



Empfehlungen zur Opioidtherapie chronischer Schmerzen. Teil 2¹

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 2

Quintessenz

- Die Entscheidung für eine Opioidtherapie impliziert auch die Bereitschaft, gewisse Regeln zu beachten, um unnötige Enttäuschungen und Risiken zu vermeiden.
- Die meisten Interaktionen von Opioiden mit anderen Pharmaka beruhen auf der Aktivierung von Monoaminen, der Wirksamkeitsreduktion durch die Hemmung der Zytochrome CYP2D6 und CYP3A4.
- Besondere Vorsichtsmassnahmen sind bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz zu treffen.
- Zahlreiche Einsatzbereiche der Opioide werden im Detail diskutiert, so etwa die Anwendung in diversen therapeutischen Situationen und bei verschiedenen Altersgruppen.
- Ausführlich wird ebenfalls auf die Äquivalenzen der verschiedenen Substanzen hinsichtlich oraler und parenteraler Applikation eingegangen. In diesem Zusammenhang muss darauf hingewiesen werden, dass Äquivalenztabelle einen Anhalt, jedoch keine Gewähr für eine exakte Umrechnung bieten, erst recht nicht bei einer chronischen Applikation.
- Sowohl für den chronischen Gebrauch als auch für die Umstellung auf ein anderes Opioid gilt es aufgrund einer partiellen Kreuztoleranz eine Dosisreduktion in der Grössenordnung zwischen 30 und 50% zu berücksichtigen. Auch der Wechsel zwischen verschiedenen Verabreichungsmodi, etwa zwischen subkutaner und oraler Morphinapplikation, erfordert eine Relation von 1:6 in der Akutphase bzw. von 1:2 bis 1:3 bei chronischer Verwendung.

Recommandations pour le traitement par opioïdes des douleurs chroniques. 2^e partie²

Quintessence

- *La décision en faveur d'un traitement par opioïde implique également l'observation de certaines règles, pour prévenir d'inutiles déceptions et risques.*
- *Les interactions entre les opioïdes et d'autres médicaments résultent de l'activation de monoamines, de la baisse d'efficacité par l'inhibition des cytochromes CYP2D6 et CYP3A4.*
- *Des précautions particulières sont à prendre en présence d'une insuffisance rénale.*
- *Les nombreuses indications des opioïdes sont discutées en détail, dont leur administration dans plusieurs situations thérapeutiques et différentes classes d'âge.*
- *Sont également abordées les équivalences des différentes substances, administrées par voie orale ou parentérale. Il faut bien préciser à cet égard que les tables d'équivalence ne sont qu'une référence et pas une garantie de calcul exact, surtout pas pour un traitement chronique.*
- *Pour un traitement chronique tout comme pour un changement d'opioïde, il ne faut pas oublier de diminuer la dose de 30 à 50% en raison d'une tolérance croisée partielle. De même le changement de mode d'administration, par exemple le passage de la morphine de sous-cutanée à orale, impose un rapport de 1:6 en phase aiguë et de 1:2 à 1:3 en traitement chronique.*

Traduction Dr G.-A. Berger

Recommendations on opioid therapy for chronic pain. Part 2

Summary

- Prescription of opioids implies a decision to follow specific rules in order to avoid unnecessary disappointment and risk.
- Most interactions of opioids with other drugs are related to the activation of monoamines and a reduction in efficacy by inhibition of cytochromes CYP2D6 and CYP3A4.
- Special attention is mandatory in renal failure.
- Many potential indications for opioid therapy are discussed and careful attention is focused on the administration of opioids in different age groups.
- It is important to be aware of the equivalent dosages of opioids in oral and parenteral administration, and of the fact that these equivalent dosages are only a rough estimate for acute medication.
- For chronic prescription and opioid rotation a dose reduction of the order of 30–50% must be taken into account due to partial cross tolerance in the latter situation. A change in the mode of administration, e.g. from morphine s.c. to morphine by mouth, should be in the ratio of 1:6 in the acute and 1:2–1:3 in the chronic setting.

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.

2 L'article paraîtra en français dans les numéros 48 et 49 du «Forum Médical Suisse».

* CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 1119 oder im Internet unter www.smf-cme.ch.

* Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 1120 ou sur internet sous www.smf-cme.ch.

11. Relevante Interaktionen

Welche medikamentösen Interaktionen sind zu befürchten?

Bei den pharmakodynamischen Interaktionen können Medikamente, die eine Dämpfung des ZNS verursachen, zu einer Verstärkung der sedativen und anderen zentralen Wirkungen der Opioide führen. Wegen der pharmakologischen Eigenschaften von Opioiden, die Monoamine aktivieren (Tramadol, Pethidin, Methadon), verbieten sich Kombinationen mit MAO-Hemmern oder serotoninergen Substanzen wie etwa trizyklischen Antidepressiva.

Die Aktivierung bestimmter Opioide wie zum Beispiel Tramadol, Codein, Hydrocodone oder Oxycodone über das Zytochrom CYP2D6 reduziert bei einer Hemmung dieser Enzyme die Wirksamkeit. Gewisse Neuroleptika, Trizyklika, Serotoninergika (z.B. Fluoxetin) oder Betablocker teilen diese Eigenschaft [51]. Daher kann ihre Kombination mit diesen schwachen Opioiden zu einer ungenügenden analgetischen Wirkung führen. Interaktionen mit anderen Zytochromen wie z.B. die Blockierung von CYP3A4 können die Ausscheidung der Opioide vermindern und eine Akkumulation, etwa von Fentanyl, Methadon oder auch von Tramadol, nach sich ziehen. Antibiotika wie beispielsweise Makrolide oder bestimmte Antiarrhythmika wie Amiodaron, Proteaseinhibitoren und Azolantimykotika tragen ebenfalls dazu bei, die Elimination der Opioide einzuschränken.

Andere Medikamente wiederum, zum Beispiel einige Antibiotika (Rifampicin, Rifabutin), Antikonvulsiva (Carbamazepin, Phenytoin) und Phytotherapeutika wie das Johanniskraut, beschleunigen hingegen die Ausscheidung der Opioide [51]. Die qualitative Voraussage über potentielle Interaktionen kann durch die Konsultation entsprechender Tabellen erleichtert werden, die auch im Internet zugänglich sind (z.B. unter www.epocrates.com) (Tab. 4 .

12. Kombinationen, Opioidrotation, interventionelle Opioidtherapie

Das Kapitel 12 erscheint aus Platzgründen nicht in der gedruckten Ausgabe. Sie finden den betreffenden Abschnitt im Internet unter www.medicalforum.ch/archive/2005/2005-44.html.

13. Spezielle Anwendungsbereiche

Schmerzen des Bewegungs- und Stützapparates

Als therapeutische Option werden Opioide erstmals in den Richtlinien des «American College of Rheumatology» (ACR) zur Behandlung der Knie- und Hüftgelenkarthrose diskutiert.

Unter den zahlreichen Opioiden spielt in den USA besonders Oxycodone CR eine wesentliche Rolle (schätzungsweise 6,5 Mio. Verordnungen im Jahr 2000), während in der Schweiz vor allem Tramadol mit guter Wirkung eingesetzt wird. Verschiedene Studien zeigen, dass Tramadol bei Arthrose teilweise besser wirkt als Dextropropoxyphen und so ermöglicht, NSAR einzusparen. Zusehends gelangen im klinischen Alltag auch transdermale Applikationssysteme (mittels Fentanyl bzw. Buprenorphin als Grundsubstanz), insbesondere bei «failed back surgery», Osteoporose oder rheumatoider Arthritis erfolgreich zur Anwendung [35].

Periphere und zentrale neuropathische Schmerzen

Der Einsatz von Opioiden bei peripheren (u.a. Polyneuropathie, postherpetische Neuralgie, CRPS [«complex regional pain syndrom»], Neuralgien) und zentralen neuropathischen Schmerzen (u.a. zentrale Sensitivierung, Deafferentierung, Demyelinisierung, Schlaganfall) ist umstritten. Die bekanntermassen oftmals unbefriedigende Therapie neuropathischer Schmer-

Tabelle 4. Verwendung der geläufigsten Opioide bei Niereninsuffizienz (NI), Hämodialyse (HD) und peritonealer Dialyse (PD).

Substanz (DCI)	Problem bei Niereninsuffizienz (NI)	Empfohlenes Vorgehen
Buprenorphin	keine signifikante Modifikation	keine Dosisänderung
Codein/Dihydrocodein	Akkumulation von Muttersubstanz und Metaboliten	wiederholte Gabe vermeiden; Vorsicht bei schwerer NI, HD oder PD; Einsatz eines anderen Opioides erwägen
Dextropropoxyphen	Akkumulation von Muttersubstanz und aktiven Metaboliten (neuro- und kardiotoxisch)	Gabe bei NI vermeiden; Einsatz eines anderen Opioides erwägen
Fentanyl	prolongierte Sedation möglich	wiederholte Gabe vermeiden; Vorsicht bei schwerer NI, HD oder PD; Einsatz eines anderen Opioides erwägen
Methadon	potentielle Akkumulation?	Dosishalbung
Morphin	M6-G; aktiver Metabolit; potenter als Morphin; akkumuliert bei NI	wiederholte Gabe vermeiden; Vorsicht bei schwerer NI, HD oder PD; Einsatz eines anderen Opioids erwägen
Pethidin	aktiver Metabolit; neurotoxisch; akkumuliert nach wiederholter Administration	wiederholte Gabe meiden, Einsatz eines anderen Opioids erwägen

zen führt jedoch verstärkt dazu, in diesem Kontext auch die Möglichkeiten einer Opioidtherapie zu evaluieren. Hierbei richtet sich der Fokus vor allem auf die pathophysiologischen Mechanismen von neuropathischen Schmerzen, die durch Opiate beeinflusst werden sollen («Schmerztherapie nach Schmerzmechanismus»), und die Frage der Effizienz einer derartigen Therapie.

In zahlreichen Studien konnte nachgewiesen werden, dass Opioide bei peripheren neuropathischen Schmerzen anderen Analgetika durchaus ebenbürtig oder sogar überlegen sein können [36–38]. Die Effizienz vieler Nichtopioide gegenüber Placebo, ausgedrückt in NNT («numbers needed to treat»), nimmt sich eher bescheiden aus [39]. Selbst das schwache Opioid Tramadol zeigte in diesen Metaanalysen eine bessere Wirkung als die meisten anderen Substanzen.

Hinsichtlich der zentralen neuropathischen Schmerzen werden Spontanschmerzen weniger gut durch Opioide beeinflusst als die mechanische Allodynie [40].

Kopf- und Gesichtsschmerzen

In der Akuttherapie von primären Kopfschmerzen (Cluster-Kopfschmerz, Migräne, Spannungskopfschmerz usw.) spielen Opioide eine untergeordnete Rolle. In den USA werden vor allem schwache Opioide oder opioidhaltige Mischpräparate (Codein, Propoxyphene, Oxycodone) sehr häufig verschrieben [41]. Ihr Einsatz (oral oder parenteral) kann jedoch allenfalls bei Unverträglichkeit oder Unwirksamkeit der Medikamente der ersten Wahl (als «rescue»), bei Kontraindikationen (Hypertonie, schwere vaskuläre Leiden, insbesondere koronare Herzkrankheit); während der Schwangerschaft, in welchem Bereich Opioide zu den sichersten Medikamenten gehören, diskutiert werden [42].

Bei allen anderen primären Kopfschmerzen und in der Intervalltherapie (Prophylaxe) vermochten sich die Opioide nicht zu etablieren. Ein grosser Teil chronischer Kopfschmerzen (bis zu 70%) wird durch Analgetikaabusus (mit-)verursacht, insbesondere durch Kombinationspräparate (z.B. mit Codein). Es gilt jedoch im Einzelfall den eventuellen Nutzen gegen den Leidensdruck abzuwägen. Es ist auch wichtig zu bedenken, dass persistierende Schmerzen, gerade Kopfschmerzen, vielfach psychische oder psychiatrische Hintergründe haben und etwa Einsamkeit, Angst, Unruhe oder Bewegungsintoleranz keine geeigneten Indikationen für den Einsatz von Opioiden darstellen.

Bei sekundären (symptomatischen) Kopfschmerzen (z.B. Meningeosis neoplastica, Meningitis, Subarachnoidalblutung usw.) können und sollen Opioide eingesetzt werden, bis entweder die Schmerzursache behoben werden kann oder aber als palliative Massnahme.

Für die chronischen Gesichtsschmerzen, bei denen es sich zum einen um neuropathische Schmerzen (Trigeminusneuralgie, aber auch postherpetische Neuralgien [PHN] sowie andere seltene Neuralgien), zum anderen um oftmals pathogenetisch ungeklärte Schmerzsyndrome handelt (atypischer Gesichtsschmerz), gelten ähnliche Überlegungen wie beim primären Kopfschmerz. Opiate sind hier nicht die Medikamente der ersten Wahl, können aber im Rahmen eines umfassenden Behandlungsplans bei sonst therapierefraktären Schmerzen eine grosse Erleichterung bedeuten, sofern nicht vorwiegend «psychogene» Schmerzen vorliegen und der Patient nicht suchtgefährdet ist [43]. Bei der äusserst quälenden PHN sind Opioide mindestens ebenso effizient wie trizyklische Antidepressiva [36]. Auf jeden Fall sollte ein Therapieversuch mit Opioiden vor der Durchführung invasiver und/oder destruktiver Massnahmen erfolgen.

Viszerale Schmerzen

Je nach involviertem Schmerzmechanismus muss die Indikation im Einzelfall abgewogen werden [44].

Die Reduktion der propulsiven Peristaltik (Dünndarm, Dickdarm) durch Opioide kann zu Störungen der Magenentleerung, der Dünndarmpropulsion mit Obstipation oder gar Ileus, zu Harnretention und zu Gallenkoliken führen.

Die opioidinduzierte Obstipation zeigt bekanntlich keine Toleranzentwicklung, weshalb prophylaktisch bzw. früh mit Laxantien (Natriumpicosulfat, Lactulose, Magnesiumsulfat, Sennapräparate und reichlich Flüssigkeit) begonnen werden sollte. Sie kann jedoch bei Patienten mit chronischen Schmerzen nach massiver Darmresektion, chronischer Fistelbildung (Morbus Crohn, Anus praeter) oder infolge chronischer Diarrhoe (AIDS, Zöliakie) von Vorteil sein.

Die tonuserhöhende Wirkung auf die glatte Muskulatur (Pylorus, Sphincter oddi, Harnblasensphinkter) stellt eine weitere Nebenwirkung der Opioidtherapie dar, die für die Therapie viszeraler Schmerzen von Bedeutung sein kann. Bei Gallenabflussstörungen eignet sich die Verwendung von Pethidin deshalb besser als andere Opioide. Die chronische Nozizeptorreizung durch Tumorinvasion (z.B. Prostata- oder Ösophaguskarzinom) oder eine Entzündung (Pankreatitis) sind weitere etablierte Indikationen für Opioide. In diesen Fällen soll wegen der geringeren Nebenwirkungen und der höheren Effizienz eine neuraxiale Opioidgabe erwogen werden.

Bei Hohlorganschmerzen (Koliken) empfiehlt sich primär oder zusätzlich der Einsatz von Spasmolytika (Metoclopramid, Scopolaminbutylbromid, Emepromiumbromid, Mebeverinhydrochlorid).

Auch bei viszeralen Schmerzen kann und soll das Stufenschema der WHO und eine multimodale Schmerztherapie zum Einsatz gelangen.

Schmerztherapie in der Geriatrie

Betagte Menschen (>65 Jahre) machen etwa 15% der Bevölkerung der Schweiz aus und bilden damit das am schnellsten wachsende Populationssegment. Chronische Schmerzen treten bei 25 bis 50% der zu Hause lebenden älteren Menschen auf, und die Prävalenz erreicht in Alters- und Pflegeheimen bis zu 80%. Betroffen ist insbesondere der Bewegungsapparat, aber auch vaskuläre und neurologische Krankheiten verursachen häufig Schmerzen.

Die schmerzbedingten funktionellen Einschränkungen sind ein Mass für die Schmerzintensität und erlauben, die Ziele der analgetischen Behandlung zu definieren. Wegen der metabolischen Besonderheiten älterer Menschen muss die Behandlung an die Nieren- (Kreatinin-Clearance) und Leberfunktion angepasst werden. Im übrigen treten mit zunehmendem Alter bei allen Medikamentenklassen (NSAR, Antiemetika und Antidepressiva) häufiger unerwünschte Wirkungen auf. Daneben werden oft mehrere weitere Pathologien behandelt, so dass sich die Wahrscheinlichkeit von Interaktionen erhöht (z.B. Tramadol/Antidepressiva). Hauptursache mangelhafter Analgesie bei Betagten sind aber vor allem Vorurteile.

Die Behandlung muss mit kleinen Initialdosen beginnen, anschliessend soll – bei ständiger Kontrolle der analgetischen Wirkung sowie der Nebenwirkungen (die zentralen Nebenwirkungen der Opiode sind sorgfältig zu beobachten) – rasch titriert werden. Unter diesen Bedingungen können die meisten Opiode angewendet werden, wobei auf Interaktionen zu achten ist. Angesichts der hohen Dosierung der Fentanylpflaster ist vor deren Verschreibung eine Titration mit kurzwirksamen Opioiden zu empfehlen. Methadon ist wegen seiner langen Halbwertszeit und möglicher Interaktionen mit Vorsicht zu gebrauchen.

Schmerztherapie in der Onkologie

Bei Krebspatienten kommt es häufig zu jahrelangen Verläufen mit Remissionen und Rezidiven. Schmerzen sind bei einer Krebserkrankung in 75%, in den letzten Wochen sogar in 90% der Fälle ein Problem.

Oft bestehen gleichzeitig mehrere Schmerzlokalisationen mit je einer eigenen Schmerzursache [45]. Davon hängen rund 60–80% direkt mit der Krebskrankheit zusammen, während etwa 20–25% durch diagnostische und therapeutische Massnahmen (bei Kindern und Jugendlichen liegt der Prozentsatz höher) verursacht werden. Chronische Schmerzen im engeren Sinn sind hauptsächlich auf Nervenläsionen durch Operationen, eine Tumordinfiltration oder eine Chemotherapie sowie auf Skelettdeformitäten und -instabilität zurückzuführen.

Die Verfügbarkeit neuer Opiode und galenischer Formen erlaubt eine Adaption der WHO-Prinzipien, die ursprünglich mit Blick auf Krebschmerzen formuliert wurden [14].

Opioidtherapie in der Palliativmedizin

Palliative care ist die umfassende Betreuung von Patienten, deren Krankheit fortschreitend und irreversibel ist. Höchste Priorität hat die unmittelbare Lebensqualität. Die Angehörigen werden mit einbezogen, das Betreuerteam arbeitet multidisziplinär. Die folgenden Besonderheiten, die auch das weitgehende Fehlen von Evidenz erklären, gilt es im klinischen Alltag zu beachten:

1. Die eingeschränkte Prognose: Die Schmerzkontrolle muss rasch Erfolge zeigen. Vorhersehbare schmerzhafte Ereignisse müssen möglichst verhütet werden. Falls die Analgesie spinal erfolgt, sind statt implantierbarer Pumpen (Aufwand, Hospitalisation, Kosten) tragbare PCA-Pumpen einzusetzen.
2. Die Dynamik des Verlaufs: Wegen multipler Symptombehandlungen bei progredienten Organfunktionsstörungen in dieser heterogenen Population ist dauernd mit Veränderungen der Pharmakokinetik und -dynamik zu rechnen, welche Therapieanpassungen erforderlich machen. Bei schmerzhaften Komplikationen kann eine Dosissteigerung der Opiode von mehr als 100% pro Tag nötig werden (Titration mittels Reservemedikation). Komplikationen sind immer multifaktoriell bedingt, es ist meist falsch, den Opioiden allein die Schuld zu geben. Opiode können auch gegen andere Symptome als nur gegen Schmerzen eingesetzt werden, vor allem gegen Dyspnoe.
3. Die existentielle Bedrohung: Leiden ist neben der physischen auch durch eine psychische, soziale und spirituelle Dimension determiniert. Als «total pain» wird ein Schmerzempfinden bezeichnet, in das biographische Elemente einfließen. Solche Probleme werden durch Opiode allein nicht gelöst und stellen hohe Anforderungen an das multidisziplinäre Team.
4. Die Endphase: In bis zu 70% der Fälle ist die orale Medikamenteneinnahme während der letzten Wochen oder Tage nicht mehr möglich. Die subkutane Applikation ist schonend und flexibel (Spritzenpumpen). Es muss davon ausgegangen werden, dass vorbestehende Schmerzen auch beim komatösen Patienten weiter andauern. Wenn bei hohem Morphinbedarf das Infusionsvolumen reduziert werden sollte, kann als Ergänzung das löslichere Prodrug Diazetylmorphin (Heroin) eingesetzt werden (Antrag beim BAG). Ist eine gute Symptomkontrolle nicht möglich, so lässt sich mitunter auch eine permanente Sedierung bis zum Tod des Patienten rechtfertigen [46].

Opioide während der Schwangerschaft

Derzeit gelten Codein, Morphin, Fentanyl und Tramadol als sicher. Unklar ist, ob Opioide Einfluss auf die Reifung neuronaler Systeme haben. Im Tierversuch hemmt Morphin die Ausreifung von Purkinjezellen.

Beim Neugeborenen besteht nach der Entbindung die Gefahr einer Atemdepression. Auch Entzugerscheinungen sind möglich. Dies gilt grundsätzlich für alle Opioide.

Bezüglich ihres Übergangs in die Muttermilch wurden Codein, Morphin, Fentanyl, Tramadol und andere im Rahmen von Kasuistiken analysiert.

Sowohl Kinder, deren Mütter bei der Geburt Morphin erhalten hatten, als auch solche, deren Mütter im dritten Trimenon mit MST behandelt worden waren, erhielten aufgrund von Berechnungen bis zu 12% der mütterlichen gewichtsbezogenen Dosis und wiesen im Plasma nahezu analgetische Werte auf [47]. Toxische Symptome traten jedoch nicht auf. Entzugerscheinungen wurden nicht oder allenfalls in milder Form beobachtet.

Pethidin ist eine problematischere Substanz. Pethidinexponierte Säuglinge zeigten Störungen im frühen Saugverhalten und häufiger neurologische Auffälligkeiten als solche mit einer Morphinexposition [48].

Opioide zur Behandlung chronischer Schmerzen im Kindesalter

In grossen pädiatrischen Schmerzzentren wird in etwa 4% die Indikation für eine Opioidtherapie bei Kindern und Jugendlichen mit chronischen Schmerzen gestellt. Die wichtigste Gruppe bilden chronische muskuloskeletale Schmerzen. Diese haben im Kindesalter eine Prävalenz von lediglich 132/100 000 Personen und kommen bei Erkrankungen wie Rheuma, Polyarthrit, Osteomyelitis und Tumorleiden vor. Nach der Meinung der «American Pain Society» können die entsprechenden Patienten von der Anwendung von Opioiden profitieren, wenn das WHO-Stufenschema beachtet wird und die analgetische Therapie in ein therapeutisches Gesamtkonzept integriert ist [49].

Bei der Therapie rezidivierender Bauchschmerzen liegt der Schwerpunkt auf der richtigen Ernährung und – wie auch bei anderen Formen chronischer oder häufig rezidivierender Schmerzen, z.B. Kopfschmerzen – auf der Erarbeitung von Bewältigungsstrategien. Analgetika, insbesondere Opioide, spielen hingegen eine untergeordnete Rolle. Die Opioidbehandlung von Kindern differiert im Vergleich zu derjenigen bei Erwachsenen in einigen wesentlichen Punkten. So muss etwa die Erfassung und Messung der Schmerzintensität an das Alter des Kindes angepasst werden [50], und auch bei der Dosierung sind die Unterschiede im kindlichen Metabolismus zu beachten. Retardpräparate von Morphin (MST) müssen wegen rascherer Elimination bei

Kindern in drei Tagesdosen verabreicht werden. Für kleinere Kinder eignet sich das MST-Granulat am besten, weil es eine exakte Dosierung erlaubt und geschluckt werden kann. Beim Durchbruchschmerz können wie beim Erwachsenen Morphintropfen verabreicht werden. Pflasterapplikationen wurden bei Kindern vor der Adoleszenz bisher nicht untersucht und sind nicht zu empfehlen, da die Medikamentenresorption und der Metabolismus sich vom Erwachsenen unterscheiden.

Übelkeit und Erbrechen als Nebenwirkungen der Opioidtherapie müssen bei Kindern anders behandelt werden als beim Erwachsenen. Aufgrund sehr häufig auftretender extrapyramidaler Symptome in Zusammenhang mit den konventionellen Antiemetika ist der Einsatz von Antiemetika der neueren Generation wie z.B. Ondansetron mit Beginn der Opioidbehandlung (prophylaktisch) zu bevorzugen. Im Fall einer Toleranzentwicklung nach etwa einer Woche kann die antiemetische Therapie meist abgesetzt werden. Es gibt keinen Grund, bei sehr jungen Säuglingen auf eine Morphinbehandlung zu verzichten; es erfordert jedoch die entsprechende Erfahrung sowie die Möglichkeit der Überwachung und gegebenenfalls Intervention bei Nebenwirkungen.

14. Äquivalenztabelle (äquianalgetische Dosierungen der Opioide)

Kommentar

Die in Tabelle 5  aufgeführten Dosierungen werden alle drei bis vier Stunden wiederholt, ausser bei Buprenorphin, Levorphanol und Methadon, die aufgrund ihrer längeren Halbwertszeit alle sechs bis acht Stunden verabreicht werden.

Chronischer Gebrauch

Diese Umrechnungstabellen basieren auf Studien, in denen eine Einzeldosis verabreicht und mit Morphin i.m. verglichen wurde. In der klinischen Praxis wird die Gabe einer einzelnen Dosis zur langfristigen Analgesie kaum durchgeführt. Die chronische Verabreichung eines Opioides erfordert schwächere Dosierungen als die in den Tabellen aufgeführten.

Kreuztoleranz

Da eine Kreuztoleranz zwischen verschiedenen Opioiden meist nur teilweise besteht, fällt die Wirkung des neu eingeführten Opioides stärker aus als erwartet. Die obigen Umrechnungstabellen berücksichtigen diese unvollständige Kreuztoleranz nicht. Deshalb sollte bei jeder Umrechnung der vorgeschlagene Äquivalenzwert um 30 bis 50% reduziert werden.

Tabelle 5. Äquianalgetische Dosierungen der Opiode.

Oral	Micromedex [53]	Ferrante [54]	Goodman [55]	IASP [56]	Patt [57]	Foley [58]	Bruera [59]
Morphin	30-40	30	30-60	20-60	30-60	60	30-60
Buprenorphin	0,4-0,8	-	-	-	0,8	0,4	-
Sublingual							
Codein	180-200	200	130	130-200	200	200	130
Heroin	60	-	-	-	60	30	-
Hydrocodon	-	-	30	30	-	-	-
Hydromorphon	6-7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	4-6
Methadon	15	20	20	20	20	20	20
Levorphanol	4	4	4	4	4	4	4
Nalbuphin	50-60	-	-	-	-	-	-
Oxycodon	15-30	30	30	20-30	20-30	30	10
Oxymorphon	10	-	-	-	5-10	-	-
Rektal							
Pentazocin	180	-	150	-	180	180	150
Pethidin	300	300	300	300	300	300	150-250
Propoxyphen*	180-240	-	130	-	65-130	-	-
Tramadol*	-	-	100	-	-	-	-
Parenteral							
Morphin	10	10	10	10	10	10	10
Buprenorphin	0,3-0,6	-	0,3-0,4	-	0,4	0,8	0,3-0,4
Butorphanol	2-3	-	2	-	2-2,5	2	2
Codein	120-130	130	75	75-130	130	120	75
Fentanyl	0,1-0,2	0,1	-	-	0,1	-	0,05
Heroin	5	-	-	5	5	5	-
Hydromorphon	1,5-2	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5-2
Levorphanol	2-3	2	2	2	2	2	2
Methadon	7,5-10	10	10	10	10	10	10
Nalbuphin	10-20	-	10	-	10	10	10
Oxycodon	-	15	-	-	-	15	-
Oxymorphon	1-1,5	-	1	1	1	-	-
Pethidin	75-100	75	100	75-100	75	75	75-100
Pentazocin	60	-	60	-	60	60	60
Tramadol	-	-	100	-	-	-	-

* Die Dosierungen gelten für Schmerzen mittlerer Intensität und sind folglich nicht unbedingt äquivalent zu 30 mg Morphin per os oder 10 mg parenteralem Morphin.

Wechsel des Verabreichungsmodus

Bei einem Wechsel des Verabreichungsmodus ist es wichtig, die verschiedenen Bioverfügbarkeiten zu beachten. So gilt beispielsweise für Morphin bei der Gabe von Einzeldosen für die Umstellung von der parenteralen auf die orale Applikation die Ratio von 1:6 (10 mg Morphin parenteral für 60 mg Morphin oral). Diese Umrechnung verringert sich bei chronischer Anwendung auf eine Ratio von 1:2 oder 1:3 (10 mg Morphin parenteral für 20-30 mg Morphin oral). Bei Rotation des Präparates ohne Änderung der Verabreichungsform (z.B. Wechsel von Tropfen zu Retardtabletten) wird die Dosis im Verhältnis 1:1 beibehalten. Diese Umrechnungen lassen sich empirisch auf andere Opiode übertragen.

Äquivalenz zwischen den parenteralen Verabreichungsarten

Die meisten Umrechnungsschemata gehen von einer Äquivalenz der intramuskulären, intravenösen und subkutanen Verabreichungsform aus. Dies setzt für alle drei Wege eine äquivalente Bioverfügbarkeit voraus. Es existieren hierzu nur wenige Daten, doch scheint diese Annahme nicht immer zu stimmen.

Spezielle Bemerkungen

Codein: Dosierungen von >65-100 mg werden nicht empfohlen, da es zu einer Zunahme von Nebenwirkungen, nicht jedoch der Schmerzstillung kommt. Bei Dosierungen von >4x 100 mg sollte auf ein potenteres Opioid zurückgegriffen werden.

Methadon: Bei der äquianalgetischen Berechnung muss die Dosierung von Methadon um 75 bis 90% reduziert werden, um eine vergleichbare oder gar bessere Analgesie zu erzielen als mit der vorhergehenden Behandlung. Die lange

und sehr variable Halbwertszeit des Methadons bewirkt bei wiederholter Gabe eine höhere Wirksamkeit als vorgesehen. Die Methadondosis hängt von der Zeitdauer und der Dosierung des vor der Konversion verabreichten Opioides ab.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med.

Ulrich Wolf Buettner

Neurologische Klinik

Kantonsspital

Tellstrasse

CH-5001 Aarau

marietta.dietiker@ksa.ch

(Sekretariat)

Prof. Dr. med.

Mathias Sturzenegger

Klinik und Poliklinik

für Neurologie

Inselspital

CH-3010 Bern

neurologie.direktion@insel.ch

Literatur

Aus Platzgründen erscheint an dieser Stelle lediglich eine Auswahl der für den zweiten Teil dieses Artikels wichtigsten Referenzen. Die Numerierung der einzelnen Verweise folgt dabei der vollständigen Bibliographie. Diese finden Sie im Internet unter www.medicalforum.ch/archive/2005/2005-44.html.

- 35 Simpson RK, Edmondson EA, Constant CF, Collier C. Transdermal fentanyl as treatment for chronic low back pain. *J Pain Symptom Manage* 1997;14:218-24.
- 36 Raja, SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, Clatk MR, Trivison TG, Sabeen S, et al. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia. A randomised, placebo-controlled trial. *Neurology* 2002;59:1015-21.
- 37 Harati Y, Gooch C, Swenson M, et al., Double-blind randomised trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998;50:1842-6.
- 38 Watson CP, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain. A randomised trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998;50:1837-41.
- 43 Swift JQ, Roszkowski MT. The use of opioid drugs in management of chronic orofacial pain. *J Oral Maxillofac Surg*, 1998;56:1081-5.
- 45 Portenoy RK. Cancer pain. Pathophysiology and syndromes. *Lancet* 1992;339:1026-31.
- 49 American Pain Society. Guideline for the Management of Pain in Osteoarthritis, Rheumatoid Arthritis and Juvenile Arthritis. Glenview, IL: American Pain Society; 2002.
- 51 Samer CF, Piguet 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.