

21. Juli 2011

**Empfehlungen zur symptomatischen Therapie mit Opioid-Analgetika  
bei rheumatischen Schmerzen**

Wolfgang Bolten, Susanne Reiter

und die Kommission Pharmakotherapie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie

## Schlüsselwörter

Opioid-Analgetika; Osteoarthritis; rheumatoide Arthritis; rheumatischer Schmerz; Tramadol; Codein; Hydromorphon; Oxycodon; Fentanyl; Morphinsulphate

## Abstrakt

Die Behandlung chronischer muskuloskelettaler Schmerzen ist oftmals schwierig. Deswegen werden bei chronischen muskuloskelettalen Beschwerden zunehmend häufiger und trotz geringer oder fehlender Evidenz für ihre schmerzlindernde und funktionsverbessernde Wirkung Opioide eingesetzt. Deren Nebenwirkungen sind jedoch häufig und können schwerwiegend sein. Die opioidinduzierte Hyperalgesie kann zur Dosiserhöhung und Schmerzverstärkung und Erhöhung des Nebenwirkungsrisikos führen. Die Langzeitbehandlung rheumatischer Schmerzen mit Opioiden sollte mit Zurückhaltung erfolgen.

**\*Diese Empfehlung basiert auf den individuellen Expertenmeinungen der Mitglieder der Kommission Pharmakotherapie der DGRh und gibt nicht notwendigerweise die offizielle Meinung der Institutionen wider, denen die Mitglieder angehören.**

## Einführung

Chronische Schmerzkrankheiten des Bewegungssystems sind häufig. Durch ihre Behandlung soll die Lebensqualität verbessert und die physischen Funktionen des Bewegungssystems sollen erhalten oder wiedererlangt werden. Die Behandlung chronischer muskuloskelettaler Schmerzen ist oftmals schwierig. Deswegen werden zunehmend häufiger und oftmals unkritisch Opioide eingesetzt.

## Pharmakologische Behandlung rheumatischer Schmerzen

Die Pathogenese rheumatischer Schmerzen kann durch entzündliche ebenso wie nicht entzündliche Prozesse geprägt sein. Der Einfluss zentraler Sensibilisierungsprozesse kann zum chronisch rheumatischen Schmerz beitragen. Je nach Dominanz des zugrunde liegenden Prozesses können entweder antiphlogistisch aktive oder primär analgetisch wirksame Substanzen in der symptomatischen Behandlung indiziert sein.

Eine medikamentöse "Basistherapie" als krankheitsmodifizierende, sekundär prophylaktisch wirksame Behandlung steht bisher bei vielen muskuloskelettalen Schmerzzuständen nicht zur Verfügung. „Periphere“ Analgetika und nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) werden individuell unterschiedlich erfolgreich verwendet. Trotz des nur spärlich vorhandenen Datenmaterials zur symptomatischen Therapie rheumatischer Schmerzen werden Opioide zur Verbesserung der pharmakologischen Schmerztherapie eingesetzt. Behandlungsempfehlungen und Leitlinien [1-6] orientieren sich meist am WHO-Schmerz-Therapie-Schema [7], das für onkologische Patienten entwickelt wurde.

## Schmerztherapie nach dem WHO-Schema

Nicht-Opioid-Analgetika (NOA) wie Paracetamol und nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) werden neben Co-Analgetika (Antidepressiva, Antikonvulsiva) als „Basistherapie“ im WHO-Schema der Tumorschmerzbehandlung empfohlen [7,8]. Bei starken Schmerzen werden zusätzlich schwache Opiode (Codein, Tramadol, Tilidin) und bei unzureichender Wirksamkeit anstelle der schwachen die starken Opiode (Morphine, Methadon, Hydromorphon, Oxycodon, Levorphanol, Pethidin, Fentanyl oder Buprenorphin) zusätzlich zu den NOA eingesetzt. Das Schema fand in den 90iger Jahren ohne wesentliche wissenschaftliche Prüfung Einzug in die allgemeine Schmerztherapie. Es gilt als bewährt und dient der Orientierung bei der nicht-Tumor-Schmerztherapie [7].

## Pharmakologische Wirkungen von Opioid-Analgetika

Opiode sind chemisch heterogene Substanzen, die an unterschiedliche Opioidrezeptoren im ZNS und in peripheren Organen binden. Das erklärt ihre analgetischen, aber auch ihre unterschiedlichen Organsysteme betreffenden unerwünschten Wirkungen. Immunsupprimierende Eigenschaften von Opioiden wurden im Tierversuch [9] und in Humanstudien gefunden. Die klinische Relevanz konnte bislang nicht geklärt werden [10].

Missbrauch hat die gesamte Gruppe der Opiode über lange Zeit in Misskredit gebracht. Untersuchungen zu Wirkmechanismen und Wirkungen wurden zuerst mit (ehemals) Opioid-Abhängigen durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen und die Daten aus dem Einsatz der Opiode in der Palliativmedizin dürfen nicht unkritisch auf andere Patientenkollektive übertragen werden. Der Opioid-Einsatz in der Akutschmerzbehandlung, der Behandlung von Schmerzen bei fortgeschrittenen tumorassoziierten und bei akut lebensbedrohlichen Erkrankungen ist unumstritten.

Das aus der Anwendung bei Schwerkranken bekannte Nebenwirkungsspektrum begrenzt den Einsatz der Opioid-Analgetika. Als wichtigste unerwünschte Wirkungen werden sedierende oder atemdepressive Eigenschaften, Schwindel (20%), Schläfrigkeit (18%), Wahrnehmungsstörungen, Übelkeit (30%), Erbrechen (13%), Appetitlosigkeit, Juckreiz, Harnverhalten, orthostatische Störungen, Obstipation (23%) oder die Entwicklung eines Ileus befürchtet [11]. Aus zentral sedierenden Eigenschaften und orthostatischen Störungen resultieren erhöhtes Sturzrisiko und Einschränkung der Fahrtüchtigkeit. Schon nach einem Monat Anwendung kann sich durch pharmakologische Toleranzentwicklung und Opioid induzierte Hyperalgesie oder durch die vom Krankheitsverlauf bestimmte Schmerzverstärkung mit konsekutiver Dosissteigerung das Nebenwirkungspotenzial erhöhen [12]. Bei Langzeittherapie muss dosisabhängig mit einer Erhöhung der Schmerzempfindlichkeit mit Neuropathie ähnlichen Phänomenen gerechnet werden. Opiode induzieren Hypogonadismus mit Libidoverlust, Infertilität, Müdigkeit, Depression, Angststörung, Verlust der Muskelmasse und der Muskelkraft, Osteoporose sowie Kompressionsfrakturen bei Männern ebenso wie bei Frauen, Impotenz beim Mann, Menstruationsstörungen und Galactorrhö bei der Frau [13]. Wegen der komplexen Wirkmechanismen sind Maßnahmen gegen solche Nebenwirkungen oft ohne den erwünschten Erfolg [14]. Bei vielen Patienten verstärken sich unter der Langzeittherapie psychische Effekte, typisch für Medikamente mit erheblichem Missbrauchspotential, die sich, ohne dass eine Missbrauchsneigung zu erkennen wäre, als Schwierigkeit manifestieren, die verordneten Opiode wieder abzusetzen. Diese Patienten setzen die Behandlung fort, obwohl sie dadurch keine Schmerzreduktion oder Funktionsverbesserung erfahren [15].

Eine akute Opioidintoxikation zeichnet sich durch die typische Trias Koma, Miosis und Atemdepression aus, die durch Beatmung und Gabe eines Opiatantagonisten (z.B. Naloxon) therapiert wird [16][43].

Nach Absetzen einer Therapie insbesondere mit starken Opioiden kann ein Entzugssyndrom auftreten. Opioide finden deshalb erst bei ausgeschöpften therapeutischen Alternativen ihre Indikation in der Schmerztherapie nicht-akuter rheumatischer Schmerzen.

### **Opioide in der Behandlung rheumatischer Schmerzen**

Schwache Opioide werden nach dem WHO-Schema in Kombination mit NOA eingesetzt. Ihr Nutzen ist begrenzt. Ceiling-Effekte bzw. Antagonisierungsphänomene machen die Dosiserhöhung bei unzureichendem Therapieerfolg oder die Kombination mit starken Opioiden sinnlos (siehe Tabelle). Starke Opioide weisen keinen ausgeprägten Ceiling-Effekt auf und ersetzen in der dritten WHO-Stufe die schwachen Opioide. Die wirksame Dosis wird ggf. über einen mehrtägigen Zeitraum titriert. Bei chronischen Schmerzpatienten reichen oft niedrige Dosen starker Opioide aus [17].

Opioide werden in regelmäßigen Intervallen zu festen Zeitpunkten verabreicht. Zusätzliche Einzelgaben können bei „Durchbruchschmerzen“ notwendig werden. Die perorale Applikation retardierter Präparate und transdermale Systeme werden wegen geringerer Schwankung der Plasmaspiegel der rektalen, der parenteralen oder der subkutanen Verabreichung vorgezogen. [18].

Höhere Dosen sollten wegen des nicht akzeptablen Nebenwirkungspotenzials nur bei ansonsten therapierefraktären Schmerzen mit entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen eingesetzt werden. In diesem Fall sollte prophylaktisch ein Antiemetikum komediziert und eine Obstipationsprophylaxe betrieben werden. Die Therapie sollte standardisiert durchgeführt werden. Dazu gehören die langfristige regelmäßige medizinische Kontrolle der Patienten unter Einschluss von relevanter Anamnese und körperlicher Untersuchung, die sorgfältige Dokumentation und die Führung eines Schmerztagebuchs durch den Patienten [19]

Bleibt der Therapieerfolg aus oder schwindet er, dann muss die Behandlung beendet und nach anderen Behandlungsverfahren gesucht werden. Nach einer Latenzzeit von wenigen Monaten kann ein erneuter Therapieversuch mit niedrigeren Dosen versucht werden [17].

### **Arthrose (Osteoarthrose, OA)**

Die OA ist eine der Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, zu denen mehrere klinische Studien mit unterschiedlichen Opioid-Analgetika durchgeführt wurden. Die EULAR guidelines und andere nationale und internationale Leitlinien empfehlen den Einsatz von Opioid-Analgetika, wenn NSAR oder Paracetamol keine zufrieden stellende Wirkung gezeigt haben. Es wird jedoch auf das erhöhte Risiko für unerwünschte Wirkungen insbesondere bei älteren Patienten sowie auf das mögliche Abhängigkeitspotential hingewiesen [2,20,21]. In einer Metaanalyse zeigten Opioide eine gute Schmerzbesserung bei OA-Patienten. Sie hatten jedoch nur einen geringen Einfluss auf die Funktion. Die mediane Dauer der beurteilten klinischen Studien betrug 4 Wochen (1,4 – 13 Wochen). Eine Kurzzeittherapie kann mit noch akzeptablem Nebenwirkungsrisiko durchgeführt werden. Die klinischen Daten zur Langzeit-Wirksamkeit und Verträglichkeit reichen zur Beurteilung nicht aus. Obwohl die beobachteten

Nebenwirkungen reversibel waren, führten sie sehr häufig zu Therapieabbrüchen (31% bei starken Opioiden und 19% bei schwachen Opioiden) [11]. Studien mit ausreichender Patientenzahl, die den Vergleich mit NSAR erlaubten, liegen nicht vor.

### **Ankylosierende Spondylitis**

Hinreichende Erfahrungen mit Opioid-Analgetika bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis (AS) liegen nicht vor [22]. Die ASAS/EULAR Leitlinien empfehlen, den Einsatz von Opioiden zur Schmerzkontrolle bei denjenigen Patienten in Erwägung zu ziehen, bei denen NSAR unwirksam oder kontraindiziert sind oder nicht toleriert werden [22,23].

### **Rheumatoide Arthritis**

Hinreichende Erfahrungen mit Opioid-Analgetika bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis (RA) liegen nicht vor. In einer Untersuchung bei RA Patienten berichteten zwei Drittel der Patienten über eine inadäquate Schmerzkontrolle [24]. Opioid-Analgetika besitzen keine Wirkung auf die Krankheitsaktivität, sollten daher auch keine adäquate Therapie mit DMARDs ersetzen oder verzögern [25]. Die EULAR hat bisher hierzu keine Stellungnahme formuliert [26].

### **Osteoporose-Schmerz**

Sowohl der chronische Rückenschmerz bei Osteoporose als auch der akute, sehr heftige Schmerz nach Wirbelkörperfraktur kann bei Versagen anderer Therapieoptionen den kurzzeitigen Einsatz von Opioiden notwendig machen [27]. Aufgrund ihrer zentral sedierenden Wirkung sind Opiate mit einer erhöhten Sturz- und Frakturrate verbunden. Sie reduzieren die Freisetzung verschiedener Hormone wie Prolaktin, FSH, LH, Testosteron und Östrogen und steigern dadurch das Osteoporoserisiko [13].

### **Chronische unspezifische Rückenschmerzen**

Zur symptomatischen Behandlung des chronischen unspezifischen Rückenschmerzes liegen mehrere klinische Studien mit unterschiedlichen Opioid-Analgetika vor [28]. Allerdings liefern die Studien zur Langzeitanwendung nicht genügend aussagefähige Daten, um daraus eine Empfehlung ableiten zu können. Im Vergleich zu Naproxen wurde bei kleiner Fallzahl kein Unterschied bezüglich der Wirksamkeit gefunden. Nebenwirkungen wurden unter Opioiden häufiger dokumentiert [28].

### **Fibromyalgie**

Schwache Opioide wie Tramadol könnten laut EULAR Empfehlungen therapeutisch versucht werden (29). Es liegt hierzu jedoch keine einzige doppelblinde randomisierte klinische Studie vor, die ein übliches Kollektiv an Fibromyalgie-Patienten mit einem Opioid-Analgetikum als Monotherapie untersucht. Aufgrund der bekannten Risiken (Abhängigkeit, Missbrauch), der typischen Symptome nach Absetzen der Therapie sowie der fehlenden klinischen Studien

insbesondere zur Langzeitanwendung, kann eine Therapie mit schwachen Opioid-Analgetika bei Fibromyalgie nicht empfohlen werden. Starke Opioide werden von der EULAR nicht empfohlen.

## Wirkstoffe (Auswahl, Details zu Eigenschaften und Dosierung (siehe auch Tabelle))

### Schwache Opioide

Schwache Opioid-Analgetika unterliegen nicht der Betäubungsmittelverordnung. Bei chronischen Schmerzen sollten nur retardierte Präparate eingesetzt werden. Opioidanalgetika sollten generell nur bei sehr starken Schmerzen, die nicht durch andere Analgetika ausreichend therapiert werden können, zur Anwendung kommen. Die meisten klinischen Studien mit schwachen Opioid-Analgetika liegen zu Tramadol vor.

Tramadol wird häufig von Übelkeit und Erbrechen begleitet. Dosiserhöhungen über die empfohlenen Tagesdosen hinaus sind nicht sinnvoll [30-34]. Eine Meta-analyse kommt zu dem Schluss, dass Tramadol sowie auch die Kombination mit Paracetamol sowohl den Schmerz als auch die Funktion bessert, dass dieser Nutzen aber gering ist [32].

In einer 12-wöchigen doppelblinden randomisierten Placebo-kontrollierten Studie wurden 246 OA-Patienten untersucht. Die Behandlung wurde mit 100 mg Tramadol eingeleitet und bis zum Ende der ersten Woche auf 200 mg gesteigert. Eine maximale Tagesdosis bis zu 400 mg war erlaubt. Nach 12 Wochen zeigte sich Tramadol statistisch signifikant überlegen (Arthritis Pain Intensity VAS 30,4 vs 17,7 mm,  $P < 0,001$ ). Signifikante Unterschiede zur Placebo-Gruppe wurden auch schon nach einer Woche festgestellt. Die häufigsten Nebenwirkungen in der mit Tramadol behandelten Gruppe waren Schwindel (33%), Übelkeit (24%), Obstipation (26%), Kopfschmerz (15%) [33].

In einer weiteren 12-wöchigen doppelblinden randomisierten Placebo-kontrollierten Studie wurden 1020 OA-Patienten untersucht. Es wurde bis auf unterschiedliche Tagesdosen titriert: 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg. Nach 12 Wochen zeigte sich Tramadol statistisch signifikant der Placebo Gruppe überlegen ab einer Tagesdosis von 200mg (Arthritis Pain Intensity VAS 30,2 vs 20,2 mm). Signifikante Unterschiede zur Placebo-Gruppe wurden auch schon nach 2 Wochen festgestellt. Die häufigsten Nebenwirkungen in der mit Tramadol behandelten Gruppe waren Schwindel (28%), Übelkeit (26%), Obstipation (30%), Kopfschmerz (16%), Pruritus (12%) und Schlaflosigkeit (11%). Nach Absetzen der Behandlung entwickelten 4 Patienten ein Entzugssyndrom. [34]

In einer 4-wöchigen doppelblinden randomisierten Studie wurden 350 OA-Patienten entweder mit 37,5 mg Tramadol plus Paracetamol oder mit Codein 30mg plus Paracetamol behandelt. Die Ergebnisse bezüglich der Schmerzbesserung waren vergleichbar. Der Wirkeintritt wurde in beiden Gruppen nach 30 Minuten dokumentiert, die Schmerzbesserung hielt 6 Stunden an. Allerdings wurden signifikant mehr Nebenwirkungen wie Somnolenz (24% vs 17%) und Obstipation (21% vs 11%) in der mit Codein behandelten Gruppe festgestellt. [36]

Codein wird überwiegend in Verbindung mit einem NSAR oder Paracetamol angewendet. Die Kombination Codein/Diclofenac wurde über 7 Tage bei 238 OA Patienten geprüft. In der Kombinations-Gruppe zeigten 5,5% mehr Patienten eine 30% Reduktion der Schmerzintensität am Tag 1 als in der mit Diclofenac behandelten Gruppe. Dieses statistisch signifikante Ergebnis verbesserte sich bis Tag 6 auf 10,2%. Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren mit 34% versus 19% in der Kombinationsgruppe deutlich höher. Die Studienabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen war in der Kombinationsgruppe ebenfalls erhöht (5,3% versus 0,9%) [36,37].

Tilidin wird wegen seines bekannten Missbrauchspotenzials mit Naloxon, einem Opiatantagonisten, kombiniert. Diese Kombination vermindert auch die Obstipation unter Beibehaltung der analgetischen Wirkung.

### Starke Opioide

Bei unzureichender analgetischer Wirkung der schwachen Opioide erfolgt die Umstellung auf ein retardiertes Präparat der WHO Stufe 3. Die Dosis wird gesteigert, bis eine wirksame Analgesie erreicht ist. Dabei müssen feste Zeitintervalle für die Einnahme/Applikation eingehalten werden. Eine so genannte Bedarfstherapie mit stark wechselnden Serum-Wirkstoffkonzentrationen erhöht die Suchtgefahr und das Risiko von Entzugssymptomen. Ist beabsichtigt die Behandlung zu beenden, sollte die Therapie schrittweise verringert werden. Überwiegend liegen klinische Studien zur Therapie bei rheumatischen Erkrankungen mit starken Opioid-Analgetika zur Schmerzbehandlung der Arthrose vor.

Oxycodon zeigte sich wirksam zur Behandlung starker Schmerzen sowohl bei Knie als auch bei Hüftarthrose. Die Dauer der kontrollierten Studien betrug zwischen 2 Wochen und 3 Monaten. Oxycodon zeigte sich vergleichbar wirksam zu Oxymorphon. Nebenwirkungen wurden sehr häufig berichtet, überwiegend den Gastrointestinaltrakt und die zentral sedierenden Opioid-Wirkungen betreffend. Es steht eine Retardpräparation aus der Kombination mit Naloxon zur Verfügung, durch die der begleitenden Opioid-induzierten Obstipation vorgebeugt wird [38-40].

Morphin steht zur oralen Anwendung zur Verfügung. Parenterale Applikationen sind zur Behandlung starker und stärkster Schmerzen indiziert. Die intravenöse Darreichungsform ist nur anzuwenden, wenn ein besonders rascher Wirkungseintritt erforderlich ist. Das Risiko von Entzugserscheinungen ist bei plötzlichem Behandlungsabbruch größer, daher sollte die Dosierung bei Beendigung der Therapie schrittweise verringert werden. Bei Niereninsuffizienz kumulieren die Stoffwechselprodukte. Regelmäßige und kurzfristige Kontrollen sind erforderlich. Es ist nur für den kürzestmöglichen therapeutisch erforderlichen Zeitraum indiziert. [12,41,42].

Buprenorphin hat eine lange Wirkdauer. Es wird primär über die Leber ausgeschieden. Es steht als Matrixpflaster zur Opioid-Basistherapie zur Verfügung. Das Dosierungsintervall beträgt bis zu 7 Tage [43].

Fentanyl wird auch als transdermales therapeutisches System zur Opioid-Basistherapie verwendet [41,44]. Das Dosierungsintervall beträgt 3 Tage.

Hydromorphon kumuliert bei Niereninsuffizienz nicht [38].

## Darreichungsformen

Transdermale Opioid-Pflaster sind in der Regel zur Basis-Behandlung chronischer Schmerzen jedoch nicht zur Behandlung akuter Schmerzen geeignet. Rasch verfügbare Darreichungsformen (z.B. Buccaltabletten) sind zur Behandlung von Durchbruchschmerzen unter Opioid-Basistherapie indiziert [aktuelle Fachinformationen]. Eine Applikation bei Bedarf gilt bei chronischen Schmerzen als nicht indiziert mit Ausnahme der Behandlung von Durchbruchschmerzen [16]

## Zusammenfassung

Der Opioid-Analgetika-Einsatz in der Akutschmerzbehandlung, insbesondere bei tumorassoziierten und akut lebensbedrohlichen Erkrankungen, ist unumstritten. In der Behandlung chronischer Schmerzen bei rheumatischen Erkrankungen werden Opioide auf der Grundlage von EULAR/OARSI/ASAS-Empfehlungen zur Therapie der entsprechenden rheumatischen Erkrankungen in Anlehnung an die WHO-Empfehlungen zur Tumor-Schmerztherapie erst in zweiter Linie nach Versagen der NSAR-Therapie eingesetzt. Eine spezielle EULAR -Leitlinie zur Behandlung von Schmerzen bei rheumatischen Erkrankungen mit Opioiden existiert derzeit nicht.

Die Mehrzahl der klinischen Studien wurde zur Schmerzbehandlung bei Arthrose durchgeführt, die meisten davon zur Kurzzeitanwendung. Nach den vorliegenden, durch die Datenlage gestützten Erfahrungen empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) das folgende therapeutische Vorgehen: Opioidanalgetika sollten generell nur bei sehr starken Schmerzen, die nicht durch andere Analgetika ausreichend therapiert werden können, zur Anwendung kommen.

Die Behandlung akuter Schmerzen sollte mit einem Nicht-Opioid-Analgetikum, z.B. einem nicht-steroidalen Antirheumatikum (NSAR) oder Paracetamol begonnen werden. Grundsätzlich sollten bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen bzw. Osteoporose die Möglichkeiten der nicht-opioiden Analgetika-Therapie sowie der entzündungshemmenden und krankheitsmodifizierenden Therapie ausgeschöpft worden sein. Erst danach können Opioide ihre Indikation in der Schmerztherapie chronischer rheumatischer Schmerzen finden. Bei unzureichendem Ansprechen auf NSAR kann zusätzlich ein schwaches Opioid eingesetzt werden. Ist die schmerzlindernde Wirkung weiterhin nicht ausreichend, kann das schwache Opioid gegen ein starkes Opioid-Analgetikum ausgetauscht werden.

Bei Nicht-Opioid-Analgetika-Unverträglichkeit können Opioid-Analgetika ohne NSAR/Paracetamol angewendet werden. Patienten in höherem Lebensalter oder Patienten in schlechtem körperlichem Allgemeinzustand können bei der Anwendung von Opioiden stärkere Nebenwirkungen zeigen.

Zur Zurückhaltung bei der Verordnung von Opioiden wird wegen der für Opioide bekannten akuten wie auch chronischen Nebenwirkungen (z.B. Atemdepression, Obstipation) geraten. Opioide können in der Langzeittherapie pronozizeptive Mechanismen induzieren und vorbestehende Schmerzen verstärken. Zur Behandlung chronischer Schmerzen sollten orale Opioide parenteral zu applizierenden vorgezogen werden. Die Therapie ist durch Anwendung transdermaler Systeme mit gleichbleibender Wirkstofffreisetzung, ebenso Kombinationen aus Opioid und Antagonist erleichtert worden. Nach Absetzen einer Therapie insbesondere mit starken Opioiden kann ein Entzugssyndrom auftreten.

Tabelle 1: Schwach wirksame Opiode (Auswahl) der WHO-Stufe 2 [16,44,45]

Wirkstoff	Wirkstoffgruppe/Metabolismus	Bioverfügbarkeit/analgetische Potenz im Vergleich zu Morphin	Eliminationshalbwertszeit in Stunden	Dosierung Einzeldosis (ED) max. Tagesdosis (TD)	Applikationsart	Risiko
<b>Codein</b>	Phenanthren-Alkaloid mit opiatagonistischen Eigenschaften, Teilweise Demethylierung zu Morphin	40%-60%/ 01	3-5 (9-18 bei Niereninsuffizienz)	Codeinphosphat- Hemihydrat ED: 30 - 60 mg TD: 150/240 mg (abhängig vom Kombinationspartner)	oral, nur in Kombination mit Nicht-Opioid-Analgetika Indikation: mäßig starke bis starke Schmerzen	Morphinintoxikation
<b>Dihydrocodein</b>	Halbsynthetisches Opiumalkaloid, Opioidagonist ohne antagonistischen Effekt, Umbau zu Dihydromorphin in der Leber, ausgeprägter First-pass-Effekt	ca 20%/ ca. 0,2	ca. 3-5	Dihydrocodein[(R,R)-tartrat], ED: 60 mg TD: 240 mg	oral Indikation: mittelstarke Schmerzen	Hohes Suchtpotenzial
<b>Tilidin/Naloxon</b>	Prodrug. Oxidative Demethylierung zur eigentlichen Wirksubstanz Nortilidin	ca 6%/ 0,1-0,2	3-5 (Nortilidin)	TD: 100 mg - 600 mg Tilidinhydrochlorid	oral, nur in Kombination mit Naloxon Indikation: starke bis sehr starke Schmerzen	Kontraindiziert bei Leberinsuffizienz. Hohes Suchtpotenzial,, Gefahr einer akuten Entzugssymptomatik bei Opiatabhängigen
<b>Tramadol</b>	Schwacher Agonist am $\mu$ -Rezeptor. Hemmung der Noradrenalin Wiederaufnahme und Verstärkung der Serotonin. Freisetzung. Demethylierung.	60-75%/ ca. 0,1-0,2	6	ED: 50 mg TD: 400 mg Tramadolhydrochlorid	oral, rectal, Injektionslösung Indikation: mäßig starke bis starke Schmerzen	Häufig Übelkeit, Erbrechen In analgetischen Dosen nur geringe atemdepressive Wirkung

Tabelle 2: Stark wirksame Opiode (Auswahl) der WHO-Stufe 3

Wirkstoff	Wirkstoffgruppe/Metabolismus	Bioverfügbarkeit/relative Wirkstärke im Vergleich zu Morphin	Eliminationshalbwertszeit in Stunden	Dosierung	Applikationsart	Risiko
Morphin	Interaktion mit OP <sub>3</sub> (μ) Rezeptor, der Metabolit Morphin-6-Glucuronid wirkt zusätzlich als Agonist. Ausgeprägter First-pass-Effekt, Glucuronidierung, Ausscheidung überwiegend renal	20%-40%/ 1	1,5-4,5 gelegentlich bis zu 9	Erwachsene: ED (oral): ca. 7,5 -75 mg Morphin (abhängig von der Zubereitung, z.B.Tropfen, Retardtabletten) TD (oral): ca. 150-275 mg Morphin ED (i.v.): langsam ca. 3,75-7,5 mg Morphin ED (s.c., i.m.): ca. 1,9-22,5 mg Morphin TD (i.v, i.m., s.c.): bei Bedarf ED alle 4-6 Stunden	oral, parenteral (i.v., i.m.,s.c.), erhältlich als Morphinsulfat und Morphinhydrochlorid/ Indikation: starke bis stärkste Schmerzen	Atemdepression, Abhängigkeitspotential, Kumulation bei Niereninsuffizienz
Hydromorphon	μ-selektiver Opioidagonist. Ausgeprägter First-pass-Effekt, renale Ausscheidung des inaktiven Haupt-Metaboliten	ca. 32%/ 7	ca 3	ED (oral, retard): 4 mg Hydromorphonhydrochlorid alle 12 Stunden. Diese Anfangsdosis, kann bei Bedarf stufenweise hochtitriert werden. ED (parenteral): 1-1,5 mg (i.v.) oder 1-2 mg (s.c.) Hydromorphonhydrochlorid langsam alle 3-4 Stunden.	oral, parenteral (i.v.,s.c.)/ Indikation: starke bis stärkste Schmerzen	Atemdepression. Hydromorphon nicht länger als unbedingt nötig verabreichen.
Oxycodon	Opiatagonist ohne antagonistische Wirkung.	40-80%/ 2	4-6	ED (oral, retard): 10 mg Oxycodononhydrochlorid alle 12 Stunden. Diese Anfangsdosis, kann bei Bedarf stufenweise hochtitriert werden. TD (oral, retard): 40 mg Oxycodononhydrochlorid ED (oral, akut): 5 mg Oxycodononhydrochlorid alle 6 Stunden. ED (parenteral): 1-10 mg (i.v.) oder 5 mg (s.c.) Oxycodononhydrochlorid langsam alle 4 Stunden.	oral, parenteral (i.v., s.c., Infusion) Oral auch als Kombination mit Naloxon erhältlich Indikation: starke bis sehr starke Schmerzen	Atemdepression

Tabelle 2 (Fortsetzung): Stark wirksame Opioidoide (Auswahl) der WHO-Stufe 3

Wirkstoff	Wirkstoffgruppe/Metabolismus	Bioverfügbarkeit/ relative Wirkstärke im Vergleich zu Morphin	Eliminationshalbwertszeit in Stunden	Dosierung	Applikationsart	Risiko
Buprenorphin	Partieller $\mu$ -Antagonist mit langer Wirkdauer. Niedrige intrinsische Aktivität, so dass der maximale analgetische Effekt von Morphin nicht erreicht wird (Ceiling Effekt).	nach oraler Gabe nur 15%, daher für die orale Applikation nicht geeignet.  50-55% sublingual/20	12-16, terminale Eliminationsphase 20-25	ED (transdermales Pflaster): 35 $\mu$ g Buprenorphin/Stunde. Diese Anfangsdosis, kann bei Bedarf stufenweise hochtitriert werden. Wechsel des Pflasters präparateabhängig nach 72/ 96 Stunden. Auch erhältlich mit 5 $\mu$ g Buprenorphin/Stunde für 7 Tage.  ED (sublingual): 0,2-0,4 mg Buprenorphin bei Bedarf alle 6-8-Stunden.  ED (Injektionslösung): 0,15-0,3 mg Buprenorphin bei Bedarf alle 6-8-Stunden.	transdermales Pflaster, sublingual, parenteral (i.v., i.m.).  Indikation: starke bis sehr starke Schmerzen	Atemdepression (Naloxon nur in hohen Dosen wirksam, dann Stimulation des Atemzentrums mit Doxapram)  Pflaster: Erhöhte Resorption bei überwärmter Haut
Fentanyl	Überwiegend $\mu$ -selektiver Opioidagonist. Metabolisierung über CYP3A4 in der Leber (oxidative N-Desalkylierung). Renale (75%) Ausscheidung der inaktiven Metaboliten.	65% buccal, 30% oral/ 800	ca. 3-4 (nasal)  terminale Eliminationshalbwertszeit 22 (buccal), 18 (i.v.)	ED (transdermales Pflaster): 37,5 $\mu$ g Fentanyl/Stunde. Diese Anfangsdosis, kann bei Bedarf stufenweise hochtitriert werden. Wechsel des Pflasters nach 72 Stunden.  ED (nasal, bei Durchbruchschmerzen): 50 $\mu$ g Fentanyl, frühestens nach 10 Minuten eine zweite Dosis. Bei Bedarf kann schrittweise auftitriert werden bis.2x200 $\mu$ g.  ED (buccal, bei Durchbruchschmerzen): 100 $\mu$ g Fentanyl bei Bedarf kann auftitriert werden bis.800 $\mu$ g.	transdermales Pflaster, buccal, nasal.  Indikation: starke bis sehr starke Schmerzen	Atemdepression,

## Literaturverzeichnis:

1. Conditions NCCfC. Osteoarthritis: national clinical guideline for care and management in adults. London: Royal College Of Physicians; 2008
2. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:137-162
3. Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part I. Osteoarthritis of the hip. *American College of Rheumatology. Arthritis Rheum* 1995;38:1535-1540
4. Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the knee. *American College of Rheumatology. Arthritis Rheum* 1995;38:1541-1546
5. Simon L, Lipman A, Jacox A, et al. Guideline for the Management of Pain in Osteoarthritis, Rheumatoid Arthritis, and Juvenile Chronic Arthritis. Glenview, IL: American Pain Society; 2002
6. AWMF. AWMF online - S3-Leitlinie Schmerztherapie: LONTS - Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen. In, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: AWMF-Leitlinien-Register Nr. 041/003; 2010: Leitlinien der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (DGSS) gemeinsam mit 14 wissenschaftlichen Fachgesellschaften und der Deutschen Schmerzhilfe (Patientenverband)
7. WHO. Cancer Pain Relief. Geneva; 1986
8. Eddy DM. Setting priorities for cancer control programs. *J Natl Cancer Inst* 1986;76:187-199
9. Sacerdote P, Gaspani L, Rossoni G, Panerai AE, Bianchi M. Effect of the opioid remifentanyl on cellular immune response in the rat. *Int Immunopharmacol* 2001;1:713-719
10. Sacerdote P. Opioid-induced immunosuppression. *Curr Opin Support Palliat Care* 2008;2:14-18
11. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Efficacy and safety of opioids for osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15:957-965
12. Chu LF, Clark DJ, Angst MS. Opioid tolerance and hyperalgesia in chronic pain patients after one month of oral morphine therapy: a preliminary prospective study. *J Pain* 2006;7:43-48
13. Katz N, Mazer NA. The impact of opioids on the endocrine system. *Clin J Pain* 2009;25:170-175
14. Berde C, Nurko S. Opioid side effects--mechanism-based therapy. *N Engl J Med* 2008;358:2400-2402
15. Crofford LJ. Adverse effects of chronic opioid therapy for chronic musculoskeletal pain. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:191-197
16. Beck HM, E. Motsch, J. Schulte am Esch, J. Schmerztherapie. Stuttgart, New York: Thieme; 2002
17. Ballantyne JC, Mao J. Opioid therapy for chronic pain. *N Engl J Med* 2003;349:1943-1953
18. Cancer pain relief: with a guide to opioid availability. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 1996
19. Dohrenbusch R. Verlaufsdokumentation und Veränderungsdiagnostik in der Schmerztherapie. In: Wendler JB, C. ed, Rheuma und Schmerz. Bremen: UNI-MED Science; 2004
20. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003;62:1145-1155
21. Zhang W, Doherty M, Arden N, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for In-

- ternational Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2005;64:669-681
22. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:442-452
  23. Kiltz U, van der Heijde D, Mielants H, Feldtkeller E, Braun J. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis: the patient version. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1381-1386
  24. Hill MD, et al. Pain in Europe: impact of pain in RA [abstract]. *Ann Rheum Dis* 2004;62:432
  25. Wolfe F, Cush JJ, O'Dell JR, et al. Consensus recommendations for the assessment and treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:1423-1430
  26. Combe B, Landewe R, Lukas C, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007;66:34-45
  27. Osteologie D. DVO-Leitlinie 2009 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen, Langfassung. *Osteologie* 2009;18:304
  28. Deshpande A, Furlan A, Mailis-Gagnon A, Atlas S, Turk D. Opioids for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD004959
  29. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 536 - 541
  30. Schnitzer TJ, Kamin M, Olson WH. Tramadol allows reduction of naproxen dose among patients with naproxen-responsive osteoarthritis pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1999;42:1370-1377
  31. Burch F, Fishman R, Messina N, et al. A comparison of the analgesic efficacy of Tramadol Contramid OAD versus placebo in patients with pain due to osteoarthritis. *J Pain Symptom Manage* 2007;34:328-338
  32. Cepeda MS, Camargo F, Zea C, Valencia L. Tramadol for osteoarthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2007;34:543-555
  33. Babul N, Noveck R, Chipman H, et al. Efficacy and safety of extended-release, once-daily tramadol in chronic pain: a randomized 12-week clinical trial in osteoarthritis of the knee. *J Pain Symptom Manage* 2004;28:59-71
  34. Gana TJ, Pascual ML, Fleming RR, et al. Extended-release tramadol in the treatment of osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1391-1401
  35. Emkey R, Rosenthal N, Wu SC, Jordan D, Kamin M. Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen tablets (Ultracet) as add-on therapy for osteoarthritis pain in subjects receiving a COX-2 nonsteroidal antiinflammatory drug: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 2004;31:150-156
  36. Mullican WS, Lacy JR. Tramadol/acetaminophen combination tablets and codeine/acetaminophen combination capsules for the management of chronic pain: a comparative trial. *Clin Ther* 2001;23:1429-1445
  37. Peloso PM, Bellamy N, Bensen W, et al. Double blind randomized placebo control trial of controlled release codeine in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 2000;27:764-771
  38. Hale M, Tudor IC, Khanna S, Thipphawong J. Efficacy and tolerability of once-daily OROS hydromorphone and twice-daily extended-release oxycodone in patients with chronic, moderate to severe osteoarthritis pain: results of a 6-week, randomized, open-label, noninferiority analysis. *Clin Ther* 2007;29:874-888
  39. Roth SH, Fleischmann RM, Burch FX, et al. Around-the-clock, controlled-release oxycodone therapy for osteoarthritis-related pain: placebo-controlled trial and long-term evaluation. *Arch Intern Med* 2000;160:853-860

40. Markenson JA, Croft J, Zhang PG, Richards P. Treatment of persistent pain associated with osteoarthritis with controlled-release oxycodone tablets in a randomized controlled clinical trial. *Clin J Pain* 2005;21:524-535
41. Allan L, Richarz U, Simpson K, Slappendel R. Transdermal fentanyl versus sustained release oral morphine in strong-opioid naive patients with chronic low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)* 2005;30:2484-2490
42. Caldwell JR, Rapoport RJ, Davis JC, et al. Efficacy and safety of a once-daily morphine formulation in chronic, moderate-to-severe osteoarthritis pain: results from a randomized, placebo-controlled, double-blind trial and an open-label extension trial. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:278-291
43. Karlsson M, Berggren AC. Efficacy and safety of low-dose transdermal buprenorphine patches (5, 10, and 20 microg/h) versus prolonged-release tramadol tablets (75, 100, 150, and 200 mg) in patients with chronic osteoarthritis pain: a 12-week, randomized, open-label, controlled, parallel-group noninferiority study. *Clin Ther* 2009;31:503-513
44. Langford R, McKenna F, Ratcliffe S, Vojtassak J, Richarz U. Transdermal fentanyl for improvement of pain and functioning in osteoarthritis: a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1829-1837
45. Freye EL. A comprehensive review on the mode of action and the use of analgesics in different clinical pain studies. Netherlands: Springer; 2007
46. Mutschler EG, G. Kroemer, H.K. Ruth, P. Schaefer-Korting, M. Mutschler Arzneimittelwirkungen. 9 ed. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; 2008
47. Russell J, Kamin M, Bennett RM, Schnitzer TJ, Green JA, Katz WA. Efficacy of tramadol in treatment of pain in fibromyalgia. *JCR: J Clin Rheumatol* 2000;6:250-7