

Opiattherapie bei chronischen, nicht-tumorbedingten Schmerzerkrankungen: sinnvoll oder unsinnig?

Alexander Hänsel, Roland von Känel

Kompetenzbereich Psychosomatische Medizin, Psychosomatik, Universitäre Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Inselspital Bern

Quintessenz

- Opiate werden seit den 90er Jahren zunehmend bei chronischen Schmerzerkrankungen, insbesondere auch bei chronisch-funktionellen Schmerzen, eingesetzt. Diese Übersichtsarbeit fasst mehrere Übersichtsarbeiten zur Wirksamkeit der Opiattherapie aus den letzten Jahren zusammen, deren Analyse eine schlechte bis mässige Evidenz ergibt.
- Ein längerfristiger Einsatz von Opiaten führt auf mehreren Ebenen zu unerwünschten Nebenwirkungen, diese werden hinsichtlich Endokrinologie, Schmerzwahrnehmung, Immunologie und Kognition diskutiert.
- Als wichtigste Nebenwirkung gilt ein ungewollter Todesfall. Die deutliche Zunahme dieser Todesfälle aufgrund der zunehmenden Opiatverschreibung wird anhand von epidemiologischen Untersuchungen besprochen.
- Zuletzt wird die Frage diskutiert, ob eine multimodale Schmerztherapie bei chronisch-funktionellen Schmerzen mit einer Opiattherapie kombiniert werden soll.

Ausgehend von einem Fallbeispiel, präsentiert dieser Artikel zuerst einen zeitgemässen pathophysiologischen Zugang zum Verständnis von chronischen, nicht-tumorbedingten Schmerzen, insbesondere von denjenigen Anteilen, die bisher als funktionell bedingt galten. Danach wird die in den letzten Jahren gewonnene Evidenz für die Opiatbehandlung von chronischen, nicht-tumorbedingten Schmerzen präsentiert. Aus empirischen Daten wird abgeleitet, welche biopsychosozialen Faktoren zu einer höheren Wahrscheinlichkeit der Verschreibung von Opiaten führen. In einem weiteren Abschnitt wird auf endokrinologische, schmerzphysiologische, immunologische und kognitive Nebenwirkungen einer dauerhaften Opiattherapie eingegangen. Der Artikel endet mit Ausführungen, inwieweit die multimodale Schmerztherapie, die aktuell als Goldstandard der Behandlung von chronischen, nicht-tumorbedingten funktionellen Schmerzen in der Schweiz gilt [5], eine pharmakologische Therapie mit Opiaten beinhalten soll.

Kasuistik

Die 1969 geborene Frau Z. wurde im Dezember 2009 aufgrund ihrer chronischen Schmerzen im multimodalen Setting am Kompetenzzentrum für Psychosomatische Medizin des Inselspitals Bern stationär behandelt. Es wurde die Diagnose «Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychologischen Anteilen» (F45.41) gestellt. Weiter wurden eine leichte bis mittelschwere depressive Episode (F32.1) und eine prädiabetische Stoffwechsellage diagnostiziert. In der persönlichen Anamnese ergab sich ein Autounfall mit Beckenfraktur 1993 und seit Mai 2007 vermehrte Rückenschmerzen. Die bisherigen spezialärztlichen Abklärungen (Rheumatologie, Wirbelsäulen Chirurgie) ergaben keine Hinweise für eine strukturelle Schädigung des Bewegungsapparats oder eine systemisch erhöhte Entzündungsaktivität. Die Patientin hatte sich vor kurzem von ihrem Ehemann getrennt, und es bestand eine ausgeprägte finanzielle Belastung. Nach dem stationären Aufenthalt von vier Wochen war die Schmerzintensität auf der VAS-Skala von 8 auf 4 zurückgegangen; das bei Eintritt eingenommene Opiat (Oxycodon) konnte in der Tagesdosis auf $2 \times 2,5$ mg reduziert werden. Der Verlauf nach Austritt war durch immer wiederkehrende Schmerzexazerbationen geprägt, was dazu führte, dass sich die Patientin mehrfach notfallmässig beim Hausarzt und auf verschiedenen Notfallstationen vorstellte. So wurde im Juli 2010 eine zweite stationäre, multimodale Behandlung notwendig. Zwischenzeitlich hatte sich

Chronische Schmerzerkrankungen stellen ein wichtiges Problem für den öffentlichen Gesundheitssektor dar. Epidemiologische Untersuchungen in den USA und Europa gehen von einer Prävalenz von bis zu 20% in der Allgemeinbevölkerung aus, für die Schweiz liegt die Prävalenz bei 16% [1]. Die Schwierigkeit in der Behandlung von chronischen, nicht-tumorbedingten Schmerzerkrankungen liegt häufig darin, dass neben organpathologischen Komponenten auch Anteile in die Schmerzwahrnehmung einfließen, die als funktionell oder somatoform bezeichnet werden. Diese Anteile benötigen einen biopsychosozialen Behandlungsansatz und schränken häufig den Nutzen von rein somatisch und pharmakologisch fokussierten Therapien ein. Sozio-ökonomisch ziehen chronische Schmerzerkrankungen hohe Kosten nach sich. Diese wurden im Jahr 2007 für die Schweiz jährlich auf zwischen 2,9 und 5,8 Milliarden Franken beziffert [2]. Sowohl in der Primärversorgung als auch in der Behandlung an tertiären Zentren zeigen sich Schwierigkeiten, chronische, nicht-tumorbedingte Schmerzerkrankungen mit Pharmaka klinisch zufriedenstellend zu behandeln. In der pharmakologischen Schmerzbehandlung zeigte sich Mitte der 90er Jahre ein Paradigmenwechsel, indem das Stufenschema der medikamentösen Schmerztherapie für akute Schmerzen zunehmend auf die Behandlung von chronischen, nicht-tumorbedingten Schmerzen ausgeweitet wurde. Dies führte zu einer deutlichen Zunahme der Opiatverschreibungen [3, 4].



Alexander Hänsel

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

ein Diabetes mellitus Typ 2 entwickelt. Während der zweiten Hospitalisation zeigte sich die psychosoziale Situation unverändert. In mehreren Gesprächen wurde der Patientin eine freiwillige Beistandschaft zur Klärung und Aufarbeitung der sozioökonomischen Situation angeraten. In den Gesprächen mit der Patientin zur Schmerzursache trat immer wieder ein rein körperlich fixiertes Patientenkonzept zutage. Die Patientin forderte die behandelnden Ärzte hartnäckig auf, den körperlichen Schaden zu finden und zu beheben. Während der zweiten Hospitalisation wurde die fixe Gabe von Oxycodon gestoppt. Aufgrund einer zunehmenden Konfrontation zwischen Patientin und dem Behandlungsteam wegen schwer zu vereinbarenden Behandlungszielen trat die Patientin schliesslich auf eigene Initiative aus. Der weitere Verlauf der Behandlung fand extern auf ambulanter Basis statt.

Im Januar 2012 informierte der Vater darüber, dass seine Tochter unerwartet an einem Morgen tot in der Küche aufgefunden worden sei. Auf dem Küchentisch befand sich eine geöffnete Flasche mit Methadon. Es fanden sich keine Hinweise auf eine suizidale Absicht wie beispielsweise ein Abschiedsbrief oder vorhergehende suizidale Äusserungen der Patientin. Die zuletzt verschriebene Dosis Methadon blieb unklar, ebenso Informationen über weitere gleichzeitig eingenommene Medikamente. Von amtlicher Seite war keine gerichtsmedizinische Abklärung eingeleitet worden. Für die Familie war es im Trauerprozess wichtig, Klarheit darüber zu erhalten, ob der Tod ungewollt oder suizidal bedingt war.

Modernes pathophysiologisches Verständnis chronischer Schmerzen

Seit 1979 wird Schmerz von der International Association for the Study of Pain (IASP) so definiert: «ein unangenehmes Sinnes- oder Gefühlserlebnis, das mit tatsächlicher oder potenzieller Gewebeschädigung einhergeht oder von betroffenen Personen so beschrieben wird, als wäre eine solche Gewebeschädigung die Ursache». In der klinischen Betreuung von Schmerzpatienten steht der Arzt somit immer wieder vor der Herausforderung, tatsächliche Gewebeschädigungen von Beschreibungen der Patienten, bei denen keine Gewebeschädigung vorliegt, zu unterscheiden. Somatisch zeigt sich der Einsatz von speziellen Untersuchungstechniken, wie den sogenannten Waddell-Zeichen bei chronischen Rückenschmerzen, in der Diskriminierung von nicht-organischen zu organischen Schmerzursachen wenig valide [6].

Aus psychologischer Sicht war das ursprüngliche Konzept des somatoformen Schmerzes nicht haltbar, das bei fehlenden organischen Veränderungen eine reine Psychogenese der Schmerzbildung postuliert. Somit erfolgten diagnostische Anpassungen, wie die Schaffung der «Chronischen Schmerzstörung mit somatischen und psychologischen Faktoren», die diesen Erkenntnissen Rechnung trugen [7]. In der Ausarbeitung der 11. Revision der Internationalen Klassifikation der Erkrankungen (ICD-11) wird nun versucht, die Forschungsergebnisse der letzten Jahre in die Nomenklatur der Schmerzdiagnostik zu integrieren [8].

In den letzten Jahren wurde über pathophysiologische und genetische Veränderungen berichtet, die mit dem Vorhandensein von chronischen Schmerzen assoziiert sind und die auf eine periphere und zentrale Schmerzsensibilisierung hindeuten. Wenn die Reizverarbeitung von der Peripherie nach zentral her betrachtet wird, können inflammatorische Prozesse, die einer peripheren Gewebeschädigung folgen, eine zunehmende Sensibilisierung der Nozizeptoren bewirken [9]. Auf spinaler Ebene gibt es Hinweise dafür, dass die Reizverarbeitung im Hinterhornganglion bei Schmerzsensibilisierung verstärkt ist [10]. Auf der Ebene des zentralen Nervensystems (ZNS) können funktionelle radiologische Verfahren wie die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI) Modulationen in der Schmerzmatrix und in der Top-down-Schmerzregulation nachweisen, die zu einer zentralen Schmerzsensibilisierung führen [11].

Neuere Forschungsergebnisse bestehen auch bezüglich Genetik [12]. Bei chronischen Schmerzpatienten zeigen sich epigenetische Veränderungen, die als stabile und/oder vererbliche Veränderungen in Genfunktionen ohne eigentliche Änderung der DNA definiert sind. Diese epigenetischen Veränderungen betreffen die Regulation der peripheren Entzündung, die Genregulierung von Nozizeptoren und eine Veränderung der ZNS-Plastizität. Es scheint also bei chronischen Schmerzen bis auf die Ebene der Genfunktion physiologische Veränderungen zu geben.

Evidenz der Opiatbehandlung bei chronischen, nicht-tumorbedingten Schmerzen

In den letzten Jahren sind mehrere qualitativ hochstehende Reviews erschienen, die sich mit der Evidenz der Opiatbehandlung bei chronischen Schmerzen auseinandersetzen. Hier soll zuerst auf Arbeiten aus der Cochrane Collaboration eingegangen werden. Die Untersuchungen erfolgten in Populationen mit chronischen Schmerzen, die zusätzlich folgende Merkmale aufwiesen:

1. Patienten, deren Schmerzen nicht in Zusammenhang mit einer Tumorerkrankung standen [13];
2. Patienten, die mindestens 12 Wochen an chronischen Rückenschmerzen litten und z.T. bereits erfolglose chirurgische Interventionen hinter sich hatten [14];
3. Patienten, die klinisch eine Knie- und Hüftarthrose aufwiesen [15].

Noble et al. untersuchten das Resultat einer Langzeit-Opiattherapie bei Patienten mit chronischen, nicht-tumorbedingten Schmerzen [13]. Sie analysierten insgesamt 26 Studien mit ca. 4900 eingeschlossenen Patienten. Die Gesamtqualität der Studien war insgesamt schlecht: Bei 25 der eingeschlossenen Arbeiten handelte es sich um Fallstudien oder um unkontrollierte Langzeitstudien. Die Evidenz für eine mehr als 50-prozentige und somit klinisch signifikante Schmerzabnahme wurde als schwach befunden. Hinsichtlich Verbesserung der Lebensqualität und des funktionellen Resultats lag für orale Opiate eine ungenügende Evidenz vor, für intrathekale und transdermale Behandlungen waren die Resultate statistisch gesehen nicht konklusiv. Das Risiko,

durch die Opiattherapie eine Suchterkrankung zu erleiden, wurde mit 0,27% als minimal betrachtet. Orale Präparate wurden häufiger als transdermale und diese wiederum häufiger als intrathekale Applikationen abgesetzt. Ebenso wurden orale Verabreichungsformen häufiger wegen ungenügender Schmerzreduktion gestoppt als intrathekale und transdermale.

2007 erschien von Deshpande et al. eine Übersichtsarbeit zur Opiattherapie bei chronischen Rückenschmerzen, die nur randomisiert-kontrollierte Studien mit einer Mindestdauer der Opiatgabe von vier Wochen einschloss [14]. Hier fanden sich lediglich vier Studien, von denen drei Tramadol mit Placebo verglichen. Als Outcome-Kriterien wurden Schmerzreduktion und eine verbesserte Funktion analysiert. Die Opiate zeigten verglichen mit Naproxen, einem nicht-steroidalen Antirheumatikum, eine signifikant bessere Schmerzreduktion. Funktionell wurde der Zustand der Patienten jedoch nicht besser. Die Autoren kamen zum Schluss, dass der Benefit einer Opiattherapie in der klinischen Langzeitbehandlung von chronischen Rückenschmerzen fraglich ist.

Eine weitere Übersichtsarbeit stammt von Nüesch et al. vom Institut für Klinische Epidemiologie und Biostatistik in Bern [15]. Hier wurden Effekte der oralen und transdermalen Opiattherapie bei chronischen Schmerzen untersucht, die mit Knie- und Hüftarthrosen in Verbindung standen. Es wurden zehn randomisierte Studien mit knapp 2300 Patienten eingeschlossen. Pharmakologische Behandlungen mit Tramadol wurden ausgeschlossen und der Benefit nach einem Monat Therapie betrachtet. Hinsichtlich Schmerzreduktion zeigten Opiate in 35% eine Wirkung und Placebo in 31%. Die körperliche Funktion war in 29% der Opiatbehandlungen und in 26% unter Placebothherapie verbessert. 23% der Patienten unter Opiaten erlitten Nebenwirkungen im Vergleich zu 15% der Placebo-behandelten Patienten. Die Wirkeffekte waren unabhängig vom Opiatpräparat, der analgetischen Potenz des Opiats, der verwendeten Tagesdosis und der methodologischen Qualität der eingeschlossenen Studien. Die Autoren folgerten, dass starke Opiate aufgrund ihrer Nebenwirkungen nicht routinemässig zur Behandlung auch schwerer Arthroseschmerzen an Hüften und Knien eingesetzt werden sollen.

Es scheint somit spärliche Evidenz vorhanden zu sein, dass Opiate mit guter Effizienz in der Therapie chronischer, nicht-tumoröser Schmerzen eingesetzt werden können. Zu ähnlichen Resultaten kamen Übersichtsarbeiten, die 2011 in der Zeitschrift «Pain Physician» erschienen. In einer systematischen Übersicht von randomisiert-kontrollierten Studien, die als klinisch relevanten Benefit eine Schmerznahme von >50% oder eine Abnahme der visuell-analogen Schmerzskala (VAS) >4 definierten, fand sich einzig eine Evidenz für die Behandlung der Arthrose durch Tramadol [16]. Eine weitere Arbeit, welche die Effektivität der Langzeit-Opiattherapie in einer Population von chronischen Schmerzpatienten untersuchte, die keine Tumorerkrankung aufwiesen, kam zum Schluss, dass die Evidenz für eine Schmerzreduktion kombiniert mit einer verbesserten Funktion schwach ist [17].

Auf zwei spezielle Formen der Opiattherapie bei chronischen Schmerzerkrankungen soll hier zusätzlich hin-

gewiesen werden: die sogenannte Opiatrotation und die Reservemedikation. Eine Opiatrotation hat zum Ziel, ein verbessertes Ansprechen am Rezeptor und dadurch eine Verminderung der Gesamttagesdosis zu erreichen. Diese Behandlungen basieren jedoch laut einer Übersichtsarbeit der Cochrane Collaboration auf anekdotischen Berichten oder unkontrollierten Studien [18]. Somit muss dieses therapeutische Vorgehen, das im klinischen Alltag häufig bei ungenügender Schmerzreduktion oder nicht tolerierbaren Nebenwirkungen eines Opiats Anwendung findet, erst noch durch qualitativ hochwertige Studien validiert werden.

Die Reservemedikation wurde konzeptuell aus der Behandlung von chronischen Tumorschmerzen übernommen («Durchbruchschmerz»). Die Charakteristika des chronischen Schmerzsyndroms beinhalten bereits Merkmale, die auch beim Durchbruchschmerz angewendet werden [19]. Somit wird es klinisch schwierig bis unmöglich, eine Schmerzvermehrung beim chronischen Schmerzsyndrom klar einem Durchbruchschmerz zuzuschreiben. Dies stellt den Arzt bei der Behandlung von chronischen, nicht-tumorbedingten Schmerzen vor die Unklarheit, ob zur Tagesgesamtosis noch zusätzlich 10–15% der Gesamtdosis als Reserve verschrieben werden sollen.

Es stellt sich nun die Frage, ob in den zitierten Studien ein relevanter Studienbias vorliegt, der die geringe Evidenz für die Opiattherapie bei chronisch-funktionellen Schmerzen erklären würde. Dies scheint jedoch eher nicht der Fall zu sein, da in diesen randomisiert-kontrollierten Studien Patienten mit schwerwiegenden internistischen oder psychiatrischen Komorbiditäten grösstenteils ausgeschlossen wurden. Es bleibt zu bezweifeln, ob eine Opiattherapie in einer Population, die zusätzlich schwerwiegend internistisch oder psychiatrisch erkrankte Personen einschliesst, einen höheren Benefit der Opiattherapie nachweisen kann.

Die mögliche Diskrepanz zwischen der Population von Schmerzpatienten, die bisher in klinischen Studien untersucht wurde, und derjenigen Population, die täglich klinisch behandelt wird, führt weiter zur Befürchtung, dass es sich hier um zwei unterschiedliche Populationen handelt [20]. Somit stellt sich die Frage, wie sich die Population, die in der klinischen Schmerzbehandlung Opiate erhält, charakterisieren lässt.

Wem werden klinisch Opiate verschrieben?

Turk untersuchte an einem tertiären Zentrum, welche Faktoren bei den zugewiesenen chronischen Schmerzpatienten statistisch signifikant mit einer vorhandenen Opiattherapie assoziiert waren [21]. Die Autoren untersuchten 191 Patienten mittels strukturierten Interviews, einer Checkliste zum Schmerzverhalten und des «Multidimensional Pain Inventory». Weiter wurde zur Einschätzung der Depression die «Center for Epidemiological Studies-Depression Scale» (CES-D) sowie zum Ausmass der funktionellen Einschränkung der «Oswestry Disability Inventory»-Fragebogen verwendet. In einer logistischen Regression war einzig das nichtverbale Schmerzverhalten statistisch signifikant mit einer Opiattherapie

assoziiert, aber weder die klinische Untersuchung, die körperliche Pathologie, die demographischen Faktoren noch das Schmerzausmass. Somit scheint das nichtverbal Verhalten der Patienten Ärzte dazu zu führen, Opiate zu verschreiben.

Sullivan et al. analysierten anhand einer longitudinalen Studie bei über 6000 Patienten die Assoziationen zwischen verschriebenen Opiaten und einer psychiatrischen Komorbidität [22]. Die Erhebungen erfolgten 1998 und 2011 mittels einer telefonbasierten nationalen Befragung, welche Veränderungen in der Benutzung des Gesundheitssystems bei Patienten mit Risiko für Alkoholabusus, Medikamentenabusus und psychiatrischen Störungen untersuchte. Die Subgruppe von Patienten, die 1998 an einer der häufigen psychiatrischen Störungen litt (Depression, Dysthymie, generalisierte Angststörung oder Panikstörung), stellte 12,6% der Gesamtpopulation dar. Die Wahrscheinlichkeit dieser Gruppe, mit Opiaten therapiert zu werden, war über viermal höher als in der Gesamtpopulation. Nach statistischem Einbezug der soziodemographischen und klinischen Parameter, wobei hier die chronische Schmerzerkrankung eingeschlossen war, blieb die Wahrscheinlichkeit für eine Opiattherapie bei häufigen psychiatrischen Störungen immer noch zweifach erhöht. Die Autoren kamen zum Schluss, dass neben Suchterkrankungen auch depressive Störungen und Angsterkrankungen mit dem Beginn einer langfristigen Opiattherapie vergesellschaftet sind. Die Autoren führten weiter aus, dass mit Opiaten behandelte Patienten zwei- bis dreimal häufiger ein Bedürfnis nach psychiatrischer Behandlung angaben als Patienten ohne Opiateinnahme (19–32% vs. 10%).

Eine dänische Studie konnte zusätzlich aufzeigen, dass sich bei einer Opiattherapie von chronischen Schmerzen häufiger eine verminderte subjektive Lebensqualität findet [23]. Die Evaluation der Lebensqualität erfolgte durch den SF-36-Fragebogen. Es zeigte sich, dass die opiatbehandelten Schmerzpatienten in allen Dimensionen des SF-36 eine statistisch signifikant schlechtere Lebensqualität aufwiesen als die Schmerzpatienten ohne Opiate und die schmerzfreie Kontrollpopulation.

Aus einem psychodynamischen Fokus betrachtet, stellt

sich weiter die Frage, ob denjenigen Patienten häufiger Opiate verschrieben werden, die in ihrer früheren Biographie oder in der aktuellen Lebenssituation einen Missbrauch erlitten beziehungsweise erleiden.

Balousek untersuchte die Prävalenz von emotionalem, körperlichem und sexuellem Missbrauch bei opiatbehandelten, chronischen Schmerzpatienten [24]. Etwas mehr als 1000 Patienten wurden in einem ca. zwei Stunden dauernden, strukturierten Interview befragt, davon nahmen 801 täglich Opiate ein. Bei den Frauen, die täglich Opiate einnahmen, lag die Prävalenz, in den letzten 30 Tagen einen Missbrauch erlitten zu haben, bei knapp 12%, die Lebenszeitprävalenz bei 68%. Diese Zahlen waren bei den Männern erwartungsmässig tiefer. Hier bejahten 5% einen Missbrauch während des letzten Monats, die Lebenszeitprävalenz betrug 38%. Die Autoren kamen zum Schluss, dass Patienten mit chronischen Schmerzen unter Opiattherapie anamnestisch auf einen aktuellen oder früheren Missbrauch befragt werden sollten.

Nebenwirkung der Opiattherapie

Endokrinologie

Über die endokrinologischen Auswirkungen der chronischen Opiatgabe ist im Gegensatz zur kurzfristigen Opiatgabe weniger bekannt (Tab. 1) [25]. Unter längerandauernder Opiattherapie stellt sich eine hemmende Auswirkung auf das luteinisierende Hormon (LH) und das Testosteron ein, was sich klinisch als Hypogonadismus und Oligomenorrhoe/Amenorrhoe manifestieren kann. Des Weiteren ist unter einer Opiatdauertherapie mit einem bis sechsfach erhöhten Risiko für osteoporotische Frakturen zu rechnen [26]. Bei Männern wird das Osteoporoserisiko durch einen Hypogonadismus verstärkt [27]. Zudem gibt es Hinweise auf eine Störung des Glukose-Stoffwechsels, da Opiate zu einer verminderten Insulinsekretion mit konsekutiver Hyperglykämie führen können [28].

Eine Fallkontrollstudie (39 Patienten/20 Kontrollen) lässt zudem auf die Möglichkeit schliessen, dass mit Opiaten behandelte Schmerzpatienten nach Stimulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse ein erhöhtes ACTH aufweisen [29]. Es besteht somit also die Möglichkeit, dass die chronische Opiattherapie zu einer verstärkten hormonellen Stressantwort führt.

Schmerzempfindung

Als Ursache der opiatinduzierten Hyperalgesie als Nebenwirkung einer längerdauernden Opiateinnahme wird pathophysiologisch eine zentrale Sensibilisierung der pro-nozizeptiven Bahnen angenommen [30]. Dies bedeutet funktionell, dass Patienten unter der Opiattherapie paradoxerweise eine vermehrte Schmerzsensibilisierung bilden. Tabelle 2 zeigt auf, wann klinisch an diese Entwicklung gedacht werden muss. Die Therapie besteht in der stufenweisen Reduktion des eingesetzten Opiats.

Immunologie

Untersuchungen in den 90er Jahren haben gezeigt, dass Opiatrezeptoren nicht nur im Nervengewebe, sondern auch auf T-Zellen, B-Zellen und Makrophagen exprimiert

Tabelle 1

Endokrinologische Nebenwirkungen durch Opiattherapie.

Hormon	Akute Nebenwirkungen	Chronische Nebenwirkungen
Wachstumshormon	↑	= (?)
Prolaktin	↑	↑/=
Thyreotropin	↑	=
Adrenocorticotropin	↓	↓/=
Luteinisierendes Hormon	↓↓	↓↓
Follikelstimulierendes Hormon	=	=
Östradiol	↓↓	↓/=
Testosteron	↓↓	↓↓
Vasopressin	↑/↓	↑/↓
Oxytocin	↓	↓/=

Tabelle 2

Wann muss an die Möglichkeit einer opiatinduzierten Hyperalgesie gedacht werden?

- Schmerz wird unter Opiattherapie wieder stärker
- Zunahme der Opiatdosis führt zur Zunahme des Schmerzausmasses
- Abnahme der analgetischen Dauer des eingesetzten Opiats
- Schmerz wird im Verlauf vom Patienten als diffuser und schlechter charakterisierbar wahrgenommen

werden [31]. Morphin führt in Labortests und in Tierversuchen zu einer Hemmung der Proliferation von Makrophagen-Vorläufern sowie zu einer Verzögerung der Leukozytenmigration [32]. Immunologisch besteht also neben der indirekt inhibitorischen Wirkung der Opiate via Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse ein direkter inhibitorischer Wirkpfad auf Immunzellen. Es ist bislang unklar, wie sich diese Immunmodulation klinisch auswirkt.

Kognition

Eine 2010 erschienene Übersichtsarbeit untersuchte kognitive Auswirkungen einer mindestens einen Monat dauernden Opiattherapie [33]. Eingeschlossen wurden dabei kontrollierte Studien, bei denen eine neuropsychologische Testung durchgeführt wurde. Patienten mit schweren psychiatrischen Erkrankungen wurden ausgeschlossen. Insgesamt wurden zwei randomisierte klinische Studien (RCT), zwei nicht-randomisierte Vergleichsstudien und acht Beobachtungsstudien analysiert. Eine verbesserte Kognition fand sich in den RCT und den nicht-randomisierten Studien, eine Verschlechterung in vier Beobachtungsstudien. In drei Studien war die verbesserte Kognition mit einer Schmerzreduktion vergesellschaftet. Bei hohen Serumspiegeln von Fentanyl, Oxycontin und Buprenorphin konnten testpsychologisch eine verminderte Aufmerksamkeit und Vigilanz sowie eine Verschlechterung der Reaktionszeit dokumentiert werden.

Iatrogene Mortalität durch Opiattherapie

Die zunehmende Verschreibung von Opiaten bei chronischen, nicht-tumorbedingten Schmerzen führte vor allem in den USA seit den 90er Jahren zu einer deutlichen Zunahme von ungewollten Todesfällen [34]. Im Jahr 2007 stellten laut dem «Center for Disease Control and Prevention» (CDC) ungewollte Todesfälle unter Opiateinnahme die zweithäufigste Todesursache dar, insgesamt verstarben 11 499 Patienten. Notfallmässige Konsultationen aufgrund einer Opiatintoxikation verdoppelten sich zwischen 2004 und 2008 [35]. Innerhalb der USA konnte statistisch eine robuste Korrelation zwischen denjenigen Bundesstaaten mit der höchsten Opiatmortalität und denjenigen mit dem höchsten Opiatverbrauch gezeigt werden [36]. In West Virginia wurden als weitere Risikofaktoren für einen opiatassoziierten ungewollten Todesfall ein niedriger Ausbildungsstand und ein Wohnsitz in einer armen Region gefunden [37].

Manchikanti führte in einem 2007 erschienen Artikel aus, dass zwischen 1999 und 2004 die Anzahl von Vergiftungstoten durch Opiate um 90% und derjenigen durch Methadon sogar um 390% stieg [38]. Diese Tendenz zeigt sich nicht nur in den USA. Auch Kanada weist ähnliche Veränderungen in den Todesstatistiken auf. Zwischen 1991 und 2004 verdoppelte sich dort die Anzahl von opiatassoziierten Todesfällen von 14 auf 27 pro Million Einwohner [39]. Es zeigte sich weiter zwischen 1991 und 2007 eine Zunahme der jährlichen Opiatverschreibung von 458 auf 591 per 1000 Einwohner. Von 1991 bis 2007 stieg die Verschreibung von Oxycodon um 850% an. Nach Zulassung der langwirksamen Oxycodon-Form erhöhte sich die Oxycodon-assoziierte Mortalität um ein Fünffaches ($p < 0,01$).

Die Gefahr eines ungewollten Todesfalls scheint auch von der Gesamttagesdosis abzuhängen. Gomes et al. publizierten anhand sozioökonomischer Daten aus Kanada in einer Fallkontrollstudie die Odds Ratio zwischen Letalität und Opiattagesdosis [40]. Methodologisch wurden der Zusammenhang zwischen der Letalität und der Opiattagesdosis anhand von zwei unterschiedlichen Zeitmodellen untersucht (Indextag und Zeitraum von 120 Tagen vor Indextag). Die Letalität stieg in beiden Zeitmodellen beinahe in linearer Art und Weise mit steigender Dosis an. Bei einer Tagesdosis von über 200 mg Morphinäquivalent lag die Odds Ratio für das Risiko einer ungewollten Sterblichkeit in den zwei Modellen bei 2,9 beziehungsweise 2,2.

Multimodales Behandlungsprogramm mit oder ohne Opiate?

Es stellt sich nun die Frage, ob eine multimodale Schmerzbehandlung die Gabe von Opiaten beinhalten soll. Diesbezüglich gibt es Untersuchungen der Mayo Clinic in Rochester, die einen dreiwöchigen, tagesklinischen Behandlungsrahmen für chronische Schmerzpatienten anbietet [41–43]. In den drei Untersuchungen mit insgesamt 888 Patienten wies die Subpopulation von Schmerzpatienten, die vor der Behandlung mit Opiaten behandelt wurden, statistisch signifikant eine höhere Schmerzintensität und eine höhere Tendenz auf, die Schmerzen katastrophisierend zu interpretieren. Ein völliges Ausschleichen der Opiate gelang bei über 90% der Patienten. Die Verbesserungen zeigten sich statistisch signifikant auf physischer, emotionaler und sozialer Ebene, auch im 6-Monate-Follow-up, und die Verbesserung zeigte sich unabhängig von der Tatsache, ob vor Behandlungsbeginn Opiate eingenommen worden waren. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam die Gruppe von Kidner et al., die nach einer multimodalen Schmerztherapie gleichwertige Resultate in der Opiat-vorbehandelten Gruppe und in der Gruppe ohne Opiateinnahme erzielte [44]. Hier wies die Opiat-vorbehandelte Gruppe eine höhere Tendenz auf, die Behandlung vorzeitig abzubrechen.

In der Literatur finden sich aber auch Studien, die keinen Benefit beim Absetzen der Opiate fanden. So konnte MacLaren et al. bei 146 Patienten keinen Unterschied zwischen den multimodal behandelten Gruppen finden,

in denen Patienten ihre Opiateinnahme fortführten oder absetzten [45].

Zuletzt soll eine holländische Studie erwähnt werden, die nach einer multimodalen Behandlung eine längerfristige pharmakotherapeutische Auswirkung dokumentierte [46]. Hier wurden Schmerzpatienten einer prospektiven Kohortenstudie in eine zweiwöchige ambulante Therapie eingeschlossen, die 50 Stunden kognitive Verhaltenstherapie, 35 Stunden graduierte Physiotherapie und 15 Stunden Patientenedukation umfasste. Nach der Behandlung sank im 2-Jahres-Follow-up die Inzidenz einer Opiateinnahme der Stärke WHO II und III von 25 auf 14%, der Anteil von Patienten, die keine Medikamente einnahmen, stieg von 13 auf 57%.

Zusammenfassung

Aufgrund der heutigen Evidenzlage kann bei chronischen, nicht-tumorbedingten Schmerzen keine klare Indikation für eine Behandlung mit Opiaten mit dem Ziel einer klinisch relevanten Verbesserung gestellt werden. Allerdings weist Sullivan 2009 in einem Editorial darauf hin, dass die durchschnittliche Schmerzreduktion durch Opiate bei ungefähr 30% liegt [47]. Dieser Tatsache stehen die Hinweise aus der Literatur gegenüber, dass im klinischen Alltag die Verschreibung von Opiaten auf dem nichtverbalen Schmerzverhalten der Patienten basiert und dass diejenigen Schmerzpatienten mit grösserer Wahrscheinlichkeit Opiate erhalten, die eine psychiatrische Komorbidität und/oder eine schlechte Lebensqualität aufweisen.

Eine längerdauernde Opiattherapie hat Auswirkungen auf endokrinologischer Ebene, kann die Schmerzwahrnehmung negativ beeinflussen und bewirkt eine Immunmodulation, deren klinische Folgen heutzutage noch unklar sind. Bei höheren Dosierungen besteht zudem die Gefahr einer kognitiven Einbusse durch Opiate. Epidemiologisch zeigen sich in mehreren Ländern

Hinweise, dass die Anzahl von iatrogen bedingten Todesfällen als Folge der Opiatverschreibung nach dem Giesskannenprinzip dramatisch angestiegen ist.

Da sich in mehreren Untersuchungen gezeigt hat, dass sich in einem multimodalen Behandlungssetting die Opiate mit gutem Benefit ausschleichen lassen, ist es an der Zeit, die aktuell vorherrschende Art und Weise der Behandlung von chronischen, nicht-tumorbedingten Schmerzen mit Opiaten zu überdenken. Eine Opiattherapie sollte nicht ohne vorherige Evaluation einer vorhandenen psychologischen Komorbidität und der aktuellen und früheren psychosozialen Belastungsfaktoren erfolgen. Im Sinne der Aufklärungspflicht müssen die heutige Evidenz und das Wissen um Wirkung und Nebenwirkung einer längerfristigen Opiattherapie in das Arzt-Patienten-Gespräch einfließen. Ob sich Patienten dann noch damit einverstanden erklären, eine Opiattherapie ohne weitere therapeutische Massnahmen zur Therapie ihrer Schmerzen zu beginnen, sollte in zukünftigen Studien untersucht werden.

Unserer Meinung nach ist es möglich, in der therapeutischen Zielsetzung bei chronischen, nicht-tumorbedingten Schmerzen auf Opiate weitgehend zu verzichten. Ausserhalb von Studienprotokollen sollten Opiate im klinischen Alltag also restriktiver als bisher und nur nach differenzieller Diagnostik der chronischen Schmerzkrankheit nach biopsychosozialen Gesichtspunkten eingesetzt werden.

Korrespondenz:

Dr. med. Alexander Hänsel
Kompetenzbereich Psychosomatische Medizin, Psychosomatik
Universitäre Klinik für Allgemeine Innere Medizin
Inselspital
CH-3010 Bern
[alexander.haensel\[at\]insel.ch](mailto:alexander.haensel[at]insel.ch)

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.