



Pharmakologische Schmerztherapie

Stellenwert der Opioiden zur Therapie chronischer Schmerzen

Emmanuel Coradi, Konrad Maurer, Zürich

Opioiden | Schmerztherapie | nicht-tumorbedingte Schmerzen

■ Der Begriff *Opioiden* ist dem Griechischen entnommen und meint «dem Opium ähnlich». Die Opioiden bilden eine pharmakologisch heterogene Gruppe von synthetischen, halbsynthetischen und natürlichen Wirkstoffen, deren gemeinsames Merkmal die Bindung an Opioidrezeptoren ist. Opioidrezeptoren finden sich sowohl im peripheren als auch zentralen Nervensystem. Bezüglich der Entfaltung analgetischer Effekte sind die Opioidrezeptoren im zentralen Nervensystem entscheidend. Durch die Aktivierung präsynaptischer Opioidrezeptoren im Hinterhorn des Rückenmarkes, wird die Weiterleitung von Schmerzimpulsen gehemmt. Eine durch Opioiden hervorgerufene Aktivierung von Opioidrezeptoren in gewissen Regionen des Hirnstamms bewirkt eine zusätzliche Stimulation von absteigenden, inhibitorischen Nervenbahnen. Dadurch wird die Weiterleitung von im Hinterhorn eintreffenden Schmerzsignalen gehemmt. In subkortikalen Regionen des limbischen Systems führt die Aktivierung von Opioidrezeptoren zu einer Dämpfung der emotional-affektiven Komponente der Wahrnehmung einer Schmerzempfindung [1].

Der menschliche Körper stellt selbst endogene Opioiden her, die im Rahmen von Stressreaktionen ausgeschüttet werden und zur Unterdrückung von Schmerzen und Hungergefühl führen. In der medizinischen Praxis werden grundsätzlich synthetische Opioiden eingesetzt. Pharmakodynamische Differenzen zwischen den verschiedenen Opioiden zeigen sich in der unterschiedlichen Affinität zu Opioidrezeptoren bzw. zu einzelnen Rezeptor-Subtypen. Die genaue Kenntnis dieser pharmakodynamischen Unterschiede

hilft im klinischen Alltag, die zu erwartende Wirkung eines bestimmten Opioids abschätzen zu können.

Epidemiologie

In der schweizerischen Gesundheitsbefragung von 2017 zeigte sich, dass in der Schweiz um 2,5 Mio. Menschen unter chronischen Schmerzen leiden. Ungefähr 0,6 Mio. der Betroffenen leiden unter moderaten bis schweren Schmerzzuständen, die limitierende Auswirkungen auf die Aktivität und die Lebensqualität haben. Frauen geben häufiger an, unter chronischen Schmerzen zu leiden [2].

Obwohl es verschiedene therapeutische Ansätze zur Behandlung von Schmerzen gibt, werden auch in der Schweiz immer häufiger Opioiden verordnet. Der Einsatz von Opioiden ist für die Behandlung schwerer akuter Schmerzen, z.B. im perioperativen Setting, bestens anerkannt und meist sehr sinnvoll. Auch zur Behandlung tumorbedingter Schmerzen stellen Opioiden oft eine unverzichtbare und weltweit anerkannte Therapieoption dar [3]. Chronische nicht-krebsbedingte Schmerzen stellen im Gegensatz dazu meist eine weniger gute Indikation für eine längerfristige Behandlung mit Opioiden dar. Es ist unklar, ob der Einsatz hochpotenter Opioiden mittel- bis langfristig in einer Verbesserung der Kontrolle chronischer nicht-krebsbedingter Schmerzen führt [4].

Gerade deshalb ist es bedenklich, dass heute 85% aller verschriebenen Opioiden zur Behandlung nicht-krebsbedingter Schmerzen eingesetzt werden [5]. Ungefähr 25% der betroffenen Patienten erhalten die verschriebenen Opioiden während einer Dauer von >90 Tagen. Eine Langzeitanwendung über Jahre hinweg ist häufig die Folge.

Taxonomie der Schmerzmechanismen

Eine adäquate und wirksame pharmakologische Schmerztherapie kann am zuverlässigsten erreicht werden, wenn die Mechanismen der Schmerzentstehung möglichst gut eingegrenzt werden. Eine detaillierte Anamnese und eine fokussierte klinische Un-



Dr. med. Emmanuel Coradi

Institut für interventionelle Schmerzmedizin Zürich – IISZ
Pflingstweidstrasse 60B
8005 Zürich
coradi.iisz@hin.ch



PD Dr. med. Konrad Maurer

Institut für interventionelle Schmerzmedizin Zürich – IISZ
Pflingstweidstrasse 60B
8005 Zürich
maurer.iisz@hin.ch

medizinonline



> Fortbildungsfragen auf Seite **XX**

tersuchung sind grundlegend zur Erkennung eines Schmerz-Entstehungsmechanismus. Situativ, im Falle spezifischer Fragestellungen, sind radiologische, laborchemische und andere Zusatzuntersuchungen hilfreich. Folgende Schmerzmechanismen müssen dabei identifiziert oder ausgeschlossen werden:

Nozizeptive Schmerzen: Dieser Mechanismus ist verantwortlich für die Aufrechterhaltung der körperlichen Integrität und wird auch als «normale, übliche» Schmerzempfindung verstanden. Nozizeptive Schmerzsignale helfen, Verletzungen zu verhindern. Die Schmerzen sind Stimulus-abhängig, in der Regel von kurzer Dauer und das stimulierte Gewebe bleibt dabei intakt. Bei fortwährendem nozizeptiven Stimulus kann es zu neuronalen Veränderungen im Bereich des Hinterhorns des Rückenmarks kommen. Diese Veränderungen sind in der Regel kurzzeitig und bilden sich zurück. Persistierende Schmerz-Sensibilisierungsphänomene werden nicht erwartet.

Nozizeptiv-inflammatorische Schmerzen: Bei bereits eingetretenem Gewebeschaden treten akut bis subakut Schmerzen auf. Trigger sind freigesetzte Entzündungsmediatoren (z.B. Interleukine). Einerseits kommt es zur direkten Aktivierung von peripheren Schmerzfaserverendigungen, andererseits werden im Rahmen dieses Prozesses neue, bis anhin inaktive Schmerzfasern rekrutiert und zusätzlich sensibilisiert. Gesamthaft betrachtet kommt es zu einer Senkung der elektrophysiologischen Erregbarkeitsschwelle. Dadurch wird die Bildung von peripheren Sensibilisierungsphänomenen möglich.

Neuropathische Schmerzen: Neuropathische Schmerzen treten ebenfalls akut oder subakut auf. Ursache des Schmerzsignals ist hier jedoch nicht das umliegende Gewebe, sondern das somatosensorische System selbst [6]. Die Schädigung von Nervenzellen selbst bildet die Grundlage für neuropathische Schmerzen. Praktisch immer kommt es dabei zur Entstehung von peripheren und zentralen Sensibilisierungsphänomenen. In der Regel können «positive» und/oder «negative» Sensibilisierungsphänomene dokumentiert werden. Häufig besteht eine grosse Diskrepanz zwischen der vom Patienten beklagten Schmerzintensität, der Ausdehnung des von Schmerzen betroffenen Areals und den objektiven Befunden, die durch den Untersucher festgestellt werden können.

Ein wichtiges Sensibilisierungsphänomen ist die Hyperalgesie. Sie tritt sowohl bei neuropathisch als auch inflammatorisch bedingten Schmerzzuständen auf. Die Hyperalgesie kann als Zustand definiert werden, während welchem ein normalerweise leicht schmerzhafter Reiz als übermässig schmerzhaft empfunden wird (z.B. Pieksten mit Zahnstocher). Die Allodynie ist ein weiteres «positives» Sensibilisierungsphänomen und stellt eine Steigerungsform der Hyperalgesie dar. In einem von Allodynie betroffenen Hautareal, wird ein eigentlich schmerzloser Stimulus als schmerzhaft empfunden (z.B. Berührung mit Pinsel).

Noziplastische Schmerzen: Nozizeptive/Inflammatorische Schmerzen und neuropathische Schmerzen sind letztlich mechanistisch definierte Entitäten. Der entscheidende Unterschied ist, dass im Rahmen nozi-



Abbildung: IISZ

Abb. 1: Für eine adäquate Schmerztherapie ist Erkennung von Schmerzmechanismen zentral. In diesem Zusammenhang kann der Einsatz apparativer/interventioneller diagnostischer Mittel oft sehr hilfreich sein.

zeptiver Schmerzzustände eine normale Funktion des somatosensorischen Systems besteht, während genau dieses bei neuropathischen Schmerzzuständen geschädigt ist. Viele Patienten mit chronischen Schmerzen lassen sich keiner dieser Entitäten zweifelsfrei zuordnen [7]. Bei diesen Patienten kann weder eine Aktivierung von Nozizeptoren noch eine Läsion des somatosensorischen Systems angenommen werden. In solchen Fällen liegt eine noziplastische Schmerzproblematik vor. Eine grosse Gruppe von Patienten ist davon betroffen: Unspezifische Rückenschmerzen, unspezifische Schmerzen in peripheren Gelenken, Fibromyalgie, Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) Typ 1.

Überlagerung von Schmerzmechanismen/«Mixed Pain»: Sehr häufig kann bei Patienten mit chronischen Schmerzen eine Überlagerung der oben erwähnten Schmerzmechanismen festgestellt/angenommen werden. Bei «Mixed Pain» sind häufig sämtliche der oben beschriebenen Mechanismen an der Entstehung, respektive Modulierung des Schmerzsignales beteiligt. In

TAKE-HOME-MESSAGES

- Vor Beginn einer pharmakologischen Schmerztherapie im Allgemeinen und einer Behandlung mit Opioiden im Speziellen, muss der zugrunde liegende Schmerzmechanismus eingegrenzt werden.
- Opiode sind für die Behandlung schwerer akuter und tumorbedingter Schmerzen oft Mittel der Wahl.
- Eine Langzeittherapie von nicht-tumorbedingten chronischen Schmerzen soll im Gegensatz dazu nur im Ausnahmefall erfolgen und, wenn immer möglich, mit nicht-medikamentösen Massnahmen kombiniert werden.
- Eine Langzeittherapie mit Opioiden muss sich an messbaren Zielen orientieren. Werden diese Ziele nicht erreicht, soll die Opioid-Behandlung sistiert werden.
- Im Rahmen einer Langzeittherapie mit Opioiden entwickelt sich immer eine körperliche Abhängigkeit, die teilweise von einer psychischen Komponente, im Sinne einer Sucht, begleitet wird.



Abbildung: IISZ

Abb. 2: Ist unklar, ob eine Langzeittherapie mit einem Opioid indiziert ist oder nicht, kann der i.v.-Opioid-Test als Wegweiser dienen.

der Regel steht der eine oder andere Schmerzmechanismus im Vordergrund.

Opioide spielen eine wichtige Rolle in der Behandlung nozizeptiver Schmerzen, können aber auch bei neuropathischen Schmerzen zu einer guten Schmerzkontrolle beitragen. Im Falle noziplastisch bedingter Schmerzzustände ist der therapeutische Wert von Opioiden meist nicht vorhanden.

Die 4 Säulen der Analgesie

Zur Erreichung einer möglichst zufriedenstellenden analgetischen Behandlung, ist das Erkennen der oben vorgestellten Schmerz- und Sensibilisierungsmechanismen zentral. Unabhängig von der therapeutischen Modalität beruht eine zielgerichtete Therapie von Schmerzzuständen, bzw. das Erreichen einer «Analgesie» demzufolge auf den folgenden vier Säulen: «Antinozizeption», «Antiinflammation», «Antihyperalgesie» und «Antineuropathie» [8].

Im Rahmen einer pharmakologischen analgetischen Therapie ist es also entscheidend, Medikamente einer oder mehrerer Stoffklassen einzusetzen, die möglichst das gesamte Spektrum der diagnostizierten Schmerzmechanismen abdecken können.

Empfohlene Massnahmen vor Beginn einer Schmerztherapie mit einem Opioid

Ob ein Behandlungsversuch mit einem Opioid-Analgetikum sinnvoll ist oder nicht, bedarf einer sorgfältigen gemeinsamen Abwägung zwischen Arzt und Patient. Ob schwach- oder starkwirksame Opioide eingesetzt werden sollen, spielt eine untergeordnete Rolle. Folgende Punkte sollten speziell berücksichtigt werden [9]:

- Die der Schmerzproblematik zugrunde liegenden Entstehungsmechanismen müssen gezielt gesucht und identifiziert werden.
- Es ist empfehlenswert, eine genauere psychosoziale Anamnese und ein Screening auf das Vorliegen psychisch bedingter Einflüsse auf die Schmerzproblematik durchzuführen.
- Chronische nicht-krebsbedingte Schmerzen sollten nach Möglichkeit niemals ausschliesslich mit Opioiden behandelt werden. Wissenschaftliche Daten

weisen darauf hin, dass Opioide zur Therapie chronischer nicht-krebsbedingter Schmerzen nicht wirksamer sind als andere Analgetika.

- Bevor eine Schmerztherapie mit Opioiden überlegt wird, sollten daher verschiedene andere therapeutische Massnahmen bereits ergriffen oder zumindest probiert worden sein (physikalisch, physiotherapeutisch, medikamentös, interventionell, psychologisch).
- Zusammen mit dem Patienten sollen sinnvolle und erreichbare Therapieziele erarbeitet werden. Im Fokus sollten dabei Ziele wie eine Schmerzreduktion um mindestens 30%, die Arbeitswiederaufnahme oder auch die Erledigung alltäglicher Aufgaben, z.B. im Haushalt, stehen.
- Patienten sollten detailliert auf die möglichen Gefahren hingewiesen werden, die im Rahmen einer Langzeittherapie mit Opioiden auftreten können. Nebst den bekannten Nebenwirkungen wie Obstipation, Mundtrockenheit, Nausea, Unwohlsein, Verwirrheitszuständen, Stürze soll auch auf eine potenziell lebensgefährliche Atemdepression als Folge von Fehl-/Überdosierungen hingewiesen werden.
- Die Patienten müssen darüber informiert werden, dass es durch eine Therapie mit einem Opioid in der Regel zu einer körperlichen Abhängigkeit kommt.
- Während der ersten 1–2 Wochen einer Therapie, in der Einstellungsphase, bei einer Dosiserhöhung oder beim Wechsel auf ein anderes Opioid muss auf das Autofahren bzw. das Bedienen von Maschinen verzichtet werden. Während dieser Zeit sind Nebenwirkungen häufig, welche die Reaktionsfähigkeit einschränken.

Wann kann eine Langzeittherapie >120 Tage mit Opioiden in Erwägung gezogen werden?

Es gilt der Grundsatz, dass Opioide zur Langzeittherapie (>120 Tage) eines chronischen Schmerzzustandes nur eingesetzt werden sollen, falls der betroffene Patient während einer 4- bis 12-wöchigen probatorischen Therapie eine für ihn bedeutsame Schmerzreduktion und/oder Verbesserung seines Allgemeinzustandes verzeichnen konnte. Zusätzlich sollten national und international geltende Richtlinien in die Überlegungen rund um eine Indikationsstellung mit einbezogen werden. Eine empfehlenswerte Ressource stellt z.B. die Richtlinie zur «Langzeitanwendung von Opioiden bei chronischen nicht tumorbedingten Schmerzen (LONTS)» [9] der Deutschen Schmerzgesellschaft dar. Aktuell ist eine Langzeittherapie mit einem Opioid nur beim Vorliegen einer schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie empfohlen. Im Gegensatz dazu wird im Falle verschiedener anderer chronischer Schmerzleiden sogar konkret von einer Langzeittherapie mit Opioiden abgeraten (siehe auch **Tabelle 1**).

Im Zweifelsfall: Der i.v. Opioid-Test als Wegweiser

Falls Unsicherheit darüber besteht, ob eine Schmerztherapie mit Opioiden länger als 12 Wochen weitergeführt werden soll, kann ein ambulant durchgeführter intravenöser (i.v.) Opioid-Test hilfreich sein [10]

Tab. 1 Die «Opioid-Ampel»: Empfehlungen für oder gegen eine Langzeittherapie mit Opioiden bezüglich ausgewählter Schmerzerkrankungen

	Langzeittherapie mit Opioiden NICHT empfohlen
	<ul style="list-style-type: none"> – Primäre Kopfschmerzerkrankungen, z.B. Migräne, Spannungskopfschmerz – Funktionelle Störungen, z.B. Fibromyalgie, Reizdarm- und Reizblasensyndrom – Schmerzen bei chronischer Pankreatitis – Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen – Schmerzen als Leitsymptom psychischer Störungen
	Individuelle Therapieversuche mit Opioiden möglich
	<ul style="list-style-type: none"> – Postzoster-Neuralgie – Phantomschmerz – Nervenwurzelschmerz/Radikulopathie – Rheumatoide Arthritis – Schmerzen nach Nervenverletzung – Arthrose – Chronische Rückenschmerzen – Postop. Schmerzen (Hernien, Thorax) – Ischämischer Schmerz/PAVK – Osteoporotische Frakturen
	Mögliche Indikationen zur Langzeittherapie mit Opioiden
	<ul style="list-style-type: none"> – Schmerzhafte diabetische Polyneuropathie

Quelle: IISZ

(Abb. 2). Solche Tests werden in der Schweiz durch verschiedene schmerzmedizinische Zentren angeboten. Durch die protokollierte i.v. Gabe eines ultrakurz wirksamen Opioids ist es meist möglich herauszufinden, ob ein Schmerzleiden wirkungsvoll durch ein Opioid behandelt werden kann oder nicht.

Kurzwirksame vs. langwirksame Opioidpräparate

Zur Behandlung chronischer Schmerzen sollen möglichst Präparate mit retardierter Galenik bzw. langer Wirkdauer eingesetzt werden. Die Einnahme sollte nach einem fixen Schema erfolgen. Erfahrungen zeigen, dass so eine bessere Schmerzkontrolle und eine bessere Therapieadhärenz erreicht werden kann. Ausserdem kann durch dieses Vorgehen das Risiko für Komplikationen verringert werden.

Kurzwirksame und ultra-kurz wirksame Opioide sollen im Rahmen der Behandlung nicht-tumorbedingter chronischer Schmerzen nur in Ausnahmefällen zum Einsatz kommen. Sie sind auch als Bedarfsmedikation nicht zu empfehlen. Klinische Erfahrungen zeigen, dass kurzwirksame Opioide rasch auch zu einer psychischen Abhängigkeit führen können. Die Folge ist leider oft auch eine missbräuchliche Verwendung.

Outcomes einer Langzeittherapie mit Opioiden

Die aktuell zur Verfügung stehende wissenschaftliche Evidenz zur Beurteilung der Effektivität einer Opioidtherapie >120 Tage bezüglich nicht-tumorbedingter chronischer Schmerzen ist ungenügend. Dies impliziert automatisch unsichere Erfolgsaussichten [11].

Im Rahmen einer chronischen Anwendung von Opioiden kommt es nicht selten zu einer Wirkungsabnahme der eingesetzten Opioidmedikation. Es gibt verschiedene Differenzialdiagnosen, die diese Entwicklung erklären können. Auch im Falle von nicht-tumorbedingten chronischen Schmerzen kann es zu einer Krankheitsprogression kommen, die zu einer Verstärkung der Schmerzproblematik führt. Oft kommt es

im Rahmen chronischer Opioidbehandlungen aber zu Toleranzentwicklung mit konsekutiver Minderung der analgetischen Wirkung des eingesetzten Opioids. Als Ursache wird eine Migration von Opioidrezeptoren von der Zelloberfläche in das Zellinnere vermutet, sodass sie nicht mehr für die analgetische Wirkung zur Verfügung stehen. Ein weiteres Phänomen, das im Zusammenhang mit einer Schmerzzunahme unter einer laufenden Therapie mit Opioiden eintreten kann, ist die opioidinduzierte Hyperalgesie. Die diskutierten Entstehungsmechanismen einer opioidinduzierten Hyperalgesie sind vielschichtig und reichen von einer Down-Regulation der Opioidrezeptoren über eine mögliche zentrale Sensibilisierung bis hin zu einer synaptischen Langzeitpotenzierung.

Unerwünschte Effekte bei Langzeitanwendung

Die Langzeitanwendung von Opioiden kann folgende unerwünschten Effekte zur Folge haben:

- Verlust des sexuellen Verlangens
- Impotenz
- Zyklusstörungen der Frau
- Erhöhte Gesamtsterblichkeit
- Passivität/Antriebslosigkeit
- Merkfähigkeitsstörungen
- Erhöhte Sturzgefahr

Wann soll eine Langzeittherapie mit Opioiden beendet werden?

Eine Langzeittherapie mit einem Opioid sollte periodisch reevaluiert werden. Ist unklar, ob die Therapie mit einem Opioid eine Schmerzlinderung bewirkt, sollte auf eine Beendigung dieser Therapie hingearbeitet werden. Es wird empfohlen, eine Therapie mit einem Opioid schrittweise zu beenden, wenn:

- In der Einstellungsphase (4 bis 12 Wochen) die individuell festgelegten Therapieziele nicht erreicht werden konnten und/oder bedeutsame Nebenwirkungen aufgetreten sind.

- Im Laufe der Behandlung ein Wirkungsverlust des eingesetzten Opioids festgestellt werden muss und dieser durch eine moderate Anpassung der Dosis bzw. dem Wechsel auf ein anderes Opioid nicht weiter verhindert werden kann.
- Während der Behandlung Hinweise für einen Fehlgebrauch auftreten (selbstständige Dosiserhöhungen, Verordnung durch mehrere Ärzte).

Schlussfolgerung

Opioide stellen eine der wichtigsten Stoffklasse zur Behandlung von starken Schmerzen dar. Sie werden nie als Erstlinienoption eingesetzt und sollen immer von nicht-medikamentösen Massnahmen begleitet werden. Eine Langzeittherapie wird nur bei Therapierespondern durchgeführt, wobei der Effekt durch Definieren und Überwachen von Therapiezielen regelmässig evaluiert werden muss. Eine nicht-funktionierende Therapie mit Opioiden muss rechtzeitig beendet werden.

Literatur:

1. Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F: Central modulation of pain. *J Clin Invest* 2010; 120: 3779–3787.
2. Schweizerische Gesundheitsbefragung 2017, Gesundheit und Geschlecht, Bundesamt für Statistik, BFS-Nummer 213–1718. 2020.
3. Wertli MM, Steurer J: In Process Citation. *Praxis* 2015; 104(11): 541–542.
4. Breivik H, Stubhaug A: Burden of disease is often aggravated by opioid treatment of chronic pain patients: Etiology and prevention. *PAIN* 2014; 155(12): 2441–2443.
5. Wertli M, Held U, Signorell A, et al.: Analyse der Entwicklung der Verschreibungspraxis von Schmerz- und Schlafmedikamenten zwischen 2013 und 2018 in der Schweiz. Universitätsspital Bern 2020.
6. Jensen T, Baron R, et al.: A new definition of neuropathic pain. *Pain* 2011; 152: 2204–2205.
7. Trouvin AP, Perrot S.: New concepts of pain. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2019; 33(3).
8. Maurer K: Praktikable Stufentherapie für den Hausarzt. *Der informierte Arzt* 2017.
9. Langzeitanwendung von Opioiden bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen (LONTS), 2. Aktualisierung 2020; AWMF-Leitlinien-Register Nr. 145/003.
10. Gustorff B: Intravenous opioid testing in patients with chronic non-cancer pain. *Eur J Pain* 2005; 9(2): 123–125.
11. Chou R, Turner JA, et al.: The Effectiveness and Risks of Long-Term Opioid Therapy for Chronic Pain: A Systematic Review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Ann Int Med* 2015; doi: 10.7326/M14-2559.