

# Opioide bei nicht tumorbedingten Schmerzen

## Datenlage, Behandlungsempfehlungen und Vorsichtsmassnahmen

Bei nicht tumorbedingten Schmerzen werden immer häufiger Opioide verschrieben. Aus Metaanalysen geht zwar eine gewisse Wirksamkeit zur Schmerzreduzierung hervor, allerdings wurden die meisten randomisierten Studien von der Pharmaindustrie finanziert und liefern lediglich Kurzzeitergebnisse bei hoch selektierten Patienten. Opioidinduzierte Abhängigkeit und Missbrauch haben zugenommen und werden vor allem durch schnell freisetzende und kurz wirksame Darreichungsformen begünstigt.

### BRITISH MEDICAL JOURNAL & DER SCHMERZ

In einer Übersichtsarbeit haben Rainer Freynhagen vom Benedictus Hospital Tutzing und seine Arbeitsgruppe die Datenlage zur Anwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen zusammengefasst. Ausserdem geben die Experten Behandlungsempfehlungen für diesen Anwendungsbereich (1). Rüdiger Scharnagel vom Universitäts-SchmerzCentrum (Dresden) und sein Team diskutieren die Problematik einer Langzeitbehandlung nicht tumorbedingter Schmerzen mit schnell freisetzenden und kurz wirksamen Darreichungsformen im Zusammenhang mit Missbrauch und Abhängigkeit (2).

Opioide sind die Eckpfeiler im Management tumorbedingter Schmerzen. Veränderungen in der Beurteilung dieser Substanzklasse und ein aggressives Marketing haben in den letzten Jahren jedoch auch zu einer massiven Zunahme der Anwendung bei nicht tumorbedingten Schmerzen geführt (1).

Eine Datenauswertung einer Versichertenstichprobe der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) Hessen ergab, dass 77 Prozent der Opioidpräparate im Jahr 2010 Patienten verschrieben wurden, die nicht an einer Krebserkrankung litten (2).

### Wie gut wirken Opioide bei nicht tumorbedingten Schmerzen?

Zur Wirksamkeit von Opioiden existieren zahlreiche Metaanalysen. Allerdings wurden die meisten der hier ausgewerteten randomisierten Studien von der pharmazeutischen Industrie finanziert und liefern lediglich heterogene Kurzzeitergebnisse bei hoch selektierten Patienten. Die verbleibende Literatur setzt sich aus nicht randomisierten und unkontrollierten Beobachtungsstudien zusammen (1).

Ungeachtet dessen geht aus den meisten Studien konsistent eine gewisse Effektivität von Opioiden zur Reduzierung der Schmerzintensität bei chronischen nicht tumorbedingten Schmerzen hervor. In Metaanalysen zeigte sich speziell bei neuropathischen Schmerzen eine Wirksamkeit. Aufgrund ihres Nutzen-Risiko-Profiles werden Opioide jedoch in den meisten Richtlinien bei dieser Schmerzart erst als zweite oder dritte Behandlungsoption empfohlen.

In einem Cochrane-Review von 2009 wurden Opioide im Vergleich zu Placebo in 10 randomisierten oder quasi randomisierten kontrollierten Studien (orales Codein, Oxycodon, Oxymorphon [nicht im AK der Schweiz], Morphin und transdermales Fentanyl) bei 2268 Patienten mit chronischer Hüft- oder Kniearthrose untersucht. Die Ergebnisse führten zu der Schlussfolgerung, dass der geringfügige bis moderate Nutzen das massiv zunehmende Risiko für unerwünschte Wirkungen nicht überwiegt und dass Opioide deshalb nicht einmal bei starken arthrosebedingten Schmerzen routinemässig angewendet werden sollten.

Die Einschätzung der langfristigen Wirksamkeit von Opioiden gestaltet sich schwierig, da nur wenige randomisierte kontrollierte Studien über einen Zeitraum von mehr als 6 Wochen durchgeführt wurden. In einem systematischen Review von 2011 wurden 21 Studien unterschiedlicher Qualität zu Opioiden (transdermales Fentanyl, transdermales Buprenorphin, orales Morphin, Tramadol, Oxycodon, Oxymorphon, Tapentadol, Hydromorphon) bei chronischen nicht tumorbedingten Schmerzen mit einem Untersuchungszeitraum von mindestens 12 Wochen ausgewertet. Hier zeigte sich eine potenzielle Wirksamkeit von Tramadol bei Arthrose. Für alle anderen Opioide und alle anderen Erkrankungen lag nur eine geringfügige Evidenz im Hinblick auf eine Wirksamkeit vor (1).

## Merksätze

- ❖ Bei nicht tumorbedingten Schmerzen werden immer häufiger Opioide verschrieben.
- ❖ Unerwünschte Effekte wie Missbrauch und Abhängigkeit nehmen zu.
- ❖ Abhängigkeit und Missbrauch werden durch schnell freisetzende und kurz wirksame Darreichungsformen begünstigt.

Tabelle 1:

**Abschätzung des Abhängigkeitsrisikos mit dem Opioid-Risk-Tool**

|  | Frauen                            | Männer                            |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|
| <b>1. Substanzmissbrauch in der Familie</b>  |                                   |                                   |
| ❖ Alkohol  | <input type="checkbox"/> 1 Punkt  | <input type="checkbox"/> 3 Punkte |
| ❖ illegale Drogen  | <input type="checkbox"/> 2 Punkte | <input type="checkbox"/> 3 Punkte |
| ❖ verschriebene Medikamente  | <input type="checkbox"/> 4 Punkte | <input type="checkbox"/> 4 Punkte |
| <b>2. Substanzmissbrauch in der eigenen Anamnese</b>                                   |                                   |                                   |
| ❖ Alkohol  | <input type="checkbox"/> 3 Punkte | <input type="checkbox"/> 3 Punkte |
| ❖ illegale Drogen  | <input type="checkbox"/> 4 Punkte | <input type="checkbox"/> 4 Punkte |
| ❖ verschriebene Medikamente  | <input type="checkbox"/> 5 Punkte | <input type="checkbox"/> 5 Punkte |
| <b>3. Alter zwischen 16 und 45 Jahren</b>  | <input type="checkbox"/> 1 Punkt  | <input type="checkbox"/> 1 Punkt  |
| <b>4. Sexueller Missbrauch in der Kindheit</b>   | <input type="checkbox"/> 3 Punkt  | <input type="checkbox"/> 0 Punkte |
| <b>5. Psychische Erkrankungen</b>  |                                   |                                   |
| ❖ Aufmerksamkeitsdefizitstörung, Zwangsstörung, bipolare Erkrankung oder Schizophrenie | <input type="checkbox"/> 2 Punkte | <input type="checkbox"/> 2 Punkte |
| ❖ Depressionen   | <input type="checkbox"/> 1 Punkte | <input type="checkbox"/> 1 Punkte |

0 bis 3 Punkte: geringes Risiko; 4 bis 7 Punkte: moderates Risiko; 8 oder mehr Punkte: hohes Risiko  
(nach Freynhagen et al.)

**Wie sicher ist die Behandlung mit Opioiden?**

Zu den schweren Nebenwirkungen in Verbindung mit Opioiden gehört ein erhöhtes Sturzrisiko. Eine opioidinduzierte Atemdepression kann tödlich verlaufen, kommt aber in der Langzeitbehandlung nur selten vor. Ein erhöhtes Risiko für eine Atemdepression besteht vor allem im Zusammenhang mit Änderungen der Dosierung, Applikationsirrtümern oder Missbrauch (1).

Die zunehmende Anwendungshäufigkeit ist mit einem raschen Anstieg der Todesfälle im Zusammenhang mit verschriebenen Opioiden assoziiert. Zu den Ursachen gehören eine nicht verschreibungsgemäße Einnahme durch den Patienten und Verschreibungsfehler seitens der Ärzte. Hierbei handelt es sich häufig um eine zu rasche Dosissteigerung oder einen Behandlungsbeginn mit hohen Dosen bei opioid-naiven Patienten. Zu weiteren Nebenwirkungen gehören endokrine Effekte wie ein opioidinduziertes Androgendefizit, das bei Männern zu Osteoporose und Immunsuppression führt. In einigen Fällen kommt es auch zu opioidinduzierter Hyperalgesie.

Nicht zuletzt sind Opioide auch mit einem Potenzial für Missbrauch und Abhängigkeit verbunden. In Studien variieren die Anteile der iatrogenen Abhängigkeit von 0,27 bis 3,3 Prozent. Aus der Datenlage geht hervor, dass ein erhöhtes Abhängigkeitsrisiko bei Patienten mit Substanzmissbrauch oder psychischen Störungen in der Anamnese sowie bei Männern, bei jüngeren Menschen und bei Patienten besteht, die täglich relativ hohe Dosen erhalten. Eine neue Studie an einer nicht selektierten Population weist darauf hin, dass etwa einer von drei Patienten, die eine langfristige

Opioidtherapie gegen chronische Schmerzen erhalten, die DSM-Kriterien für eine Abhängigkeit erfüllt. In einer neuen norwegischen Studie zu schwachen Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen lag der Anteil einer dauerhaft problematischen Opioidanwendung dagegen nur bei 0,3 und 0,08 Prozent.

Sedierung und kognitive Beeinträchtigung kommen bei konstanter langfristiger Dosierung selten vor. Dennoch sollte der Patient bei Beginn oder Veränderungen der Behandlung auf diese potenzielle Gefahr hingewiesen werden (1).

**Welche Vorsichtsmassnahmen sind sinnvoll?**

Es gibt zwar keine absoluten Kontraindikationen zur Anwendung von Opioiden bei chronischen nicht tumorbedingten Schmerzen, jedoch sollten Vorsichtsmassnahmen getroffen werden, um Nebenwirkungen und Risiken zu minimieren.

Morphin sollte bei eingeschränkter Nierenfunktion gar nicht oder nur in niedrigen Dosierungen gegeben werden. Zur Vermeidung einer Atemdepression ist eine Kombination mit Medikamenten zu vermeiden, die ebenfalls auf das zentrale Nervensystem wirken; dazu gehören Benzodiazepine. Langsames Hochtitrieren ist vor allem bei Methadon aufgrund der hohen interindividuellen Variabilität der Halbwertszeit und des Akkumulierungsrisikos von Bedeutung.

Zu weiteren Vorsichtsmassnahmen gehören die richtlinien-gemäße Anwendung und eine Evaluierung des Abhängigkeitsrisikos (siehe *Tabelle 1*) vor Behandlungsbeginn. Liegen Risikofaktoren für eine potenzielle Abhängigkeit vor, sind besondere Vorsichtsmassnahmen wie die Teilnahme an einem Medikamente-Monitoring-Programm oder Urinkontrollen erforderlich. Eine andere Möglichkeit besteht in der Verschreibung missbrauchsresistenter Darreichungsformen, bei denen pharmakologische oder mechanische Barrieren eine Opioidextraktion und die anschliessende parenterale Applikation verhindern.

**Wie wirksam sind Opioide im Vergleich zu anderen Analgetika?**

Ungeachtet der Medikamentenklasse (Opioide und Nicht-opioidanalgetika) zeigen randomisierte, plazebokontrollierte Studien, dass die klinische Wirksamkeit trotz einer statistisch signifikanten Schmerzreduzierung nur geringfügig bis moderat einzustufen ist. Die wenigen direkten Vergleichsstudien zwischen Opioiden und Nichtopioiden führten zu widersprüchlichen Ergebnissen. Da alle Analgetika nur eine mässige Wirksamkeit aufweisen, sollte ein Präparat anhand des individuellen Risikoprofils ausgewählt werden. So könnten Patienten mit einem Risiko für Komplikationen bei der Einnahme von NSAID (z.B. bei Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüren oder Niereninsuffizienz) ein Opioid erhalten, während Patienten mit Risiken bei der Applikation von Opioiden (z.B. ältere und gebrechliche Personen mit Sturzrisiko) eher von einem NSAID profitieren (1).

Tabelle 2:

**Zu Morphin äquivalente orale und transdermale Opioiddosen zur Behandlung chronischer Schmerzen**

| Opioid                    | Zu 30 mg Morphin äquivalente Dosis (Durchschnittswerte) | Handelspräparate  |
|---------------------------|---|---|
| <b>Orale Dosen</b>        |   |   |
| Dihydrocodein             | 120 mg  | Codicontin®   |
| Tramadol                  | 150 mg  | Tramal® und Generika  |
| Tilidin                   | 150 mg  | Valoron®  |
| Tapentadol                | 100 mg  | Palexia®  |
| Oxycodon                  | 20 mg   | Oxycodon® Sandoz<br>Oxycontin®<br>Oxynorm®<br>Targin® (Kombination mit Naloxon) |
| Hydromorphon              | 4 mg  | Jurnista®<br>Palladon®<br>Generika  |
| Buprenorphin              | 0,4 mg sublingual                                       | Temgesic®<br>Subutex®   |
| Methadon,<br>Levomethadon | aufgrund grosser Variabilität<br>Titration erforderlich | Ketalgin® und Generika  |
| <b>Transdermale Dosen</b> |   |   |
| Buprenorphin              | 17,5 µg/h   | Transtec®   |
| Fentanyl                  | 12 µg/h   | Actiq®<br>Durogesic® Matrix<br>und Generika                                     |

(modifiziert nach Freynhagen et al.)

mit anderen Medikamenten, die zentral wirken, mit Alkohol oder mit illegalen Drogen zu schweren Nebenwirkungen wie einer Überdosierung oder sogar zum Tod führen kann. Der Patient sollte auch darüber informiert werden, dass es beim plötzlichen Absetzen zu Entzugserscheinungen kommen kann und wie er sich verhalten soll, wenn eine Dosis vergessen wurde. Zudem erhält er Anweisungen zur sicheren Anwendung und Aufbewahrung seiner Medikamente. In manchen Fällen kann auch ein «Vertrag» von Nutzen sein, in dem die Rechte und Pflichten von Arzt und Patient dokumentiert werden.

Die Dosistitration lang wirksamer Opiode wird von einer regelmässigen Überprüfung der Behandlungsziele begleitet. In den meisten Richtlinien wird eine Maximaldosierung von etwa 100 mg Morphinäquivalent empfohlen. Der Patient wird angewiesen, während der Titrationsphase nicht Auto zu fahren und keine schweren Maschinen zu bedienen, bis Sedierung und kognitive oder psychomotorische Beeinträchtigungen ausgeschlossen werden können (1).

**Monitoring**

Der Arzt sollte sich vergewissern, dass sich der Patient an den Behandlungsplan hält, und regelmässig die Analgesie, die Funktionstüchtigkeit im Alltag, unerwünschte Wirkungen und das Applikationsverhalten evaluieren. Auch die Compliance wird regelmässig überprüft. Dazu gehört die Inanspruchnahme nur eines verschreibenden Arztes, der Bezug aus nur einer Apotheke und die Einnahme der vorgeschriebenen Dosis. Bei Veränderungen der Symptomatik wird die dem Schmerz zugrunde liegende Erkrankung des Patienten erneut evaluiert (1).

**Bevor Opiode in Betracht gezogen werden**

Zunächst sollte eine möglichst exakte psychologische und körperliche Diagnose der Schmerzursache gestellt werden. Idealerweise erhalten die Patienten dann ein multidisziplinäres und multimodales Schmerzmanagement. Nutzen und Risiken einer Opioidbehandlung sollten ausführlich mit dem Patienten besprochen werden. In diesem Zusammenhang werden auch Behandlungsziele formuliert. Dazu gehören neben der Schmerzreduzierung auch Ziele im Hinblick auf den Schlaf, die Stimmung, den Beruf oder soziale Aktivitäten. Zentral wirkende Medikamente wie Benzodiazepine werden nach Möglichkeit vor einem Behandlungsbeginn ausgeschlossen (1).

**Behandlungsbeginn mit Opioiden**

Zu Beginn wird eine Probebehandlung über vier Wochen durchgeführt. In diesem Zeitraum sollten zuvor definierte Ziele erreicht werden. Im Anschluss daran wird entschieden, ob eine Fortsetzung sinnvoll ist. Der Arzt sollte eine informierte Zustimmung des Patienten sicherstellen, auch im Hinblick auf das Risiko für Abhängigkeit, opioidinduzierte Hyperalgesie und Toleranzentwicklung. Dem Patienten wird zudem zu bedenken gegeben, dass die Kombination von Opioiden

**Beendigung der Opioidtherapie**

Eine Behandlung mit Opioiden ist nicht als lebenslange Option zu betrachten; häufig ist eine Beendigung angebracht. Die Behandlung sollte beendet werden, wenn die zuvor definierten Ziele nicht erreicht werden oder wenn es zu einer missbräuchlichen Einnahme kommt. Um Entzugserscheinungen zu vermeiden, sollte die Opioiddosis schrittweise reduziert werden (1).

**Schnell freisetzen und kurz wirksame Opiode in der Langzeitbehandlung**

Aufgrund der mangelnden Evidenz zur Wirksamkeit von Opioiden in der Langzeitanwendung bei Patienten mit nicht tumorbedingten Schmerzen sind die Verschreibungszahlen nach Ansicht von Rüdiger Scharnagel und seiner Arbeitsgruppe als kritisch zu bewerten. Am Universitäts-SchmerzCentrum präsentierte sich in den letzten Jahren eine zunehmende Anzahl von Patienten mit nicht tumorbedingten Schmerzen, die zuvor fehlerhaft verschriebene nicht retardierte Opiode erhalten hatten. Häufig wurde die Behandlung nicht leitliniengerecht durchgeführt, und bei den Patienten war es zu einer iatrogenen Opioidabhängigkeit oder einer schädlichen Opioidanwendung gekommen (2).

Ein 45-jähriger Mann wurde aufgrund von Opioidmissbrauch und Dauerkopfschmerz an das UniversitätsSchmerz-Centrum überwiesen. Bei diesem Patienten war die Behandlung nicht indikationsgerecht, da Opioide zur Behandlung primärer Kopfschmerzen nicht empfohlen werden. Zudem erhielt er eine potenziell suchtfördernde Darreichungsform von Tilidin/Naxolon, was besonders problematisch war, weil es bei ihm bereits zuvor zu einem Analgetikafehlgebrauch gekommen war.

Eine 30-jährige Patientin mit schwerer therapieresistenter Colitis ulcerosa hatte vor der Überweisung an das UniversitätsSchmerz-Centrum Opioide gegen krampfartige abdominale Schmerzen erhalten, unter anderem Oxycodon, das sie nach Bedarf injizierte. Hier kam es zu einer massiven (illegalen) Dosisescalation, da sich die Patientin von mehreren Ärzten Opioide verschreiben liess. Zudem wurde sie ausschliesslich medikamentös behandelt. Psychosoziale Aspekte der Schmerzproblematik wurden von der Patientin verdrängt und auch vonseiten der Ärzte nicht angegangen.

Wie aus den Fallbeispielen deutlich wird, kann die Langzeitbehandlung mit schnell freisetzenen und kurz wirksamen Opioiden problematisch sein. In der deutschen S3-Leitlinie zur Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen (LONTS) wird empfohlen, Opioide mit retardierter Galenik oder langer Wirkdauer zu bevorzugen und nach einem festen Zeitschema zu applizieren. Der Einsatz eines Bedarfsmedikaments für aufgesetzte Schmerzattacken bleibt dem Einzelfall vorbehalten.

Aus der derzeit vorhandenen Evidenz gehen keine eindeutigen Unterschiede bezüglich der Wirkungen und der Nebenwirkungen zwischen lang und kurz wirksamen Opioiden hervor. Allerdings sind die ausgewerteten Studien von mangelhafter Qualität, da eine Abhängigkeitsentwicklung nicht untersucht wurde und die jeweilige Studiendauer von maximal 30 Tagen zu kurz erscheint.

In aktuellen Richtlinien zur Opioidtherapie von Tumorschmerzen wird als Ergänzung zur Opioidbasismedikation bei Durchbruchschmerzen eine schnell freisetzenende Bedarfsmedikation mit Opioiden empfohlen. Eine Übertragung dieses Breakthrough-pain-Konzepts auf Nichttumorschmerzen erscheint den Autoren nicht ohne Weiteres gerechtfertigt. Tumorbedingte Schmerzen stehen ätiologisch direkt im Zusammenhang mit den Basisschmerzen. Im Gegensatz dazu besteht bei den meisten Patienten mit nicht tumorbedingten Schmerzen kein unmittelbarer Zusammenhang zwischen strukturellen Läsionen und Schmerzausprägung. Hier spielen auch psychische Komorbiditäten und soziale Faktoren eine bedeutende Rolle bei der Krankheitsaufrechterhaltung. Den Einsatz potenziell suchtfördernder Darreichungsformen bei Exazerbationen nicht tumorbedingter Schmerzen erachten die Autoren daher als fragwürdig. Zudem halten die Wissenschaftler einen monokausal ausgerichteten Therapieansatz mit einer rein medikamentösen Behandlung bei einer komplexen chronischen Schmerzerkrankung für problematisch. Die Autoren betonen, dass die kritische Auswertung der Fallbeispiele nicht dazu führen sollte, in jedem Fall auf eine Behandlung nicht tumorbedingter Schmerzen mit Opioiden zu verzichten, sondern vielmehr dazu beitragen soll, das Problembewusstsein im Umgang mit diesen Substanzen wieder zu schärfen (2). ❖

**Petra Stölting**

Quellen:

1. Freynhagen R et al.: Opioids for chronic non-cancer pain, *BMJ* 2013; 346: f2937.
2. Scharnagel R et al.: Chronische nichttumorbedingte Schmerzen – Langzeitbehandlung mit schnell freisetzenen und kurz wirksamen Opioiden im Kontext von Missbrauch und Abhängigkeit. *Schmerz* 2013; 27(7): 7–19.

Interessenkonflikte: 1. Zwei der drei Autoren haben Honorare von unterschiedlichen Pharmaunternehmen erhalten. 2. Keine deklariert.