicalforum.archive/2005/2005-43.html](http://www.medicalforum.archive/2005/2005-43.html).

Tabelle 3. Unerwünschte Nebenwirkungen der Opioidtherapie.

Nebenwirkung	Opioid	Dosisabhängigkeit	Routenabhängigkeit	Therapieempfehlung	Bemerkungen
Obstipation	alle	nein	teilweise	Laxativa fix	Dauerproblem
Nausea/Emesis	alle	nein	teilweise	Antiemetika	kann zeitlimitiert sein
Gallenabflussstörung	1, 4, 6, 8	nein	teilweise	Rotation, Spasmolytika	am wenigsten bei neuroaxialer Gabe
Harnretention	1-4	nein	ja	Rotation, Spasmolytika	eher bei neuroaxialer Gabe
Kreislaufinstabilität	2, 6-8	ja	ja	Titration, Effortil	kann zeitlimitiert sein
Atemdepression	alle	ja	ja	Titration, Testen, Sedativa vermeiden	Überdosierung
Depression/Exzitation	alle	ja	nein	Titration	Überdosierung des ZNS
Bronchokonstriktion	1, 2, 6, 7	nein	ja	gilt für alle Opioide	eher bei bekanntem Asthma
Toleranz	1, 2, 10	ja	ja	Rotation	eher bei neuroaxialer Gabe
allergische Reaktion	1, 10	nein	nein	Rotation	bei Überempfindlichkeit
Hautreaktionen	2, 8-10	nein	teilweise	Rotation	bei transkutaner, subkutaner, intramuskulärer Gabe
Kopfschmerzen	6, 8, 10	nein	nein	Rotation	-
Teratogenizität	2, 4, 5, 7	nein	nein	Rotation	-
Hirndruckerhöhung	1, 2, 4, 10	ja	nein	Titration	-
Abhängigkeit	alle ausser 5	nein	ja	Kapitel Abhängigkeit	Einnahmeschema beachten, eher bei kurzwirkenden Opioiden
verminderte Libido, Amenorrhoe, Hypothyreose	1	nein	ja	Rotation	eher bei neuroaxialer Gabe
Juckreiz, Schwitzen	1, 2	nein	ja	Route wechseln	eher bei neuroaxialer Gabe
<b>Legende</b>	1 Morphin 2 Fentanyl Matrix	3 Methadon 4 Hydromorphon	5 Codein 6 Oxycodon	7 Hydrocodein 8 Dihydrocodein	9 Buprenorphin 10 Tramadol

Meperidin, Nalbuphin und Pentazocin sind für die Therapie chronischer Schmerzen aufgrund ihrer pharmakologischen (Meperidin, Pentazocin) und pharmakodynamischen (Nalbuphin) Eigenschaften, ihrer galenischer Form, sowie teilweise schweren Nebenwirkungen/Komplikationen (Meperidin/Pentazocin) nicht zu empfehlen. Ihr Einsatz soll sich nur auf die Therapie akuter bzw. postoperativer Schmerzen beschränken.

## Korrespondenz:

Prof. Dr. med.  
Ulrich Wolf Buettner  
Neurologische Klinik  
Kantonsspital  
Tellstrasse  
CH-5001 Aarau  
[marietta.dietiker@ksa.ch](mailto:marietta.dietiker@ksa.ch)  
(Sekretariat)

Prof. Dr. med.  
Mathias Sturzenegger  
Klinik und Poliklinik für Neurologie  
Inselspital  
CH-3010 Bern  
[neurologie.direktion@insel.ch](mailto:neurologie.direktion@insel.ch)

## Literatur

Aus Platzgründen erscheint an dieser Stelle lediglich eine Auswahl der für den ersten Teil dieses Artikels wichtigsten Referenzen. Die Numerierung der einzelnen Verweise folgt dabei der vollständigen Bibliographie. Diese finden Sie im Internet unter [www.medicalforum.archive/2005/2005-43.html](http://www.medicalforum.archive/2005/2005-43.html).

- Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. In: Merskey H, Bogduk N, eds. IASP Task Force on Taxonomy. 2nd edition. Seattle: IASP Press; 1994. p. 209-14.
- Moulin DE, Iezzi A, Amireh R, Sharpe WK, Boyd D, Merskey H. Randomised trial of oral morphine for chronic non-cancer pain. *Lancet* 1996;347:143-7.
- Mense S. Neurobiologische Grundlagen von Muskelschmerz. *Schmerz* 1999;13:3-17.
- Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity. Increasing the gain in pain. *Science* 2000;288:1765-9.
- Bolay H, Moskowitz MA. Mechanisms of pain modulation in chronic syndromes. *Neurology* 2002;59(Suppl 2): S2-7.
- Zenz M, Strumpf M, Tryba M. Long-term opioid therapy in patients with chronic nonmalignant pain. *J Pain Symptom Management* 1992;7:69-77.
- Portenoy RK. Opioid therapy for chronic nonmalignant pain. A review of the critical issues. *J Pain Symptom Management* 1996;11:203.
- Zech DF, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: A 10-year prospective study. *Pain* 1995;63: 65-76.
- Samer CF, Piguat V, Dayer P, Desmeules JA. Analgésie, l'importance du polymorphisme génétique du cytochrome P450 2D6 dans l'individualisation thérapeutique. *Doul et Analg* 2004;2:63-6.
- Kalso E. Oxycodone. *J Pain Symptom Manage* 2005;29 (5 Suppl):S47-S56.