



## Therapie chronischer Schmerzen

Schwerpunkt Opioid – unter besonderer Berücksichtigung des Einsatzes von Co-Analgetika und Antidepressiva

Univ.-Prof. Dr. med. Roman Rolke, Universitätsklinikum Aachen

Mit freundlicher Unterstützung von:



## Impressum

### Zertifiziert durch

Landesärztekammer Hessen

### Ärztliche Leitung

Dr. med. Alexander Voigt  
Spartaweg 7  
97084 Würzburg

### Redaktion und Veranstalter

Cramer PR im Gesundheitswesen  
und Consultant GmbH  
Rathausplatz 12-14  
65760 Eschborn  
redaktion@arztcme.de

### Realisation und Technik

health&media GmbH  
Dolivostraße 9  
64293 Darmstadt  
www.arztcme.de

ISSN 2512-9333

### Therapie chronischer Schmerzen

**Schwerpunkt Opiode – unter besonderer Berücksichtigung des Einsatzes von Co-Analgetika und Antidepressiva**

### Der Autor:

Univ.-Prof. Dr. med. Roman Rolke  
Direktor der Klinik für Palliativmedizin  
Pauwelsstraße 30  
52074 Aachen

### Review:

Dr. med. Ralph Lübbe, Osnabrück  
Dr. med. Peter Zimmer, Frankfurt am Main

### Transparenzinformation arztCME

Die Bundesärztekammer und die Landesärztekammer Hessen fordern zur Schaffung von mehr Transparenz beim Sponsoring in der ärztlichen Fortbildung auf. Fortbildungsveranstalter sind gehalten, potenzielle Teilnehmer von Fortbildungen bereits im Vorfeld der Veranstaltung über Umfang und Bedingungen der Unterstützung der Arzneimittelindustrie zu informieren. Dieser Verpflichtung kommen wir nach und werden Sie hier über die Höhe des Sponsorings (\*) der beteiligten Arzneimittelfirma sowie über mögliche Interessenkonflikte der Autoren/Referenten informieren.

Diese Fortbildung wurde für den aktuellen Zertifizierungszeitraum von zwölf Monaten mit 1.950,- EUR durch die neuraxpharm Arzneimittel GmbH unterstützt.

Mögliche Interessenkonflikte des Autors:

Prof. Dr. med. Roman Rolke, Direktor der Klinik für Palliativmedizin, Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen erklärt:

Bei der Erstellung des oben genannten Beitrages für eine durch die Landesärztekammer Hessen anzuerkennende Fortbildung bestanden keine Interessenkonflikte im Sinne der Empfehlungen des International Committee of Medical Journal Editors ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)).

Die Produktneutralität dieser Fortbildung wurde durch ein Review mit zwei Gutachtern geprüft.

Diese Fortbildung ist auf [www.arztCME.de](http://www.arztCME.de) online verfügbar (PDF-Dokument zum Download und HTML5-Umsetzung). Die Transparenzinformationen sind für den Arzt dort einsehbar. Eine mögliche Druckauflage wird vom Sponsor getragen.

(\*) Die Sponsoringbeiträge können je nach Art und Umfang der Fortbildung unterschiedlich sein.

# Therapie chronischer Schmerzen

Schwerpunkt Opioide – unter besonderer Berücksichtigung des Einsatzes von Co-Analgetika und Antidepressiva

Univ.-Prof. Dr. med. Roman Rolke, Universitätsklinikum Aachen

## 1 Einleitung

Schmerz wird definiert als ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit einer aktuellen oder potenziellen Gewebeschädigung einhergeht oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird [Merskey et al. 1979]. Er kann akut sein oder persistieren. In Studien werden Schmerzen als chronisch definiert, wenn sie drei oder auch sechs Monate bestehen. Heute werden Schmerzen allgemein als chronisch bezeichnet, wenn sie über einen aktuell nachvollziehbaren Anlass hinaus andauern. Chronischer Schmerz bedeutet für den Betroffenen immer auch eine starke psychische Belastung.



**Abb. 1: Chronischer Schmerz bedeutet für den Betroffenen immer auch eine starke psychische Belastung.**

Die Klärung der Schmerzursache und die sorgfältige Differenzierung der Schmerzart sind die Grundlage der Behandlung. Neben der Pharmakotherapie zählen in der Regel auch nicht-medikamentöse Verfahren zu den therapeutischen Maßnahmen. Tumorschmerzen stellen eine Besonderheit dar, da es sich in bis zu 40 % der Fälle um einen Mischtyp (sog. „mixed pain“) handeln kann, der aus einer nozizeptiven und einer neuropathischen Schmerzkomponente besteht. Dabei wird unterschieden zwischen neuropathischen Tumorschmerzen, etwa bei Nerveninfiltration oder -kompression durch den Tumor, und therapieinduzierten Neuropathien. Dazu zählen beispielsweise Polyneuropathien als Folge einer Chemo- oder Strahlentherapie oder eine posttherpetische Neuralgie, die sich im Rahmen einer tumorassoziierten Immunsuppression entwickelt hat [Baron 2009, Rolke 2015].

Tumorschmerzen treten meist als starke Dauerschmerzen auf und können durch zusätzliche Schmerzattacken verstärkt werden. Zur besseren Beherrschung von Tumorschmerzen hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) das bekannte Stufenschema zur Schmerzbehandlung entwickelt (Tabelle 1). Eine völlige Schmerzfremheit wird bei vielen Patienten nicht erreicht, wohl aber eine ausreichende Schmerzlinderung, die die Lebens- und Schlafqualität deutlich verbessert.

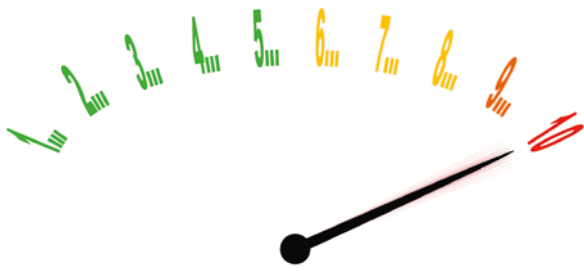
Stufe	Medikamente
Stufe 1	Nichtopioid-Analgetika
Stufe 2	niederpotente Opioid-Analgetika + Nichtopioid-Analgetika
Stufe 3	hochpotente Opioid-Analgetika + Nichtopioid-Analgetika
In jeder Stufe sollen bedarfsadaptiert unterstützende Maßnahmen, wie Physiotherapie, Balneotherapie etc., und Co-Analgetika eingesetzt werden.	

**Tab. 1: WHO-Stufenschema zur Schmerztherapie [WHO, 1996]**

Für die Therapie chronischer Schmerzen gelten folgende Prinzipien: festes Zeitschema, individuelle Dosierung, Antizipation des Schmerzes, kontrollierte Dosisanpassung und aktives Nebenwirkungsmanagement. Ziel der „Einnahme nach der Uhr“ ist es, eine möglichst durchgehende Schmerzfremheit bzw. -linderung zu erreichen. Dabei ist das Zeitschema den individuellen Bedürfnissen anzupassen und zu berücksichtigen, dass Tag- und Nachtschmerzen häufig unterschiedlich sind.

Unter „Antizipation des Schmerzes“ ist zu verstehen, dass die nächste Medikamentengabe schon erfolgen soll, bevor die Schmerzen wieder auftreten. Auf diese Weise wird dem Patienten vor allem die Angst vor den Schmerzen genommen.

Es ist unverzichtbar, regelmäßig die Schmerzintensität zu erfassen, um die Dosierung ggf. anpassen zu können. Dies sollte nach Möglichkeit durch den Patienten selbst erfolgen, beispielsweise mit einer visuellen Analogskala – „0“ bedeutet keine Schmerzen und „10“ stärkster vorstellbarer Schmerz.



**Abb. 2:** Es ist unverzichtbar, regelmäßig die Schmerzintensität zu erfassen, um die Dosierung ggf. anpassen zu können.

Die Auswahl des Analgetikums für die Behandlung von Tumorschmerzen richtet sich nach der Schmerzstärke. Bei initial schon sehr starken Schmerzen sollte – unabhängig vom Krankheitsstadium – direkt ein starkes Opioid gegeben werden. Die Dosis ist unter Berücksichtigung auftretender Nebenwirkungen zu steigern, bis eine zufriedenstellende Schmerzabnahme erreicht worden ist. Eine völlige Schmerzfreiheit sollte allerdings nicht das Therapieziel sein, um nicht durch hohe Analgetika-Dosen Nebenwirkungen zu riskieren. In der Regel ist es besser, bei starken Schmerzen frühzeitig auf ein starkes Opioid zu wechseln anstatt das Nichtopioid und das schwache Opioid immer höher zu dosieren.

Die Therapie mit einem Nichtopioid-Analgetikum bei Tumorschmerzen wird in der Regel auf WHO-Stufe 2 und 3 fortgeführt. Ein starkes mit einem schwachen Opioid zu kombinieren ist nicht sinnvoll. Dies würde zu einer Addition der Nebenwirkungen führen, nicht aber zu einem stärkeren analgetischen Effekt [WHO 1996, Rolke 2015].

## 2 Nichtopioid-Analgetika

### 2.1 Pharmakologie und therapeutischer Einsatz

Die Wirkung der nichtsteroidalen Antiphlogistika (non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID) beruht auf der Hemmung der Prostaglandinbiosynthese durch Inaktivierung des Enzyms Cyclooxygenase (COX). Im Körper gibt es mindestens zwei Iso-Formen des Enzyms mit unterschiedlichen Aufgaben: COX-1 sorgt für die kontinuierliche Bereitstellung von Prostaglandinen, beispielsweise zum Schutz der Magenschleimhaut oder der Nierendurchblutung und spielt eine Rolle bei der Schmerzverarbeitung. COX-2 wird bei Entzündungen und anderen Gewebeschädigungen verstärkt gebildet und unter anderem für die Synthese prostanoide Mediatoren im Rahmen von Schmerz, Entzündung und Fieber verantwortlich gemacht. Zudem kommt sie in Nieren, Rückenmark, Gebärmutter und in den Gefäßen konstitutiv vor [Mutschler et al. 2013].

Alle antiphlogistisch-antipyretischen Analgetika hemmen in analgetischer Dosierung COX-1 und COX-2. Die Ausnahme sind die COX-2-selektiven nichtsteroidalen Antiphlogistika, auch COX-2-Hemmer oder Coxibe

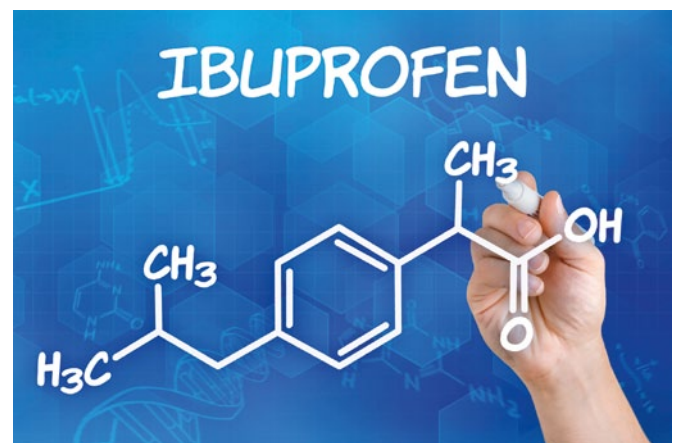
genannt. Sie sind besser magenverträglich, da sie COX-1 nicht hemmen und damit nicht die Produktion von Magenschleimhaut schützenden Prostaglandinen. Darüber hinaus zeigen sie praktisch keine Thrombozytenaggregationshemmung und haben ein geringeres Risiko, Asthmaanfälle auszulösen als unselektive NSAID.

*Nichtopioid-Analgetika haben ein erhebliches Nebenwirkungspotenzial, wenn sie über lange Zeit in hoher Dosierung eingenommen werden. Deswegen spielen sie in der Behandlung chronischer Schmerzen, insbesondere bei multimorbiden älteren Patienten sowie in der Tumorschmerzbehandlung nur eine geringe Rolle.*

In der Palliativmedizin gilt die Empfehlung, NSAID insbesondere bei älteren Patienten und Patienten mit Nieren-, Leber- oder Herzinsuffizienz allenfalls eingeschränkt einzusetzen [Leitlinienprogramm Onkologie 2015]. Problematisch sind vor allem das erhöhte kardiovaskuläre Risiko unter NSAIDs und Coxiben und, insbesondere bei Menschen mit COPD oder Asthma, mögliche Spasmen der Atemmuskulatur. Ibuprofen und Diclofenac können zudem die Nierenfunktion verschlechtern, was vor allem bei alten Patienten ein nicht zu unterschätzendes Problem ist. Von hoher Relevanz ist bei den nichtselektiven NSAID auch das deutlich erhöhte Risiko für peptische Ulzera. Aus diesem Grund werden häufig Protonenpumpenhemmer, wie Pantoprazol oder das Prostaglandin Misoprostol, zur Prophylaxe zusätzlich verordnet.

### 2.2 Charakteristika einzelner Substanzen

**Ibuprofen** gewinnt – in niedriger Dosierung – als OTC-Analgetikum („over the counter“) an Bedeutung, da es epidemiologischen Studien zufolge im Vergleich zu anderen klassischen NSAIDs das geringste Risiko für schwere gastrointestinale Nebenwirkungen hat. Ibuprofen wird hauptsächlich über CYP2C9 verstoffwechselt. Die größtenteils unwirksamen Metabolite werden in Form von Glucuroniden und Sulfaten renal ausgeschieden. Die Europäische Arzneimittelagentur bewertet die Sicherheit von hochdosiertem Ibuprofen (2400 mg pro Tag oder mehr) als vergleichbar mit der



**Abb. 3:** Ibuprofen

anderer nicht-opioider Analgetika. Es besteht ein ähnlich erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Myokardinfarkt, Schlaganfall) wie bei einigen anderen NSAID, einschließlich COX-2-Hemmern [EMA 2015].

**Diclofenac** ist ein sehr potenter COX-Inhibitor mit einer geringen Präferenz für COX-2. Die Ausscheidung der durch CYP2C9 gebildeten Metaboliten erfolgt renal und biliär.

**Metamizol** besitzt starke analgetische und antipyretische sowie gute spasmolytische Wirkungen. Antiphlogistische Effekte sind in therapeutischen Dosen nicht nachweisbar. Aufgrund seiner spasmolytischen Wirkung wird es häufig bei Kolikschmerzen eingesetzt, ansonsten bei akuten starken Schmerzen nach Verletzungen oder Operationen. Auch bei chronischen Schmerzen, insbesondere bei Tumorschmerzen, hat es in Deutschland, anders als in angelsächsischen Ländern, einen hohen Stellenwert. Der Wirkmechanismus des Metamizols ist nicht vollständig aufgeklärt. Es werden zentrale und periphere Angriffspunkte diskutiert. Neben einer Hemmung der Cyclooxygenasen kommt es zu Interaktionen mit Cannabinoid-Rezeptoren. Bei oraler Gabe wird die Substanz bereits im Gastrointestinaltrakt hydrolytisch in 4-Methylaminophenazon gespalten, welches nahezu vollständig resorbiert wird. Als eigentliche Wirkformen werden 4-Methylaminophenazon und dessen Metabolit 4-Aminophenazon angesehen. Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt überwiegend renal. Eine manchmal auftretende Rotfärbung des Urins wird von dem Metaboliten Rubazonsäure verursacht.

Das Nebenwirkungsspektrum von Metamizol wird in der klinischen Praxis im Vergleich zu NSAID vorteilhaft bewertet, da die toxischen Effekte auf den Gastrointestinaltrakt und die Nieren geringer ausgeprägt sind [Leitlinienprogramm Onkologie 2015]. Die schwerste Nebenwirkung des Metamizol ist eine Agranulozytose. Die Häufigkeit wird mit <0,01 % angegeben [Fachinformation 2014].



Abb. 4: Metamizol

**Celecoxib** wird vor allem bei chronischen Arthrose-Schmerzen eingesetzt. Zu den häufigen Nebenwirkungen zählen Blutdruckerhöhung und Infektionen der oberen Atemwege. Es wird hauptsächlich von CYP2C9 zu unwirksamen Metaboliten abgebaut. (CAVE: 2011 – freiwillige Marktrücknahme im Anwendungsgebiet familiärer adenomatöser Polyposis.)

**Etericoxib** stellt eine Alternative zum Celecoxib mit vergleichbarem Wirk- und Nebenwirkungsprofil dar.

Für Paracetamol und ASS gibt es keine überzeugende Datenlage zur Wirksamkeit bei Tumorschmerzen.

## 3 Opioid-Analgetika

### 3.1 Pharmakologie

Opioid-Analgetika wirken über eine Stimulation von Opioid-Rezeptoren. Diese finden sich in diversen Organen und Geweben sowie im ZNS, dort vor allem im limbischen System, in thalamischen Regionen und im Rückenmark. Bei Stimulation der Rezeptoren kommt es über eine Erniedrigung der cAMP-Konzentration präsynaptisch zu einer Hemmung der Neurotransmitterfreisetzung und postsynaptisch zu einer Hyperpolarisation der Neurone. Dadurch wird die Weiterleitung nozizeptiver Signale gehemmt.

Zentrale Wirkungen der Opioide sind Analgesie, Sedierung, Anxiolyse, Euphorie oder Dysphorie, Atemdepression, Emesis, Miosis, Antidiurese. Zu den peripheren Wirkungen zählen Analgesie, Mundtrockenheit, verzögerte Magenentleerung, Obstipation, Harnverhalt, Kontraktion der Gallenwege und Orthostase.

*Das Wirkprofil der unterschiedlichen Opioid-Analgetika ist ähnlich, aber nicht identisch.* Sie unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Rezeptorkinetik, Wirkstärke und Wirkdauer. Zudem werden sie unterteilt in volle Agonisten, gemischte Agonisten/Antagonisten, Partialagonisten und reine Antagonisten.

### 3.2 Therapeutischer Einsatz von Opioiden

Opioid-Analgetika haben in der Langzeitanwendung bei Tumorschmerzen eine unbestritten große Bedeutung. Bei regelmäßiger und antizipativer Applikation ist eine Suchtentwicklung so gut wie ausgeschlossen. Allerdings stellt sich nach längerer, regelmäßiger Einnahme eine körperliche Gewöhnung ein. Deswegen ist bei Therapieende ein langsames Ausschleichen des Analgetikums erforderlich, um körperliche Entzugssymptome zu vermeiden.

Eine Toleranzentwicklung mit rasch eskalierenden Opioid-Dosierungen tritt im klinischen Alltag selten auf. Wird eine Dosiserhöhung erforderlich, so beruht dies meist auf einer Zunahme der Schmerzen, z. B. bei fortschreitendem Tumorstadium.

Im Vergleich zu Nichtopioid-Analgetika ist das Nebenwirkungsprofil der Opioide bei langfristiger korrekter Anwendung häufig günstiger, da sie Magen, Nieren und Leber nicht schädigen.

Opioid-Analgetika eignen sich auch zur Behandlung neuropathischer Schmerzen.

Bei chronischem Nicht-Tumorschmerz wird die Langzeitanwendung von Opioid-Analgetika kritisch diskutiert, da Langzeitdaten vielfach fehlen. Die in 2015 veröffentlichte Leitlinie LONTS (Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen) gibt Anhaltspunkte für die Praxis. Danach ist der Nutzen einer ein- bis dreimonatigen Opioid-Therapie bei diabetischer Neuropathie, Gürtelrose und Arthrose sowie bei chronischen Rückenschmerzen gut belegt.

Bei anderen nicht tumorbedingten Schmerzen (z. B. sekundären Kopfschmerzen, Osteoporose-Schmerzen) kann ein Therapieversuch mit Opioiden durchgeführt werden. Eine Therapie über drei Monate hinaus soll nur bei Erreichen des Therapieziels und guter Verträglichkeit durchgeführt werden. Bei gutem Ansprechen soll mit Patienten nach sechs Monaten die Möglichkeit einer Dosisreduktion und/oder eines Auslassversuches besprochen werden [Deutsche Schmerzgesellschaft 2015]. Um das Missbrauchsrisiko individuell einschätzen zu können, kann die Verwendung eines entsprechenden Fragebogens (opioid-risk-tool) hilfreich sein [Webster et al. 2005].



Abb. 5: Opioid-Analgetika stehen in einer Vielzahl galenischer Formulierungen zur Verfügung.

Opioid-Analgetika stehen in einer Vielzahl galenischer Formulierungen zur Verfügung, die eine den Erfordernissen angepasste Applikation erlauben: oral, parenteral, intrathekal, epidural, bukkal, nasal oder transdermal. Bei Tumordurchbruchschmerzen (episodischen Schmerzen) oder instabilem Schmerzsyndrom eignen sich beispielsweise schnellwirksame Sublingual- oder Buccal-Tabletten, Tropfen oder Nasensprays. Retard-Präparate und Transdermale therapeutische Systeme (TTS) gewährleisten einen weitgehend stabilen Opioid-Plasmaspiegel. Bei TTS ist zu beachten, dass ein „steady state“ erst nach 24 bis 72 Stunden nach der Ersteinstellung erreicht wird.

### 3.2.1 Wirkstärke und Äquivalente

Aufgrund ihrer analgetischen Wirkstärke werden die Opioide in schwach bis mittelstark wirksame (z. B. Dihydrocodein, Tilidin, Tramadol) und stark wirksame Substanzen (z. B. Morphin, Oxycodon, Hydromorphon) eingeteilt.

Als Bezugsgröße dient Morphin, welchem der Referenzwert „1“ zugeordnet wird. Bei einem Wechsel des Opioids ist die unterschiedliche analgetische Potenz der Substanzen zu berücksichtigen.

Substanz	Äquivalenzfaktor zu peroral gegebenem Morphin	Wirkdauer (h) des Opioids
<b>Tramadol</b> p.o. i.v.	0,1 0,3	8-12 (r) bzw. 4-8 (nr) 4-8
<b>Tilidin</b> p.o.	0,1	8-12 ( r ) bzw. 4-6 (nr)
<b>Morphin</b> p.o. rektal i.v. s.c.	1 1 3 3	8-24 (r)* bzw. 4(nr) 4 2 4
<b>Fentanyl</b> transdermal transmukosal	100 Titrierung mit kleinster Wirk- stärke beginnen	48-72 2-3
<b>Buprenorphin</b> transdermal sublingual	70 70	72-96 6-8
<b>Hydromorphon</b> p.o. i.v.	5-7,5 30	4 8-24 (r)* bzw. 4-5 (nr)
<b>Oxycodon</b> p.o. i.v.	1,5 2-3	8-12 (r) bzw. 4-6 (nr) 4

r: retardiert; nr: unretardiert;

\*: Bestimmte Retardzubereitungen können bis zu 24 Stunden wirken; Fachinformationen beachten

Tab. 2: Umrechnungsfaktoren bei Opioidwechsel [nach Rémi 2008]

Die äquianalgetische Dosis kann unter Berücksichtigung der Applikationsform mit Hilfe des Äquivalenzfaktors berechnet werden (Tabelle 2). Als Bezugsgröße wird in der Regel Morphin in peroraler Darreichung verwendet:

$$\text{Opioid-Dosis in mg} \times \text{Äquivalenzfaktor} = \text{Dosisäquivalent Morphin p.o. in mg}$$

$$\text{Morphin p.o. in mg} / \text{Äquivalenzfaktor} = \text{Dosisäquivalent Opioid in mg}$$

Bei einem Wechsel des Opioids wird empfohlen, die Titration mit 50 bis 75 % der rechnerisch ermittelten Äquivalenzdosis zu beginnen und dann individuell eine erneute Dosisfindung vorzunehmen [Rémi 2008]. Hintergrund ist die Annahme einer fehlenden Kreuztoleranz des neu angesetzten Opioids im Vergleich zu Morphin.

### 3.2.2 Nebenwirkungsmanagement

Praktisch alle Opiode verursachen als dauerhafte Nebenwirkung, unabhängig von der Applikationsform, eine **Obstipation**. Sie beruht auf einer Herabsetzung der Darmmotilität und der intestinalen Sekretion. Die Obstipation bleibt unbehandelt während der gesamten Therapie bestehen und ist nur in Ausnahmefällen allein durch eine Ernährungsumstellung zu beheben. Somit gilt die routinemäßige Verordnung eines Laxans als Standard. Eine Evidenz für die Überlegenheit eines bestimmten Laxans gibt es allerdings nicht [Leitlinienprogramm Onkologie 2015]. Bei der Auswahl ist zu berücksichtigen, dass ein großes Flüssigkeitsvolumen, das zur Einnahme mancher Laxantien erforderlich ist, schwachen Patienten Probleme bereiten kann [Rémi 2008].

**Übelkeit und Erbrechen** sind eine häufige Opioid induzierte Nebenwirkung, die vor allem in den ersten Tagen nach Beginn der Therapie auftritt. Etwa 40 % der onkologischen Patienten sind betroffen. Zur Behandlung eignen sich Antiemetika, wie Dimenhydrinat (CAVE: keine

Zulassung bei der Chemotherapie in Deutschland), Haloperidol (CAVE: keine Zulassung in Deutschland), Scopolamin, Metoclopramid oder Ondansetron. Eine prophylaktische Gabe sollte in jedem Fall bei Neueinstellung auf Opiode erfolgen und für wenige Tage durchgeführt werden [Cuhls et al. 2013].

Auch die zu Beginn der Therapie vielfach auftretende **Sedierung** verschwindet in der Regel unter einer stabilen Therapie. Deswegen ist Autofahren nach einer Einstellungsphase von zwei bis drei Wochen meist wieder möglich, wenn über diesen Zeitraum eine stabile Opioidmenge/Tag eingenommen wurde und keine Nebenwirkungen bestehen, die die Verkehrstüchtigkeit beeinträchtigen.

In der Anfangszeit kann auch **Schwindel** auftreten. Bei älteren Patienten ist das dadurch erhöhte Sturz-Risiko zu beachten.

### 3.3 Schwach wirksame Opiode der WHO-Stufe 2

Alle WHO-Stufe 2-Opiode sind Prodrugs. Erst in der Leber wird die jeweilige Substanz aktiviert und in den eigentlich wirksamen Metaboliten überführt.

**Codein** hat in der Schmerztherapie heutzutage nur noch eine geringe Bedeutung. Grund dafür sind die im Vergleich zu anderen schwach wirksamen Opioiden deutlich geringere Effektivität und die starke Variabilität im Metabolismus. In der Palliativmedizin wird Codein gar nicht mehr empfohlen [Leitlinienprogramm Onkologie 2015]. Es wurde weitgehend von **Dihydrocodein (DHC)** in retardierter Formulierung abgelöst. DHC ist dreifach potenter als Codein. Über CYP2D6 entsteht der Hauptmetabolit Dihydromorphin. Er trägt nur unwesentlich zum analgetischen Effekt von DHC bei, sodass das klinische Ansprechen unabhängig vom CYP2D6-Phänotyp ist [Petri 2014-1].



Abb. 6: Übelkeit und Erbrechen sind eine häufige Opioid induzierte Nebenwirkung.

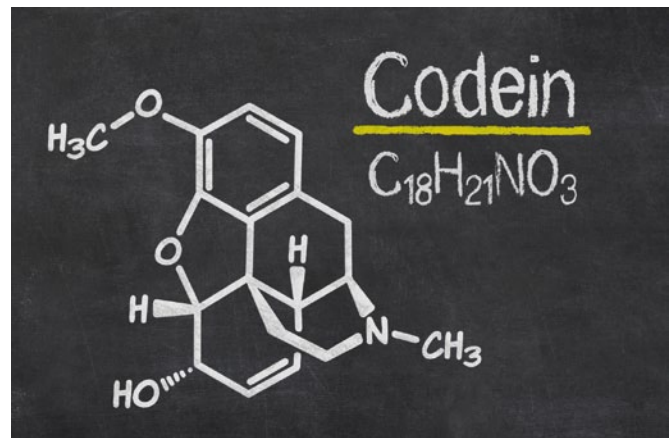


Abb. 7: Codein

**Tramadol** zählt zu den am häufigsten eingesetzten schwach bis mittelstark wirksamen Opioiden. Die analgetischen Effekte werden über zwei pharmakologische Wirkmechanismen erzielt: durch Stimulation von Opioid-Rezeptoren und durch Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin aus dem synaptischen Spalt. Der durch CYP2D6 aus Tramadol gebildete Metabolit O-Desmethyltramadol trägt wesentlich zur Wirkung bei.

CYP2D6-slow-metabolizer können O-Desmethyltramadol allerdings kaum bilden, sodass Tramadol bei diesen Patienten fast keine opioiden Effekte zeigt, sondern nur über die Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin wirkt.

**Tilidin** ist ebenfalls ein Prodrug. Die eigentliche Wirksubstanz ist das durch oxidative Demethylierung gebildete Nortilidin, das weiter zu dem unwirksamen Bisnortilidin abgebaut wird. Beide Reaktionsschritte werden von CYP3A4 katalysiert. Die Aktivierung erfolgt in der Leber. Bei Leberinsuffizienz kann nicht ausreichend viel wirksames Nortilidin gebildet werden kann.

Tilidin wird in fixer Kombination mit dem Morphinantagonisten Naloxon angeboten, um die Obstipation durch Blockade der Opioid-Rezeptoren im Darm zu mindern. Ein Vorteil der fixen Kombination wird auch darin gesehen, dass sie einer missbräuchlichen parenteralen Anwendung von Tilidin-Tropfen oder überhöhten oralen Dosierungen vorbeugt. Bei parenteraler Gabe würde das Naloxon die Tilidinwirkung antagonisieren, sodass diese Kombination uninteressant für einen Missbrauch wird.

### 3.4 Stark wirksame Opiode der WHO-Stufe 3

Die Stufe-3-Opiode **Morphin**, **Oxycodon** und **Hydromorphon** gelten bei äquianalgetischer Dosierung hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit als vergleichbar [King et al. 2011]. In niedrigen Dosierungen sind sie in der Wirkungsstärke den Opioiden der Stufe 2 vergleichbar. In den Leitlinien der European Association for Palliative Care werden Morphin, Oxycodon und Hydromorphon als Opiode der 1. Wahl empfohlen [Caraceni et al. 2012]

**Morphin** wird aufgrund der langjährigen Erfahrungen und des günstigen Preises besonders im hausärztlichen Bereich häufig zur Behandlung starker Schmerzen verwendet. In Form der oralen 2%igen Lösung eignet sich Morphin zur Dosisfindung und Schmerzeinstellung. Im Verlauf kann auf ein Retard-Präparat umgestellt werden. Es ist zu beachten, dass bei nachlassender Nierenfunktion der analgetisch hauptsächlich wirkende Metabolit Morphin-6-Glukuronid kumulieren und toxische Nebenwirkungen hervorrufen kann.



Abb. 8: Morphin

In der Tumorschmerztherapie ist **Oxycodon** dem Morphin vergleichbar, weist aber nach oraler Gabe eine höhere Bioverfügbarkeit auf. Es wirkt selbst als aktive Substanz. Die bekannten aktiven Oxycodon-Metabolite sind klinisch nicht relevant, da sie entweder die Blut-Hirnschranke schlecht überwinden oder eine geringe Rezeptoraffinität besitzen. Insgesamt hat Oxycodon ein günstiges Nebenwirkungsprofil.

Die fixe Kombination von retardiertem Oxycodon mit retardiertem Naloxon senkt die Häufigkeit einer Opioid induzierten Obstipation und verbessert insgesamt die Verträglichkeit bei vergleichbarer Wirkstärke [Lazzari et al. 2015]. *CAVE: Einige Studien zeigen keinen Unterschied zu Opioiden mit Zugabe von Laxanzien [Simpson et al. 2008, Löwenstein et al. 2009].*

**Hydromorphon** hat im Vergleich zu anderen Opioiden einige Besonderheiten:

- Es bildet keine aktiven Metaboliten.
- Es hat eine geringe Plasmaproteinbindung und wird unabhängig von CYP-P450 verstoffwechselt.

Pharmakokinetische Interaktionen mit anderen Arzneimitteln sind somit gering. Daraus resultieren eine gute Anwendbarkeit bei Nieren- und Leberinsuffizienz sowie ein geringes Interaktionspotenzial. Im Vergleich zu Morphin kommt es bei subkutaner Injektion häufiger zu einem brennenden Gefühl unter der Haut.

**Fentanyl** ist wegen sehr hohem first-pass-Effekt nicht für die orale Gabe geeignet. Es steht zur transdermalen, transmukosalen und intranasalen Applikation zur Verfügung. Für den Einsatz von Fentanyl steht es als transdermales therapeutisches System (TTS) zur Verfügung. Ein Pflasterwechsel soll alle drei Tage erfolgen. Die Gabe von Fentanyl ist vor allem günstig bei Patienten mit Leberinsuffizienz. Auch bei Niereninsuffizienz kann Fentanyl gegeben werden, ggf. in reduzierter Dosis bei deutlicher Funktionseinschränkung.



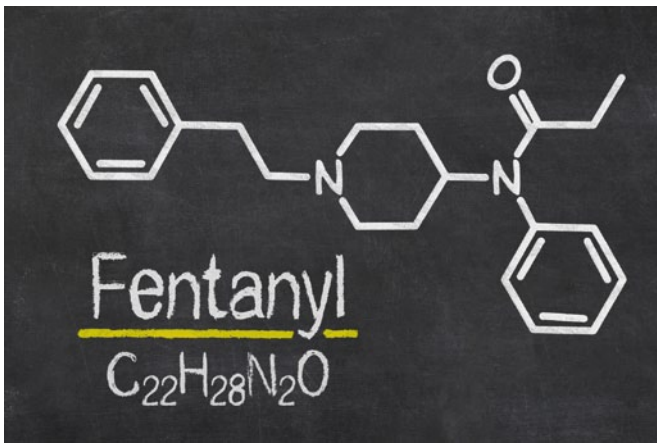


Abb. 9: Fentanyl

**Buprenorphin** ist ein Partialagonist am  $\mu$ -Opioid-Rezeptor (hohe Bindungsaffinität und geringe intrinsische Aktivität) und Antagonist am  $\kappa$ -Opioid-Rezeptor. Der partielle Agonismus soll für das teilweise günstigere Nebenwirkungsprofil verantwortlich sein. Die Gefahr einer Atemdepression soll bei hoher Dosierung geringer als bei anderen Opioiden sein. Buprenorphin weist – zumindest theoretisch – einen Ceiling-Effekt auf: Ab einer bestimmten Dosis führt eine weitere Dosiserhöhung nicht mehr zu einer Steigerung der analgetischen Wirkung, weil dann der antagonistische Effekt überwiegt. Dies ist allerdings bei korrekter therapeutischer Anwendung nicht von Bedeutung, da Buprenorphin nur im linearen Dosis-Wirkungskurvenbereich eingesetzt wird. Die orale Bioverfügbarkeit liegt nur bei 15 %. Deswegen wird Buprenorphin sublingual appliziert (BV 50 %). Zudem steht es als transdermales therapeutisches System (TTS) zur Verfügung. Ein Pflasterwechsel soll – je nach System – alle drei, fünf oder sieben Tage erfolgen. Die Elimination erfolgt überwiegend über die Galle, sodass bei Niereninsuffizienz keine Dosisanpassung erforderlich ist.

**Levomethadon** ist dosisabhängig etwa 2,5- bis 4-fach stärker wirksam als Morphin. Es zeigt einen mehrfachen Wirkmechanismus: als Agonist am  $\mu$ -Opioid-Rezeptor, als NMDA-Rezeptor-Antagonist und als präsynaptischer Serotonin-Wiederaufnahmehemmer. Insbesondere über den NMDA-Antagonismus wirkt es auch gegen neuropathische Schmerzen.

Aufgrund seines komplexen pharmakokinetischen Profils mit unvorhersehbarer Halbwertszeit (13–100 Stunden) gilt Levomethadon häufig als Ausweichsubstanz. Es wird vor allem eingesetzt, wenn andere Stufe-3-Opiode keine ausreichende Analgesie erreichen und Nebenwirkungen eine Dosissteigerung verbieten. Die Erfolgsraten des Opioid-Wechsels liegen zwischen 40 und 80 % [Leitlinienprogramm Onkologie 2015]. Manche Palliativmediziner, Schmerztherapeuten und Onkologen haben allerdings gute Erfahrungen mit Levomethadon gemacht und nutzen es first-line [Cherny 2011].

**Tapentadol** besitzt einen dualen Wirkmechanismus. Es stimuliert Opioid-Rezeptoren und hemmt die Wiederaufnahme von Noradrenalin aus dem synaptischen Spalt im Bereich der ersten zentralen Schmerzneurone im Hinterhorn des Rückenmarks. Wirksam ist allein die Muttersubstanz, nicht aber die Metabolite. Im Vergleich zu Morphin zeichnet Tapentadol sich durch bessere Verträglichkeit aus, insbesondere im Magen-Darm-Trakt [Kress et al. 2014]. Die Metabolisierung erfolgt vor allem über Glukuronidierung und Sulfatierung. CYP-Interaktionen sind nicht bekannt.

## 4 Co-Analgetika bei neuropathischen Schmerzen

Co-Analgetika sind selbst keine Analgetika, aber verstärken und ergänzen deren Wirkung. Sie können auf jeder Stufe des WHO-Stufenschemas gegeben werden. Co-Analgetika werden bei unterschiedlichen Schmerzformen eingesetzt. Eine besondere Bedeutung haben sie bei der Behandlung neuropathischer Schmerzen. Hier kommen vor allem Antidepressiva (Amitriptylin oder Duloxetin) und/oder Antikonvulsiva (Pregabalin oder Gabapentin) zum Einsatz.

*Hinweis: Glucocorticoide können aufgrund ihrer antiemetischen, antiödematösen (z. B. lokal und bei Hirnödem) und antiphlogistischen Effekte eingesetzt werden.*

### 4.1 Antidepressiva

Aus der Reihe der Antidepressiva eignen sich insbesondere Trizyklische Antidepressiva (**TCA**), wie **Amitriptylin** und **Nortriptylin**, und Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (**SNRI**), wie **Duloxetin**. **Venlafaxin** – ebenfalls aus der Gruppe der SNRI – besitzt keine Zulassung für die Behandlung von Schmerzen. Eine BfArM-Expertengruppe kommt zu dem Fazit, dass auch der Off-Label-Einsatz von Venlafaxin nicht gerechtfertigt ist. Antidepressiva sind als Co-Analgetika nicht nur bei neuropathischen, sondern auch bei anderen Schmerzformen effektiv. Die Dosierung liegt in der Regel unterhalb der antidepressiven Dosis, da andere Wirkmechanismen zum Tragen kommen [Dharmshaktu et al. 2012].

Unter anderem wird das aus dem Hirnstamm absteigende Schmerzhemmsystem verstärkt. Darüber hinaus wird die analgetische Wirkung von TCA auf eine Blockade spannungsabhängiger Natriumkanäle zurückgeführt [Bennett 2010]. Die Wirkung stellt sich innerhalb von vier bis acht Tagen ein. Der Effekt ist meist moderat und bei nicht tumorbedingten neuropathischen Schmerzen offenbar größer als bei neuropathischen Tumorschmerzen. Bei Ausbleiben einer Wirkung kann die Dosis erhöht oder das Co-Analgetikum gewechselt werden [Bennett 2010].

Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (**SSRI**) vom Typ des **Fluoxetin** oder **Citalopram** sind schmerzlindernd weniger wirksam als SNRI [Jensen et al. 2006].

## 4.2 Antikonvulsiva

Die Antikonvulsiva **Gabapentin** und **Pregabalin** sind für die Behandlung peripherer neuropathischer Schmerzsyndrome zugelassen, Pregabalin auch bei zentral neuropathischem Schmerz. Durch Interaktion mit präsynaptischen spannungsabhängigen Calciumkanälen unterdrücken sie die Glutamat-Freisetzung. Letztlich wird die Weiterleitung peripher entstandener Schmerzimpulse vermindert. Als Nebenwirkungen können zentralnervöse Störungen, wie Müdigkeit, Schwindel und Ataxie, Übelkeit und Erbrechen, sowie als periphere Nebenwirkungen Ödeme und Gewichtszunahme auftreten.

Anders als in angelsächsischen Ländern wird Pregabalin in Deutschland häufig als Alternative zu Gabapentin eingesetzt, auch wenn dafür bislang nur wenig Studien-evidenz im Bereich neuropathischer Tumorschmerzen vorliegt. Nichtsdestotrotz wird es in der Palliativmedizin empfohlen [Leitlinienprogramm Onkologie 2015]. Hinweis: Das Suchtpotential wird diskutiert [Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2011].

Beide Substanzen werden praktisch nicht metabolisiert, sodass pharmakokinetische Wechselwirkungen nicht zu erwarten sind.

## 4.3 Lokalanästhetika

Das Lokalanästhetikum **Lidocain** verhindert über eine Blockade von Natriumkanälen die Entstehung von Schmerzimpulsen im Bereich hautnaher, verletzter Nerven. Bei lokal begrenzten, peripheren neuropathischen Schmerzen wird es als Pflaster angewendet. Dieses verbleibt 12 Stunden auf dem betroffenen Areal. Danach folgt eine mindestens 12-stündige Behandlungspause. Da Lidocain nur in sehr geringem Ausmaß in tiefere Gewebe resorbiert wird, sind keine systemischen oder zentralen Wirkungen zu erwarten. Eine Toleranzentwicklung ist nicht beschrieben.

Auch der Inhaltsstoff der Chilischote, **Capsaicin**, ist gut bei peripheren lokal begrenzten neuropathischen Schmerzen wirksam. Der Wirkstoff wird über 30 bis 60 Minuten als Pflaster appliziert und führt unmittelbar zu einer Aktivierung von C-Fasern mit lokaler Hyperthermie, gesteigerter Durchblutung und lokaler Schmerzhaftigkeit. Nach etwa einer Woche kommt es durch eine reversible Defunktionalisierung nozizeptiver Afferenzen in der Haut zu einer Schmerzlinderung, die durchschnittlich 12 Wochen anhält, bis sich die Nozizeptoren regeneriert haben. Die Therapie ist sehr gut verträglich. Allenfalls treten lokale Nebenwirkungen, wie Brennen, Erythem oder Pruritus, auf.



**Abb. 10: Capsaicin ist ein Inhaltsstoff der Chilischote und wird als Pflaster angewendet.**

Eine neuere Metaanalyse mit 229 Studien kam zu dem Ergebnis, zur Behandlung neuropathischer Schmerzen first-line TCA, SNRI, Pregabalin und Gabapentin zu empfehlen, second-line stehen Lidocain- und hochkonzentrierte Capsaicin-Pflaster bei peripheren neuropathischen Schmerzen sowie Tramadol zur Verfügung. Stark wirksame Opioide rangierten als dritte Wahl [Finnerup et al. 2015].

## 5 Arzneimittelsicherheit

In vielen Fällen sind Patienten, die starke Schmerzmittel benötigen, schwer krank. Nicht selten ist die Funktion ihrer Leber und/oder Niere, d. h. wichtiger Metabolisierungs- und Ausscheidungsorgane, eingeschränkt. Auch wenn ein Patient zu Beginn der analgetischen Behandlung keine Organinsuffizienz aufweist, kann sich diese mit Fortschreiten der Erkrankung entwickeln. Dies gilt es in der Therapie zu berücksichtigen.

Zudem benötigen Patienten in der Regel über die analgetische Therapie hinaus eine Reihe weiterer Arzneimittel. Somit sind pharmakodynamische und pharmakokinetische Wechselwirkungen möglich. Nachfolgend werden relevante Metabolisierungsprobleme und Wechselwirkungsrisiken im Zusammenhang mit Analgetika und Co-Analgetika beschrieben.

### 5.1 Eingeschränkte Metabolisierung und Elimination

Bei der Arzneistoffauswahl und der Festlegung der Dosierung ist die Funktionsfähigkeit von Leber und Niere zu berücksichtigen. Dies gilt natürlich auch für Opioide (Tabelle 3).

Beispielsweise können wirksame Opioid-Metabolite, wie Morphin-6-Glucuronid, bei Niereninsuffizienz kumulieren und atemdepressive und neuroexzitatorische Nebenwirkungen auslösen. Deswegen sollten Opioide bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min) vorsichtig eingesetzt werden.

*Als stark wirksame Opioide der ersten Wahl gelten im Fall einer Niereninsuffizienz dann Fentanyl oder Buprenorphin in niedrigen Anfangsdosierungen und nachfolgender vorsichtiger Titration [Leitlinienprogramm Onkologie 2015].* Auch Hydromorphon kann bei Niereninsuffizienz gut eingesetzt werden, ggf. mit reduzierter Dosis.

Das ebenfalls bei Niereninsuffizienz günstige, mittelstark wirksame Opioid Tilidin ist ein Prodrug und wird erst in der Leber aktiviert. Bei schwerer Leberinsuffizienz kann es keine ausreichende Wirkung entfalten und sollte dann nicht eingesetzt werden.

Wegen einer Lebertoxizität der TCA sollten sie bei schweren Leberfunktionsstörungen nicht gegeben werden. Bei leichter Leber- oder Niereninsuffizienz wird grundsätzlich eine regelmäßige Blutspiegelkontrolle empfohlen.

Auch bei den Nichtopioid-Analgetika gilt es, eine etwaige Leber- und Niereninsuffizienz zu beachten. Die Verwendung von NSAID sollte aufgrund des Risikos schwerer Nebenwirkungen, insbesondere bei älteren Patienten und Patienten mit Nieren-, Leber- oder kardiovaskulären Vorerkrankungen, nur eingeschränkt erfolgen [Leitlinienprogramm Onkologie 2015].

## 5.2 Arzneimittelinteraktionen

Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Interaktionen nimmt mit der Anzahl der verordneten Arzneimittel exponentiell zu.

### 5.2.1 Pharmakodynamische Wechselwirkungen

*Pharmakodynamische Wechselwirkungen kommen dadurch zustande, dass verschiedene Substanzen am gleichen Rezeptor, Erfolgsorgan oder Regelkreis angreifen und ihre Wirkung gegenseitig verstärken oder abschwächen.*

Beispielsweise wirken zahlreiche Substanzen einschließlich Alkohol über unterschiedliche Mechanismen zentral dämpfend. Dies verstärkt sich bei Kombination entsprechender Substanzen. *Neben Opioiden und Antidepressiva zählen dazu Antikonvulsiva, Antihistaminika, Methylidopa und erwartungsgemäß Tranquilizer und Hypnotika.*

Demnach ist beispielsweise bei der kombinierten Therapie eines Opioids mit Amitriptylin, Pregabalin oder Gabapentin mit ZNS-Nebenwirkungen zu rechnen, sofern nicht beide Medikamente vorsichtig titriert werden [Leitlinienprogramm Onkologie 2015].

TCA antagonisieren die blutdrucksenkende Wirkung von  $\alpha$ -Methylidopa, Reserpin und Clonidin. Nortriptylin kann die Wirksamkeit von Antihypertensiva vom Guanethidin- bzw. Clonidin-Typ abschwächen und erhöht das Risiko einer Rebound-Hypertension.

Unter TCA kommt es zu einer Verlangsamung der kardialen Erregungsleitung. Verantwortlich ist eine chinidinartige Wirkung mit Blockade des Natriumkanals mit membranstabilisierender, erregungsleitungsverzögernder

Arzneistoff	Schwere Leberinsuffizienz	Niereninsuffizienz
<b>Morphin</b>	evtl. Dosisreduktion und längeres Dosierintervall	Langzeitanwendung vermeiden; kurzfristig Dosisreduktion, längeres Dosierintervall
<b>Tramadol</b>	Dosisreduktion	Dosisreduktion, längeres Dosierintervall
<b>Tilidin</b>	vermeiden	normale Dosis
<b>Hydromorphon</b>	evtl. Dosisreduktion und längeres Dosierintervall	vorsichtig anwenden, Dosierintervall evtl. verlängern
<b>Fentanyl</b>	Morphin, Hydromorphon, Buprenorphin bevorzugen	vorsichtig anwenden, Dosierintervall evtl. verlängern
<b>Oxycodon</b>	Morphin, Hydromorphon, Buprenorphin bevorzugen	vorsichtig anwenden, Dosierintervall evtl. verlängern
<b>Buprenorphin</b>	evtl. Dosisreduktion und längeres Dosierintervall	vorsichtig anwenden, Dosierintervall evtl. verlängern

Tab. 3: Anpassung der Opioidmedikation bei eingeschränkter Organfunktion [modifiziert nach Rémi 2008 und Tegeder 1999]

Wirkung. Aus diesem Grund sind TCA kontraindiziert bei gleichzeitiger Gabe von Antiarrhythmika der Klassen IA oder III.

Werden TCA mit H<sub>1</sub>-Antihistaminika der ersten Generation, Antiparkinsonmitteln, wie Biperiden, Bornaprin oder Trihexyphenidyl, kombiniert, kommt es zu einer gesteigerten anticholinergen Wirkung. Das Risiko für Harnverhalt, Mundtrockenheit, Obstipation, akutes Engwinkelglaukom und Delir steigt. Auch bei der Kombination von TCA mit Opioiden ist auf verstärkte anticholinerge Nebenwirkungen zu achten.

Durch Hemmung der Serotoninwiederaufnahme können Antidepressiva die Thrombozytenfunktion verändern. Dies ist insbesondere bei Patienten zu beachten, die gleichzeitig mit oralen Antikoagulanzen, die Thrombozytenfunktion beeinflussenden Arzneimitteln oder anderen Arzneimitteln (insbesondere NSAR), die das Risiko einer Blutung vergrößern, behandelt werden. Bei Kombination mit Antikoagulanzen ist eine regelmäßige Kontrolle der Blutgerinnung empfehlenswert.

*Tramadol* kann in Kombination mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRI) oder anderen die Serotoninkonzentration beeinflussenden Stoffen, wie SNRI, MAO-Hemmern und TCA und auch Triptane, ein *Serotonin-Syndrom* hervorrufen. Die typischen Symptome sind Verwirrtheit, Unruhe, Fieber, Schwitzen, Ataxie und Diarrhoe.

Ein erhöhtes Risiko eines Serotonin-Syndroms ist auch zu beachten, wenn TCA, *Duloxetine* oder *Venlafaxin* in Kombination mit nichtselektiven, irreversiblen MAO-Hemmern oder anderen serotonergen Arzneimitteln, wie Tryptophan, SSRI, Johanniskraut-Präparaten oder Triptanen, gegeben werden. Das Antibiotikum Linezolid ist ein schwacher, reversibler, nichtselektiver MAO-Hemmer und kann ebenfalls zu Interaktionen mit erhöhtem Serotonin-Syndrom-Risiko führen. Insgesamt werden Serotonin-Syndrome dennoch in der Praxis nur sehr selten berichtet.

Eine Behandlung mit *Tapentadol* sollte bei Patienten vermieden werden, die MAO-Hemmer erhalten oder innerhalb der letzten 14 Tage angewendet haben. In dem Fall sind additive Noradrenalin-Effekte möglich, was etwa einen Blutdruckanstieg begünstigen kann.

### 5.2.2 Pharmakokinetische Interaktionen

*Pharmakokinetische Interaktionen können grundsätzlich bei der Resorption, Verteilung, Metabolisierung und bei der Elimination eines Wirkstoffs auftreten. Die bedeutendsten Wechselwirkungen finden auf Ebene der Metabolisierung statt.*

Zu Interaktionen kommt es vor allem durch Hemmung oder Induktion von CYP-Enzymen. Von besonderer Bedeutung sind hier die Isoenzyme CYP3A4, CYP2C9,

CYP2C19, CYP2D6 und CYP1A2. *Eine Übersicht der wichtigsten Inhibitoren und Induktoren der CYP-Isoenzyme gibt Tabelle 4.*

Wird das Enzym, das eine bestimmte Substanz abbaut, gehemmt, verlängert sich die Halbwertszeit dieser Substanz. Die Wirkstoffkonzentration steigt und sowohl gewünschte als auch unerwünschte Wirkungen können zunehmen. Ist ein Arzneistoff ein Prodrug, bleibt die gewünschte Wirkung hingegen aus, wenn der aktive Metabolit aufgrund einer Enzymhemmung nicht gebildet werden kann. Es kann dann zur Kumulation dieser Prodrugs kommen, was die Gefahr unerwünschter Arzneimittelwirkungen erhöhen kann. Opioide der WHO-Stufe 2, wie *Tramadol* oder *Tilidin*, sind solche Prodrugs.

Führt ein Medikament zu einer Enzyminduktion, kann der Abbau einer anderen Substanz beschleunigt sein, die Substrat des induzierten Leberenzym ist. Dies führt in der Regel zu einer Wirkungsabnahme und macht eine Dosissteigerung der rascher abgebauten Substanz erforderlich. Bei Prodrugs kommt es durch die Enzyminduktion zu einer Wirkungssteigerung.

Da *Celecoxib* CYP2D6 hemmt, können Interaktionen mit CYP2D6-Substraten auftreten.

Hemmstoffe von CYP2D6 und CYP3A4 können die Plasmakonzentration von *Tramadol* und seines aktiven Metaboliten O-Desmethyltramadol beeinflussen. So besteht bei einer Co-Medikation mit Fluoxetin oder Paroxetin - beide starke CYP2D6-Hemmstoffe - die Gefahr, dass infolge der fehlenden Analgesie die Dosis von *Tramadol* und damit das Nebenwirkungsrisiko erhöht werden [Petri 2014-1].

*Tilidin* wird mit Hilfe von CYP3A4 und auch CYP2C19 in seine Wirkform Nortilidin überführt. Starke CYP3A4-Hemmer können daher die Wirksamkeit von *Tilidin* limitieren. Ist eine Co-Medikation mit solchen Arzneistoffen erforderlich, kann die Interaktion durch vorsichtiges Aufdosieren des *Tilidins* ausgeglichen werden [Petri 2014-1].

Die Metabolisierung von *Oxycodon* erfolgt hauptsächlich unter Katalyse von CYP3A4, in zweiter Linie von CYP2D6, so dass entsprechende Enzymhemmer bzw. -induktoren den Wirkspiegel verändern können.

*Fentanyl* wird hauptsächlich durch CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von *Fentanyl*-Pflastern und CYP3A4-Hemmern, wie *Clarithromycin*, *Erythromycin* oder *Verapamil*, wird nicht empfohlen. Ist eine Kombination dennoch erforderlich, muss der Patient hinsichtlich von Anzeichen einer relativen Opioid-Überdosierung überwacht werden. Umgekehrt kann bei gleichzeitiger Applikation von CYP3A4-Induktoren, wie *Carbamazepin*, *Phenytoin*, Glukokortikoiden oder *Johanniskrautextrakt*, die analgetische Wirkung unzureichend sein und eine Dosiserhöhung erforderlich werden [Petri 2014-2]. Bei Absetzen von CYP3A4-Induktoren ist

nachfolgend mit erhöhten Fentanyl-Plasmaspiegeln und der Gefahr einer relativen Überdosierung zu rechnen. Daher ist in dieser Situation eine wiederholte Evaluation des Patienten erforderlich.

*Buprenorphin* ist ein Substrat von CYP3A4. Bei sublingualer Anwendung wird empfohlen, Patienten, die mit CYP3A4-Hemmern behandelt werden, genau zu überwachen und ggf. die Dosis zu reduzieren. Bei transdermaler Anwendung wurde kein klinisch relevanter Hemmeffekt des CYP3A4-Hemmers Ketoconazol festgestellt [Kapil et al. 2012].

*Levomethadon* wird fast vollständig über CYP3A4 metabolisiert. Es besteht ein hohes Interaktionspotenzial, insbesondere mit CYP3A4-Hemmern, wie Omeprazol, Itriconazol, Ritonavir, Verapamil, und CYP3A4-Induktoren.

TCA sollten nicht mit Bupropion, Fluoxetin, Paroxetin oder Fluvoxamin kombiniert werden, da die

Plasmakonzentrationen des TCA stark ansteigen und zu toxischen Spiegeln führen können. Das Interaktionsrisiko von Fluoxetin hält nach Absetzen von Fluoxetin wegen dessen langer Halbwertszeit noch zwei bis acht Wochen an. Bei Kombination mit CYP3A4-Induktoren, wie Carbamazepin, sind die Plasmaspiegel zu überwachen und ggf. eine Dosiserhöhung erforderlich.

*Venlafaxin* wird durch CYP2D6 und CYP2C19 zu teilweise aktiven Metaboliten metabolisiert. Vorsicht ist daher geboten bei der Kombination mit CYP2D6-Inhibitoren oder CYP2C19-Inhibitoren. Zur Vermeidung eines erhöhten Plasmaspiegels sind Laborkontrollen und ggf. eine Dosisreduktion empfohlen.

*Duloxetin* wird durch CYP2D6 und CYP1A2 zu teilweise aktiven Metaboliten metabolisiert, sodass Wechselwirkungen mit Substanzen möglich sind, die mit diesen Enzymen interagieren.

CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
<b>Inhibitoren</b>				
Fluvoxamin Ciprofloxacin Cimetidin	Fluconazol Amiodaron Valproat Fluvoxamin	Omeprazol Fluvoxamin Esomepromazol	Bupropion Cinacalcet Chinidin Fluoxetin Paroxetin Duloxetin Sertralin Terbinafin Amiodaron Cimetidin Melperon Metoclopramid Propranolol	Clarithromycin Itraconazol Indinavir Ketoconazol Nelfinavir Ritonavir Telithromycin Aprepitant Diltiazem Erythromycin Fluconazol Posaconazol Verapamil Cimetidin+Omeprazol Simvastatin
<b>Induktoren</b>				
Esomeprazol Insulin Omeprazol	Rifampicin Carbamazepin	Carbamazepin Prednison Rifampicin	Dexamethason Rifampicin	Carbamazepin Efavirenz Glucocorticoide Johanniskrautextrakt Modafinil Nevirapin Oxcarbazepin Phenobarbital Phenytoin Pioglitazon Rifabutin Rifampicin
<b>Opioide als Substrate</b>				
		Tilidin	Oxycodon	Tilidin Oxycodon Fentanyl Buprenorphin Levomethadon

Morphin, Hydromorphon und Tapentadol interagieren nicht oder nicht relevant mit dem Cytochrom P450-System, sodass relevante Wechselwirkungen mit Induktoren oder Hemmern einzelner Sub-Systeme nicht zu erwarten sind.

**Tab. 4. Bedeutende Inhibitoren sowie Induktoren der wichtigsten Cytochrom-P-450-Isoenzyme [modifiziert nach Mutschler 2013, Benkert und Hippus 2014]**

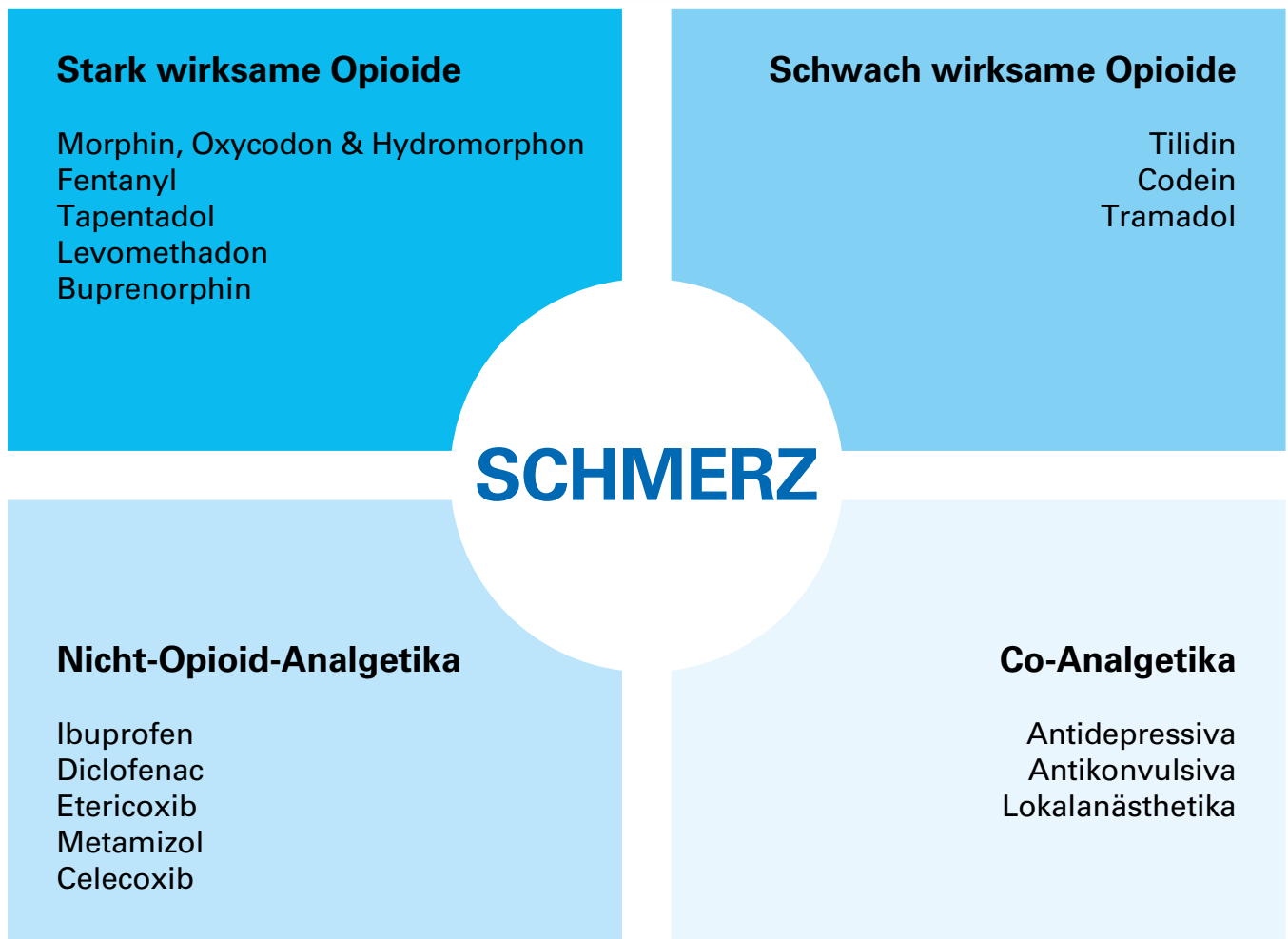


Abb. 11: Schmerz und die Möglichkeiten seiner Behandlung

## 6 Fazit

Opiode sind in der Behandlung chronischer Schmerzen, insbesondere bei Tumorschmerzen, eine wirkungsvolle und bei korrekter Anwendung sichere Therapieoption ohne Gefahr einer Suchtentwicklung. Sie eignen sich auch für die Behandlung neuropathischer Schmerzen, wie sie unter Tumorerkrankungen in bis zu 40 % der Fälle auftreten.

Co-Analgetika sind unter Berücksichtigung des WHO-Stufenschemas eine wertvolle Therapieergänzung zur besseren Schmerzkontrolle. Insbesondere Antidepressiva, wie TCA und SNRI, sowie die Antikonvulsiva Gabapentin und Pregabalin haben sich hier bewährt. Zur Behandlung lokal begrenzter neuropathischer Schmerzareale eignen sich Lidocain und Capsaicin in Form eines Pflasters.

Bei Einschränkung der Leber- und/oder Nierenfunktion ist die Dosierung vieler Arzneistoffe anzupassen. Einige sind bei schweren Funktionsstörungen kontraindiziert. Bei der Therapie multimorbider oder schwerkranker Patienten mit Opioiden und Antidepressiva sind zahlreiche mögliche pharmakodynamische und pharmakokinetische Wechselwirkungen zu beachten und bei der Arzneistoffauswahl bzw. der Dosierung zu berücksichtigen.

## 7 Literaturnachweis

### Lehrbücher

1. Benkert O und Hippus H. Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 10., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage 2014, Springer Verlag Berlin Heidelberg
2. Mutschler E et al. Mutschler Arzneimittelwirkungen. 10. Auflage Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 2013
3. Rolke R. Neuropathischer Tumorschmerz. 1. Auflage UNI-MED Bremen 2015

### Einzelnachweis

1. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 28.01.2011 <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Bekanntgaben/Archiv/2011/20110128.html>
2. Baron R. Diagnostik und Therapie neuropathischer Schmerzen. Dtsch Arztebl CME Kompakt 2009; 1(2)
3. Bennett MI. Effectiveness of antiepileptic or antidepressant drugs when added to opioids for cancer pain: systematic review. Palliative Medicine 2010;25(5):553-559
4. Caraceni A et al. Use of Opioid Analgesics in the Treatment of Cancer Pain: Evidence-based Recommendations from the EAPC. Web version of the article published in Lancet Oncology February 2012 (Lancet Oncol 2012; 13: e58-e68)
5. Cherny N. Is oral methadone better than placebo or other oral/transdermal opioids in the management of pain? Palliative Medicine 2011;25(5):488-493
6. Cuhls H, Radbruch L, Brunsch-Radbruch A, Schmidt-Wolf G, Rolke R. Pain management in palliative care. Current aspects of medicinal therapy. Internist. 2013;54:254,256-262.
7. Deutsche Schmerzgesellschaft (federführende Fachgesellschaft). Empfehlungen der S3 - Leitlinie „Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen - „LONTS“. aktueller Stand: 09/2014, Überarbeitung 01/2015 (Zugriff am: 06.01.2015)
8. Dharmshaktu P, Tayal V, Kalra BS. Efficacy of antidepressants as analgesics: a review. J Clin Pharmacol. 2012 Jan;52(1):6-17
9. EMA European Medicines Agency. Aktualisierte Hinweise zur Anwendung von hoch dosiertem Ibuprofen. EMA/325007/2015; 22.05.2015
10. Fachinfo Novalgin® Tropfen, Stand Mai 2014
11. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2015;14(2):162-73
12. Jensen TS, Backonja MM, Hernández Jiménez S. New perspectives on the management of diabetic peripheral neuropathic pain. Diab Vasc Dis Res. 2006;3(2):108-19
13. Kapil RP, Cipriano A, Michels GH et al. Effect of ketoconazole on the pharmacokinetic profile of buprenorphine following administration of a once-weekly buprenorphine transdermal system. Clin Drug Investig. 2012;32(9):583-92
14. King SJ, Reid C, Forbes K, Hanks G. A systematic review of oxycodone in the management of cancer pain. Palliative Medicine 2011; 25(5):454-470
15. Kress HG, Koch ED, Kosturski H. Tapentadol prolonged release for managing moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain. Pain Physician. 2014;17(4):329-43
16. Lazzari M, Greco MT, Marcassa C et al. Efficacy and tolerability of oral oxycodone and oxycodone/naloxone combination in opioid-naïve cancer patients: a propensity analysis. Drug Des Devel Ther. 2015;9:5863-72
17. Löwenstein, O. et al.: Expert Opin. Pharmacother. 2009; 10: 531-43.
18. S3-Leitlinie Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung, Langversion 1.1, 2015, AWMF-Registernummer: 128/0010L, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Palliativmedizin.80.0.html> (Zugriff am: 18.03.2016)
19. Merskey H. Pain – Its Nature Analysis and Treatment. British J Psychiatry 1979;135:584-584
20. Petri H. Das Interaktionspotenzial niederpotenter Opiode. Krankenhauspharmazie 2014; 35(5):161-163
21. Petri H. Das Interaktionspotenzial hochpotenter Opiode. Krankenhauspharmazie 2014; 35(7):283-285
22. Rémi, C. Palliativmedizin: Schmerztherapie nach Uhr und Stufenplan. Pharm Ztg 2008;19 <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=5637> (Zugriff am 18.03.2016)
23. Simpson, K. et al.: Curr. Med. Res. Opin. 2008; 24: 3503-12
24. Tegeder I, Geisslinger G. Einsatz von Opioiden bei Leber- oder Niereninsuffizienz. Schmerz. 1999;13:183-195.
25. Webster LR, Webster R. Predicting aberrant behaviors in Opioid-treated patients: preliminary validation of the Opioid risk tool. Pain Med. 2005; 6 (6):432
26. World Health Organization: Cancer pain relief. With a guide to opioid availability (2 ed.). WHO (Geneva) 1996.

## 8 Bildquellen

- |          |                                  |
|----------|----------------------------------|
| Titel    | © Syda Productions - Fotolia.com |
| Abb. 1   | © pathdoc - Fotolia.com          |
| Abb. 2   | © AI - Fotolia.com               |
| Abb. 3-4 | © Zerbor - Fotolia.com           |
| Abb. 5   | © psphotography – Fotolia.com    |
| Abb. 6   | © VadimGuzhva - Fotolia.com      |
| Abb. 7-9 | © Zerbor - Fotolia.com           |
| Abb. 10  | © 135pixels - Fotolia.com        |
| Abb. 11  | ArztCME                          |

## Lernkontrollfragen

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Bis zu wie viele Patienten mit Tumorschmerzen leiden an sog. „mixed pain“, also neuropathischen Tumorschmerzen?

- a. 20 %
- b. 30 %
- c. 40 %
- d. 50 %
- e. 60 %

2. Bei chronischen Schmerzen soll die Analgetika-Gabe nach einem festen Zeitschema erfolgen. Welche Aussage ist nicht korrekt?

- a. Ziel der „Einnahme nach der Uhr“ ist eine durchgehende Schmerzfreiheit bzw. -linderung.
- b. Das Zeitschema ist den individuellen Bedürfnissen anzupassen.
- c. Es ist zu berücksichtigen, dass Tag- und Nachtschmerzen häufig unterschiedlich sind.
- d. Die Analgetika-Gabe soll erfolgen, bevor der Schmerz wieder auftritt bzw. stärker wird.
- e. Das Zeitschema soll möglichst über Wochen unverändert bleiben, um ein steady state zu erreichen.

3. Welche Aussage im Zusammenhang mit der Therapie chronischer Schmerzen ist richtig?

- a. Die Auswahl des Analgetikums richtet sich nach der Schmerzstärke.
- b. Ziel der Behandlung ist völlige Schmerzfreiheit.
- c. Vor der nächsten Analgetika-Gabe sollte das Wiederaufflammen des Schmerzes abgewartet werden.
- d. Nebenwirkungen sollten nicht behandelt werden, um Interaktionen zu vermeiden.
- e. Vor einem Wechsel auf ein starkes Opioid sollte die maximale Dosierung des schwachen Opioids versucht werden.

4. Welche Aussage zum WHO-Stufenschema ist falsch?

- a. Auf Stufe 1 wird ein Nicht-Opioid-Analgetikum mit einem schwach wirksamen Opioid kombiniert.
- b. In jeder Stufe sollen bedarfsadaptiert unterstützende Maßnahmen, wie Physiotherapie, Balneotherapie etc., eingesetzt werden.
- c. In jeder Stufe soll bedarfsadaptiert eine so genannte Co-Medikation eingesetzt werden.
- d. Die Therapie mit dem Nicht-Opioid-Analgetikum wird in der Regel auf WHO-Stufe 2 und 3 fortgeführt.
- e. Ein starkes mit einem schwachen Opioid zu kombinieren, wird nicht empfohlen.

5. Welche Aussage zu Metamizol trifft nicht zu?

- a. Metamizol besitzt starke analgetische und antipyretische Wirkung.
- b. Es wird wegen seiner guten spasmolytischen Wirkung bei Kolikschmerzen eingesetzt.
- c. Es wird bei chronischen Tumorschmerzen eingesetzt.
- d. Es wirkt ausschließlich über Hemmung der Cyclooxygenase-1.
- e. Die Häufigkeit der Nebenwirkung Agranulozytose wird mit <0,01 % angegeben.



6. Welche Aussage zu Opioid-Analgetika ist richtig?

- a. Wegen fehlender Langzeitdaten ist ihre Anwendung bei Tumorschmerzen umstritten.
- b. Opioid-Analgetika eignen sich auch zur Behandlung neuropathischer Schmerzen.
- c. Selbst bei korrekter Anwendung haben sie ein hohes Suchtpotenzial.
- d. Innerhalb von vier Wochen nach Therapie-Beginn entwickelt sich in der Regel eine Toleranz.
- e. Sie sind grundsätzlich ungeeignet für die Langzeitanwendung bei Osteoporoseschmerzen.

7. Welche Substanz zählt nicht zu den hochpotenten Opioid-Analgetika?

- a. Dihydrocodein
- b. Morphin
- c. Oxycodon
- d. Hydromorphon
- e. Buprenorphin

8. Welche Aussage ist korrekt?

- a. Pregabalin ist ein Opioid.
- b. Fentanyl wird bevorzugt oral verabreicht.
- c. Tramadol wirkt ausschließlich als Opioid-Rezeptor-Agonist.
- d. Codein ist dreifach potenter als Dihydrocodein.
- e. Tilidin ist ein Prodrug.

9. Welche Substanz zählt nicht zu den Co-Analgetika?

- a. Pregabalin
- b. Gabapentin
- c. Haloperidol
- d. Amitryptilin
- e. Venlafaxin

10. Welche Aussage ist richtig?

- a. Opioide sind bei eingeschränkter Nierenfunktion kontraindiziert.
- b. Tilidin ist bei Niereninsuffizienz kontraindiziert.
- c. Trizyklische Antidepressiva (TCA) sollten bei schweren Leberfunktionsstörungen nicht gegeben werden.
- d. Morphin-6-Sulfat kann bei Herzinsuffizienz kumulieren und schwere Nebenwirkungen auslösen.
- e. Bei Patienten mit Nieren-, Leber- oder Herzversagen sind NSAID Mittel der Wahl.



Das Online-Lernmodul, die zertifizierende Ärztekammer und den Bearbeitungszeitraum finden Sie unter:

[www.arztcme.de/schmerzen\\_opioide](http://www.arztcme.de/schmerzen_opioide)

Zur Teilnahme am Test scannen Sie bitte den QR-Code mit Ihrem Mobilgerät. Einen geeigneten QR-Reader finden Sie z. B. unter [www.barcoo.com](http://www.barcoo.com)

Mit freundlicher Unterstützung von:



Der Sponsor nimmt keinen Einfluss auf die zertifizierte Fortbildung.  
Details zum Sponsoring der arztCME-Fortbildungen finden Sie unter  
[www.arztcme.de/impressum](http://www.arztcme.de/impressum).



# Auswertung der Lernerfolgskontrolle

## Therapie chronischer Schmerzen Schwerpunkt Opiode (15361NP)

### Angaben zur Person (bitte leserlich ausfüllen)

\_\_\_\_\_  
Anrede, Titel

\_\_\_\_\_  
Name, Vorname

\_\_\_\_\_  
Straße, Hausnummer

\_\_\_\_\_  
PLZ, Ort

\_\_\_\_\_  
E-Mail (für die Zusendung der Teilnahmebescheinigung)

Ich bin tätig als:  niedergelassener Arzt     Chefarzt  
 Assistenzarzt                       sonstiges  
 Oberarzt

\_\_\_\_\_  
Fachgebiet

Antwort auf Frage	a	b	c	d	e
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

Zum Erhalt von bis zu 2 CME-Punkten füllen Sie bitte diesen Antwortbogen vollständig aus u. senden ihn an die Faxnummer:

**+49 (0) 180-3001783** (9 Ct./Min)

Das Online-Lernmodul, die zertifizierende Ärztekammer und den Bearbeitungszeitraum finden Sie unter:

[www.arztcme.de/schmerzen\\_opioide](http://www.arztcme.de/schmerzen_opioide)



Zur Teilnahme am Test scannen Sie bitte den QR-Code mit Ihrem Mobilgerät. Einen geeigneten QR-Reader finden Sie z. B. unter [www.barcoo.com](http://www.barcoo.com)

AD-Stempel

EFN- bzw. Barcode-Aufkleber

Arzt-Stempel

Erklärung: Ich versichere, dass ich die Beantwortung der Fragen selbstständig und ohne fremde Hilfe durchgeführt habe. Der Zustellung des Zertifikates durch den Sponsor stimme ich zu.

\_\_\_\_\_  
Ort / Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

Datenschutz: Ihre Daten werden ausschließlich für die Bearbeitung dieser Fortbildungseinheit verwendet. Es erfolgt keine Speicherung der Ergebnisse über die für die Bearbeitung der Fortbildungseinheit notwendige Zeit hinaus. Die Daten werden nach Versand der Teilnahmebescheinigung anonymisiert. Namens- und Adressangaben dienen nur dem Versand der Teilnahmebescheinigung. Die Angaben zur Person dienen statistischen Zwecken und werden separat von den Adressangaben verarbeitet.



# Evaluation des Fortbildungsmoduls

## Therapie chronischer Schmerzen Schwerpunkt Opiode (15361NP)

Sehr geehrte Teilnehmerin, sehr geehrter Teilnehmer,

bitte tragen Sie zur Qualitätssicherung der Fortbildung durch die Rückgabe des ausgefüllten Evaluationsbogens an den Veranstalter bei.

Den ausgefüllten Antwortbogen senden Sie dann bitte an die Faxnummer:

**+49 (0) 180-3001783** (9 Ct./Min)

Bitte bewerten Sie nach dem Schulnoten-System (1 = ja sehr, 6 = gar nicht)		1	2	3	4	5	6
<b>A</b>	Meine Erwartungen hinsichtlich der Ziele und Themen der Fortbildung haben sich erfüllt.						
<b>B</b>	Während des Durcharbeitens habe ich fachlich gelernt.						
<b>C</b>	Der Text hat Relevanz für meine praktische Tätigkeit.						
<b>D</b>	Die Didaktik, die Eingängigkeit und die Qualität des Textes sind sehr gut.						
<b>E</b>	Gemessen am zeitlichen und organisatorischen Aufwand hat sich die Bearbeitung gelohnt.						
<b>F</b>	In der Fortbildung wurde die Firmen- und Produktneutralität gewahrt.						
<b>G</b>	Diese Form der Fortbildung möchte ich auch zukünftig erhalten.						
<b>H</b>	Meine Fortbildungen verteilen sich prozentual wie folgt: _____ % Kongresse, Symposien, Workshops _____ % Internetfortbildungen _____ % CD-Fortbildungen _____ % Fortbildungen in schriftlicher Form						

Welche Aspekte wurden in dieser Fortbildung nicht oder zu wenig berücksichtigt?

---

---

---

Welche Wünsche bleiben für künftige Fortbildungen offen?

---

---

---

**Vielen Dank für Ihre Mitarbeit**



**Notizen:**

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---