

# Die Qual der Wahl bei der Therapie mit stark wirksamen Opioiden

Teil 1 von 2<sup>1</sup>

Steffen Eychmüller

Referat am Aroser Fortbildungskurs 2004

Der Opioid-Markt der Möglichkeiten birgt neben Chancen auch viele Gefahren, dazu kommen teilweise übertriebene Erwartungen der Patienten an den auch von den Medien propagierten Effekt der neuen «Wunder-Schmerzmittel».

Bei allen Diskussionen um die beste Opioid-Therapie ist immer zu bedenken, welchen Stellenwert eine auch noch so optimierte Opioid-Therapie in einem Gesamtkonzept bei der Schmerztherapie überhaupt haben kann bzw. welchen Beitrag sie leisten kann. Dies bedeutet, dass der «Erfolg» einer Opioid-Therapie ganz wesentlich davon bestimmt wird, was vorgängig gemeinsam mit den Betroffenen als realistischere «erwartbar» vereinbart wurde. Erfolg oder Nichterfolg hängt also vor allem von den (meist übergrossen) Erwartungen an das Medikament ab.

Dieser erste Beitrag versucht, einen Aspekt herauszustellen, der gleichermassen «en vogue» wie auch schwierig ist: den Wechsel von Opioiden bei Unverträglichkeit bzw. ungünstigem Wirkungs-Nebenwirkungs-Verhältnis. Bei diesem Aspekt werden einerseits aktuelle Reviews vorgestellt, andererseits wird er aber auch durch die sehr persönliche Sichtweise des Autors im Hinblick auf die Bedeutung in der täglichen Praxis beleuchtet.

In einem zweiten Beitrag werden die Opioiden im einzelnen diskutiert werden. Dieser wird praktische Tips zum Einsatz der verschiedenen Opioiden enthalten, wiederum jeweils unter Nutzung der derzeit zur Verfügung stehenden Literatur in Kombination mit den subjektiven Erfahrungen des Autors.

*Les possibilités offertes par le marché des opioïdes recèlent des chances mais aussi de nombreux dangers, auxquels s'ajoutent les attentes parfois exagérées des patients sur les effets des nouveaux «médicaments miracles contre la douleur» que vantent les médias.*

*Dans toute discussion sur les opioïdes, aussi performant le traitement soit-il, il faut toujours songer quelle position celui-ci prend, resp. quelle contribution il ajoute, dans un traitement global contre la douleur. Cela signifie que le «succès» d'un traitement aux opioïdes dépend pour l'essentiel de ce qui avait été convenu auparavant avec les concernés, de quelle expectative «réaliste» il est la réponse. Le succès ou l'insuccès est donc surtout lié à l'attente (souvent excessive) placée dans un médicament.*

*Ce premier article tente de dégager un aspect qui, s'il est «en vogue», est aussi fort difficile: le changement des opioïdes quand ils ne sont pas bien supportés, resp. en cas d'effets secondaires dissuasifs. Cet aspect est illustré par un compte rendu de publications actuelles mais est aussi éclairé par le point de vue très personnel de l'auteur dans la perspective de la pratique quotidienne au cabinet médical.*

*Un second article<sup>2</sup> décrira chacun des opioïdes et donnera des indications utiles pour leur usage, en tenant compte à nouveau des publications récentes et des expériences personnelles de l'auteur.*

## Neues in der Schmerzbehandlung – schön, aber ...

Der schweizerische Arzneimittelmarkt hat in den letzten Jahren eine Vielzahl an Neuregistrierungen von neuen Darreichungsformen der Opioiden verzeichnen können. Neu sind die zugrundeliegenden

Wirkstoffe nicht, neu ist allerdings sicherlich der Druck der Patienten, «das allerneueste Schmerz-Pflaster, von dem ich gerade gelesen habe» nun doch

<sup>1</sup> Der 2. Teil wird in PrimaryCare Heft 27-28/2004 folgen.

<sup>2</sup> Le second article paraîtra dans le numéro 27-28/2004 de PrimaryCare.

endlich einzusetzen. Wie bei vielen anderen Medikamenten erfolgt die Produktion neuer Medikamente viel schneller, als die Verschreibenden Sicherheit im Umgang mit den neuen Medikamenten gewinnen können. Unmut und Freude über die nie dagewesene Vielfalt an Opioiden dürften sich damit die Waage halten.

Auch das Thema «psychosoziale Faktoren bei Schmerzen» füllt viele Seiten in Zeitschriften. Das ist einerseits sehr erfreulich, zeigt es doch die deutlich gestiegene Anerkennung der multifaktoriellen Genese des Schmerzes. *Diagnostisch* ist dies dann auch häufig gar nicht so problematisch – wir erheben neben den körperlichen auch psychologische, soziale, ja auch spirituelle Belastungsfaktoren. Doch *therapeutisch* stellt uns dieses Thema trotzdem vor ganz erhebliche Probleme. Was kann medikamentös behandelt werden, inwiefern fügen wir mehr Schaden als Nutzen zu (beispielsweise Verstärkung der Obstipation bei Parallelanwendung von Opioiden und Antidepressiva), welche Massnahmen seitens Physio- oder Psychotherapie helfen, wie lange, wie dosiert?

**Der Wechsel von und zwischen Opioiden: Mode oder eine Hilfe?**

Es ist schnell berichtet: Eine wissenschaftliche Evidenz zu diesem Thema fehlt weitgehend. Lediglich mehrere Fallberichte und retrospektive Studien empfehlen dieses Vorgehen.

Ein Wechsel macht aus pharmakologischer Sicht Sinn, da beispielsweise verschiedene Rezeptoren für die Wirkung der verschiedenen Opioide zuständig sind (vgl. Abbildung 1). Wenn also ein Rezeptor «ausgereizt» ist, könnte der Wechsel auf einen anderen die Wirkung wieder gewährleisten – in der Theorie. Die meisten derzeit verfügbaren Opioide (Morphin, Hydromorphon, Fentanyl, Oxycodon, Buprenorphin) interferieren mit dem sogenannten Mü-Rezeptor ( $\mu$ ), der einerseits für die Analgesie, aber leider auch für die häufigsten Nebenwirkungen verantwortlich ist. Günstiger für das Wirkungs-Nebenwirkungs-Profil wären Opioide, die vornehmlich an den Kappa( $\kappa$ )- oder den Delta( $\delta$ )-Rezeptor binden, aber diese stehen leider (noch) nicht zur Verfügung.

Eine andere Gruppe von Rezeptoren, die bei der Analgesie mit Opioiden eine Rolle spielen, sind die NMDA-Rezeptoren (N-Methyl-DiAspartat). Medikamente, die hier interferieren, sind vor allem Methadon und Ketamin. Es ist anzunehmen, dass sich in den kommenden Jahren das Wissen über die Untergruppen der Rezeptoren und deren Kooperationen bzw. Wechselwirkungen weiter verfeinern wird.

**Bedeutung für die Praxis**

Schmerzen, die am besten über den Mü-Rezeptor, also mit den meisten gängigen Opioiden, behandelt werden können, zeigen meist die Charakteristika sogenannter *nozizeptiver* Schmerzen: Sensationen von Druck, Reissen, Bohren usw.

Schmerzen, bei denen man auch an eine Behandlung via NMDA-Rezeptor denken sollte, werden oft als *neuropathisch* beschrieben: einschliessend, brennend usw. Hier finden sich oft die Symptome von Hyperalgesie (kleiner Schmerzreiz, grosse Antwort) und Allodynie (bspw. Temperatur-Reiz, als Schmerz empfunden) als Hinweise.

**Abbildung 1.**

Grobübersicht über die Opioid-Rezeptoren: Hauptwirkort.

$\mu$	kappa	delta	NMDA
Morphin			
Hydromorphon ( <i>Opidol</i> )			
Oxycodon ( <i>Oxycontin</i> )			
Fentanyl ( <i>Durogesic</i> )			
Buprenorphin ( <i>Transtec</i> )			Methadon
			Ketamin
<i>nozizeptiv</i>			<i>neuropathisch</i>

**Gründe für den Opioid-Wechsel**

Die häufigsten Gründe für den Opioid-Wechsel sind in der Literatur:

- ungenügende Analgesie trotz korrekter Dosierung und Applikation;
- intolerable Nebenwirkungen;
- die Kombination von Punkt 1 und 2;
- eher selten: die Applikationsform (beispielsweise «Pflaster» versus oral).

In der Praxis finden sich bei genauerer Analyse häufig auch eventuell vermeidbare Gründe für eine «Rotation»:

- das zu schnelle Steigern der Dosis (welchen Opioids auch immer, besonders häufig bei Fentanyl, da vergleichsweise sehr hohe Startdosis als «kleinstes» Pflaster);
- die ungenügende Information des Patienten über Nebenwirkungen – obligatorische (Obstipation für immer), vorübergehende (Nausea 3–4 Tage) und meist vermeidbare (Verwirrung, Myoklonien als Intoxikationszeichen).

## Wann welches Opioid?

Die Auflistung, die im zweiten Teil folgen wird, erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit, insbesondere bezüglich der in der Schweiz erhältlichen Originalpräparate. Die Empfehlungen für die Praxis ergeben sich aus der eigenen subjektiven Erfahrung und Bewertung. Dies ist kein Review-Artikel!

### Wichtig für die Praxis

Wird auf ein anderes Opioid gewechselt, sollte die errechnete Tagesdosis (sog. Äquivalenzdosis) des neuen Opioids um 30% reduziert werden, da eine deutlich verbesserte Wirksamkeit möglich bzw. das Ziel ist.

Allgemeine Berechnung der Reservedosis: Tagesdosis des Opioids durch 6–10 (16 bzw. 10%) ergibt die Dosis des kurzwirksamen Opioids, die bei Durchbruchschmerzen bis stündlich (ausser bei Methadon) eingenommen werden kann. Alle Reservedosen müssen vom Patienten schriftlich dokumentiert werden (Schmerzprotokoll).

## Spezielle Aspekte beim Einsatz von Opioiden

Opiode können bestehende Schmerzen verstärken: Aus vielen Berichten kann man ableiten, dass insbesondere bei zu schneller Steigerung des Opioids eine sogenannte *iatrogene Hyperalgesie* eintritt. Parallel zur Dosissteigerung kommt es zu einer Zunahme der Schmerzen. Pathophysiologisch wird dieses Phänomen dadurch erklärt, dass höhere Dosen von Opioiden im ZNS die Schmerzempfindung durch verschiedene Mechanismen eher stimulieren als inhibieren.

Therapeutisch bedarf diese Situation dann einer Reduktion des Opioids (bis 30% der Tagesdosis pro Tag) oder eines Opioid-Wechsels; begleitend kann sich die Gabe von Benzodiazepinen als sinnvoll erweisen.

## Opiode sind Teil einer multifaktoriellen Schmerzbehandlung

«Jetzt nehme ich schon die stärksten Schmerzmittel, und immer noch geht es nicht besser – bin ich schuld? Gibt es keine Hilfe für mich?»

Schmerz als subjektive Empfindung (und nirgendwo sichtbar, auch nicht auf dem noch so perfekten MRI) stellt das Endergebnis eines komplexen Verarbeitungsmechanismus dar. Daran sind beteiligt:

- das sensorische System (was ich spüre);

- das motorische System (wie ich muskulär reagiere);
- das autonome System (das Schwitzen, Atmen usw.);
- das affektive System (was ich fühle);
- das kognitive System (woran mich das erinnert).

Es ist klar, dass Opiode keinesfalls auf all diesen Ebenen eine positive Wirkung haben (sie können bei der Morphinangst z.B. auf der affektiven und kognitiven Ebene auch sehr negativ «wirken»). Medikamente wie Opiode oder auch NSAR können beispielsweise den bewegungsabhängigen Schmerz bei Knochenmetastasen positiv beeinflussen. Den «Schmerz» über den Verlust der geliebten Gartentätigkeit kann das NSAR aber weniger lindern. Da hilft vielleicht Sprechen oder Träumen oder der Wechsel vom Gartenarbeiter zum Garten-Supervisor: Andere sollen die Arbeit machen, unter eigener Anleitung.

### Wichtig für die Praxis

Der Erfolg jeder Opioid-Therapie wird also sehr davon abhängen, welche Erwartung an das Medikament gestellt wird. Am häufigsten sind «Therapieversager» bedingt durch völlig unrealistische Erwartungen, was das Medikament leisten kann.

Insbesondere bei *chronifizierten Schmerzen* ist die Evidenz für eine Wirkung der Opiode gering. Die meisten derartigen Studien untersuchen die Opioid-Wirkung nur während 4–8 Wochen – ein Zeitraum, der den Langzeitgebrauch kaum rechtfertigen wird. Ein Opioid-Versuch mit genauer Dokumentation der Zielkriterien, Registrieren der Nebenwirkungen und einer regelmässigen Evaluation mit demselben verschreibenden Arzt schafft für beide Seiten Sicherheit.

So ist es wohl die Aufgabe der Behandelnden, sich nicht hinter dem ganzen Arsenal bzw. dem Markt der Möglichkeiten der Opiode zu verschansen, eine sehr differenzierte Pharmakotherapie zu machen und zu «rotieren», sondern ganz früh gemeinsam mit dem Betroffenen (und seinen Nächsten) eine Art «*detectivische Allianz*» zu bilden, um die möglichen positiven und negativen Faktoren, die beim Symptom Schmerz mitwirken, zu entdecken. Dann können wir viel differenzierter formulieren, von welcher Massnahme welcher Anteil an Linderung zu erwarten ist. Das Opioid «wirkt» dann plötzlich gut, weil es insbesondere den Ruheschmerz in der Nacht bessert, es wirkt aber nicht auf die Anspannung am Tag, wenn die Hausarbeit nicht mehr wie gewohnt in kurzer Zeit zu erledigen ist. In einem *multifaktoriellen Programm* haben dann auch gute Erfahrungen mit der Komplementärmedizin (inkl. Akupunktur),

psychologische, physiotherapeutische und soziale Aktivitäten und «Entspannungen» einen ganz natürlichen Platz.

Ganz wesentlich ist dabei, dass nicht nur von professioneller Seite etwas mit dem Betroffenen «gemacht» wird (Passivität, Opferrolle), sondern dass er selbst aktiv eigene Aufgaben übernimmt; und seien es noch so kleine.

Und das Hauptaugenmerk unsererseits liegt immer darauf, dass es unabhängig von der gewählten Intervention zu möglichst geringer Toxizität kommt.

*Fortsetzung folgt in der nächsten Nummer von PrimaryCare*

---

Dr. med. Steffen Eychmüller  
Leiter Palliativmedizin  
Department Innere Medizin  
Kantonsspital  
CH-9007 St. Gallen  
steffen.eychmueller@kssg.ch