

Hochlipophile Opiode aus der spinalen Schmerzpumpe

Leserbrief zu: Aeschlimann A, Buettner UW, Desmeules JA, et al.
Empfehlungen zur Opioidtherapie chronischer Schmerzen (Teil 1 und 2),
Schweiz Med Forum 2005;5(43/44):1076–82/1107–13.

Zunächst ist den Verfasserinnen und Verfassern für den exzellenten Beitrag, der eine Art Schnellkurs über die Grundlagen eines Opioidensatzes bietet, zu danken; möge er die Kolleginnen und Kollegen dazu ermuntern, auch in jenen 90% der Fälle von nicht (oder nicht unmittelbar) tumorbedingten chronischen Schmerzen Opiode zu verordnen, wenn die peripher ansetzenden Mittel keine oder keine ausreichende Schmerzbefreiung bewirken. Es seien jedoch zwei ergänzende Bemerkungen gestattet:

Der vierte Punkt der «Quintessenz» von Teil 1 lautet: «Die Pharmakologie der Opiode lehrt, dass deren variable Effizienz zum Teil durch die verschiedenen Rezeptorwirkungen und die individuellen genetischen Unterschiede bei der Metabolisierung der Substanzen erklärt werden kann.» (Seite 1076) Damit eine Interaktion erfolgen kann, muss das Wirkstoffmolekül aber in jedem Fall an den rezipierenden Strukturen «andocken» können, und hierbei spielt die Lipophilie eine präeminente Rolle, die in den Lehrbüchern und Artikeln meist unerwähnt bleibt, obwohl sie für die klinische Effizienz ungemein viel wichtiger ist als die Trefferraten.

Ich habe vor ein paar Jahrzehnten die wichtigsten physikalisch-chemischen Parameter von zwölf in der Schmerztherapie oft verwendeten Wirkstoffen (von Tramadol bis Sufentanil) mit der Potenz der Substanzen verglichen und die Ergebnisse danach als Paper im Rahmen eines von mir (gemeinsam mit Vittorio Ventafridda von der WHO) mitmoderierten Kongresses in Perugia vorgestellt. Nach diesen Daten korreliert die Potenz signifikant nur mit der Lipophilie der Substanz, gemessen als Nernst-Verteilungskoeffizient in Oktanol/H₂O bei Normalbedingungen und einem pH-Wert von 7, dafür aber hochsignifikant mit $r > 0,9$. Die «Stärke» eines Opioids wäre darum besser über das Kriterium seiner Lipophilie zu bestimmen als über die Rezeptoraffinität, die Trefferrate usw. Gegebenenfalls sind dann pharmakogenetische Gegebenheiten zu berücksichtigen. Die klinische Effizienz kann darüber hinaus durch nichtopioiden Wirkmechanismen einer Substanz beeinflusst werden. Diese liegt zum Beispiel für Tramadol um einiges höher, als der schwache Verteilungsquotient erwarten liesse, weil die Substanz zusätzlich monoaminerg wirkt.

Zu den Therapieempfehlungen und den unerwünschten Wirkungen ist zu bemerken, dass in den meisten Fällen, in denen die Kosten im Vergleich zum Nutzen der Therapie nicht als unverhältnismässig angesehen werden müssten, eine rückenmarksnahe Route zu bevorzugen wäre (Dosisersparnis intrathekal ungefähr um das Dreissigfache, epidural etwa um das Achtfache). Wenn die Lebenserwartung dies rechtfertigt, wäre bei chronischen Schmerzen an eine implantierte Pumpe zu denken. Dabei sind jedoch zwei Dinge wichtig: erstens die korrekte Platzierung der Katheterspitze, nämlich dort, wo der nozizeptive Input erfolgt, und zweitens die sorgfältige Titrierung beziehungsweise Programmierung der Pumpe. Zu bevorzugen wären Geräte, die den Patientinnen und Patienten im Sinne der PCA (patient-controlled analgesia) eine additive Bolusgabe gestatten, um in entsprechenden Situationen, in denen ein Durchbruch droht oder gar erfolgt ist, eine ausreichende Analgesie zu gewährleisten. Bei lege artis eingesetztem Katheter und sorgfältiger Einstellung (Tachyphylaxie) sind die bei systemischer Gabe zu erwartenden unerwünschten Wirkungen eliminiert oder signifikant gemildert, so dass bei in dieser Weise versorgten Patientinnen und Patienten gegenüber systemisch behandelten eine erhöhte körperliche und psychosoziale Aktivität sowie als Folge eine Anhebung der Stimmungslage (worunter nicht etwa eine Opiodeuphorie verstanden werden soll) und der PatientInnen-Zufriedenheit festgestellt werden kann. Noch nicht realisiert, aber wünschenswert wäre eine Pumpe, die ein hochlipophiles Opioid (z.B. der Fentanylreihe) hochkonzentriert abgibt, damit die Refill-Intervalle möglichst gross sind. Sofern bei der Herstellung höchste Sterilität (laminar flow) gewährleistet ist und auch die Wiederauffüllung des Reservoirs unter den entsprechenden Kautelen erfolgt, ist gegen eine lange Verweildauer der Lösung in der Pumpe nichts einzuwenden.

Korrespondenz:
Prof. em. Dr. med. et phil.
Rolf Lutz
Zentralstrasse 62
CH-2503 Biel
rolflutz2610@bluewin.ch

Rolf Lutz

Replik

Für den Leserbrief von Herrn Lutz, der eine wichtige Ergänzung zu unseren «Empfehlungen» darstellt, möchte ich mich im Namen der Arbeitsgruppe bedanken.

Herr Lutz hat zwei wichtige Aspekte kommentiert, auf die ich im folgenden nochmals eingehen möchte.

Das Schwergewicht unserer pathophysiologischen Überlegungen zur Wirksamkeit der Opioide hatten wir, wie von Herrn Lutz richtig gesehen wurde, auf die genetischen Unterschiede bei der Metabolisierung der Substanzen gelegt. Es ist natürlich richtig, dass die Lipophilie verschiedener Opioide unmittelbar mit dem raschen Wirkungseintritt durch die erleichterte Membrangängigkeit lipophiler Substanzen korreliert.

Für die Therapie chronischer Schmerzen beinhaltet eine starke Lipophilie jedoch auch das erhöhte Risiko einer Abhängigkeitsentwicklung, da nicht nur die Stärke der Wirkung, sondern auch die Raschheit des Wirkungseintritts zu einer erhöhten Euphorisierung durch lipophile Opioide führen kann. Dies ist bei der Therapie chronischer Schmerzen nicht erwünscht, weshalb auch von der Verwendung verschiedener Präparate in der Fussnote zu Tabelle 3 (Seite 1082) sowie in Kapitel 9 (siehe www.medicalforum.ch/pdf/pdf_d/2005/2005-43/2005-43-269a.pdf) im Rahmen einer solchen Indikation explizit abgeraten wird.

Was im besonderen die parenterale Gabe von Opioiden angeht, so wird sowohl in Kapitel 13 im Abschnitt über die «Opioidtherapie in der Palliativmedizin» (Seite 1110) als auch in Kapitel 12 – «Kombinationen, Opioidrotation, interventionelle Opioidtherapie» – ausführlich darauf eingegangen (siehe www.medicalforum.ch/pdf/pdf_d/2005/2005-44/2005-44-270a.pdf).

Wir sind selbstverständlich der Meinung, dass die rückenmarksnahen Applikation von Opioiden in speziellen Situationen eine Alternative zur oralen Anwendung darstellt, jedoch mit spezifischen Nebenwirkungen und Risiken verbunden ist. Aus diesen Gründen sind wir der Auffassung, dass die spinale Applikation ausschliesslich nach einer interdisziplinären Schmerzevaluation und dem Ausschöpfen der oralen Therapieoptionen sowie einer Kausaltherapie durchgeführt werden sollte.

Mit freundlichen Grüssen

Ulrich Wolf Buettner

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