



Opioide im modernen Schmerzmanagement Fluch oder Segen?

Dr. med. Patrick Willimann

FMH Anästhesiologie

FA FMH Interventionelle Schmerztherapie SSIPM

FA FMH Akupunktur/TCM ASA

FA FMH Delegierte Psychotherapie

FA FMH Tauch- und Hyperbarmedizin

*schmerz*Medizin Aarau

Hirslanden Klinik Aarau

Schänisweg

5001 Aarau

T: 062 836 71 06

patrick.willimann@schmerzmedizin-aarau.ch



Aarau erhält Wakkerpreis 2014

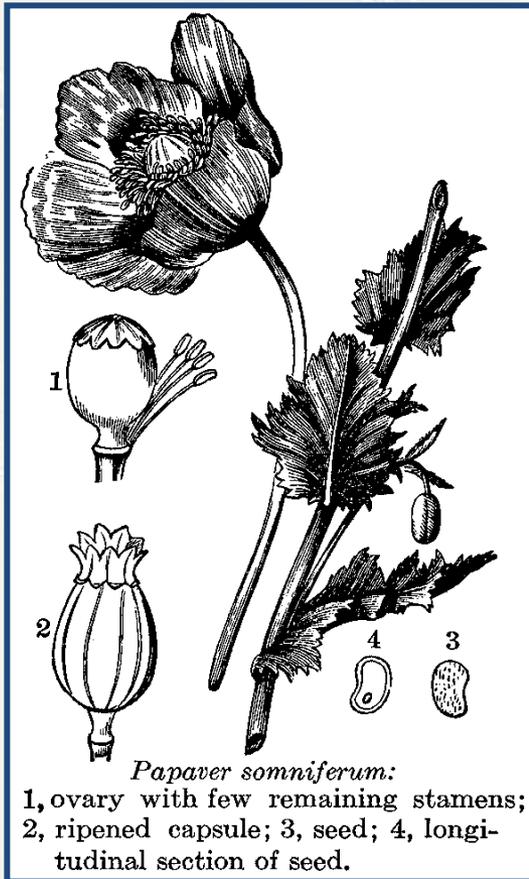
publiziert: Dienstag, 21. Jan 2014 / 11:18 Uhr



Für die «qualitätvolle Verdichtung des Wohnraums am richtigen Ort» bekommt Aarau den Wakkerpreis.

Foto: trendscout:: (Lizenz: CC BY-3.0)

Opiate/Opioide



*“unter den Heilmitteln,
welche der allmächtige
Gott dem Menschen zur
Linderung des Leidens
gegeben hat, ist keines so
universell und so
wirkungsvoll wie Opium.”*

Thomas Sydenham 1680

HEROIN
hydrochloricum
(Chlorhydrat des Morphinäthylmorphin)



I. G. FARBENINDUSTRIE AKTIENGESELLSCHAFT
Pharmazeutische Abteilung „Doppel-Markete-Label“

Opioide: Fluch oder Segen?

- «Epidemie» und «Epidemiologie» der Opioide
- Schmerz und Schmerzphysiologie
- Schmerzbehandlung (pharmakologisch)
- Wirkmechanismus der Opioide
- Wirksamkeit («Evidenz»)
- Alternativen
- Diskussion

18. Januar 2014

az LIMMATTALER
ZEITUNG
die Aargauer Zeitung

Do 5° Fr 3°

Home News



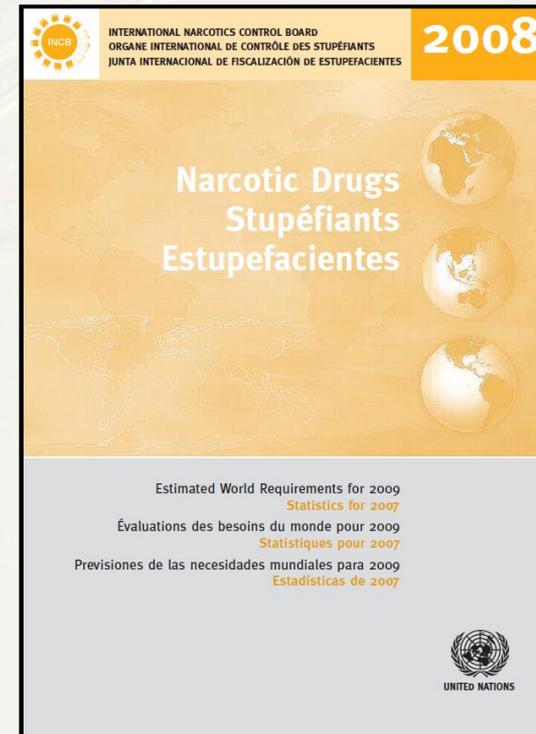
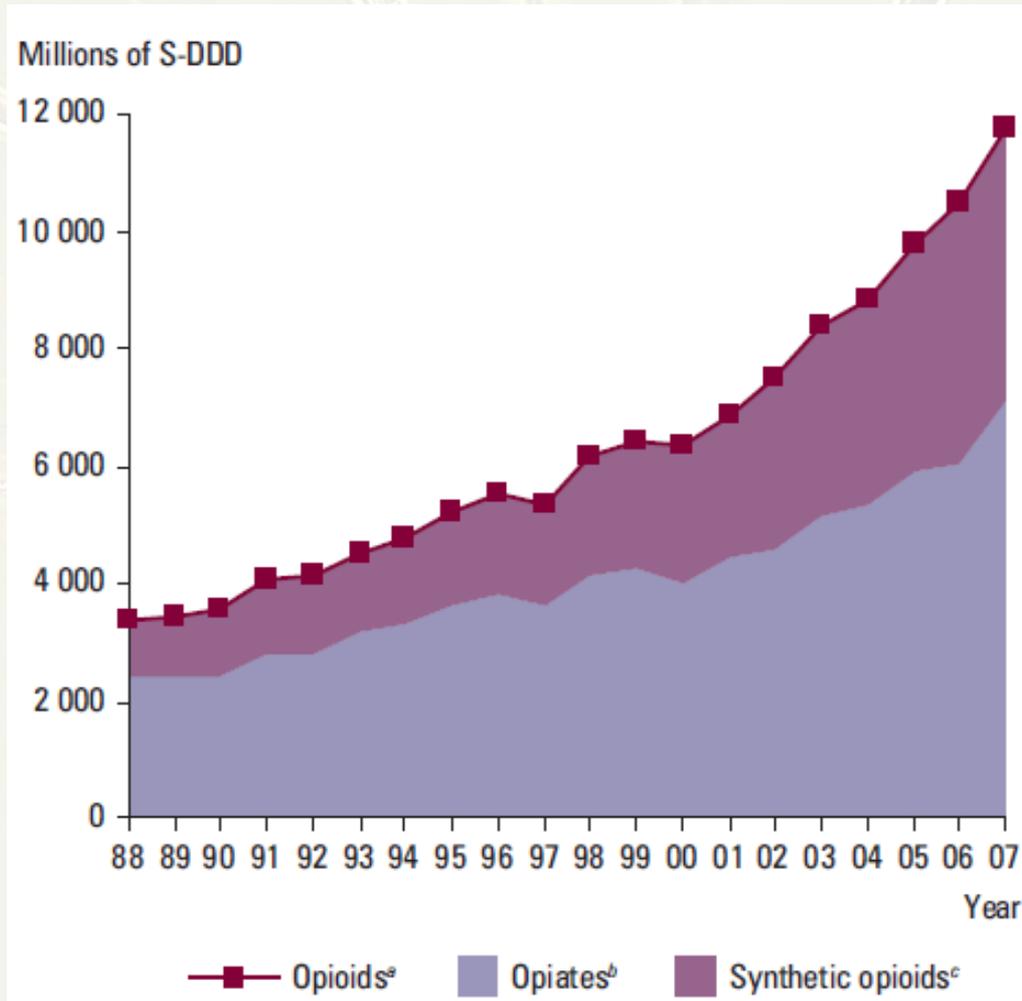
DROGEN

18.1.14 - 17:00

Neuer Platzspitz am Bahnhof Oerlikon - gediegen, diskret und auf Rezept

In Zürich Oerlikon trifft sich eine ganz bestimmte Gruppe von Leuten jeden Abend. Sie stehen zusammen, schwatzend, rauchend, trinkend. Und unbehellig dealend. Die Ware bekommen die Dealer ganz legal vom Arzt verschrieben.

Weltweite Zunahme des Opioidverbrauches 1988- 2007



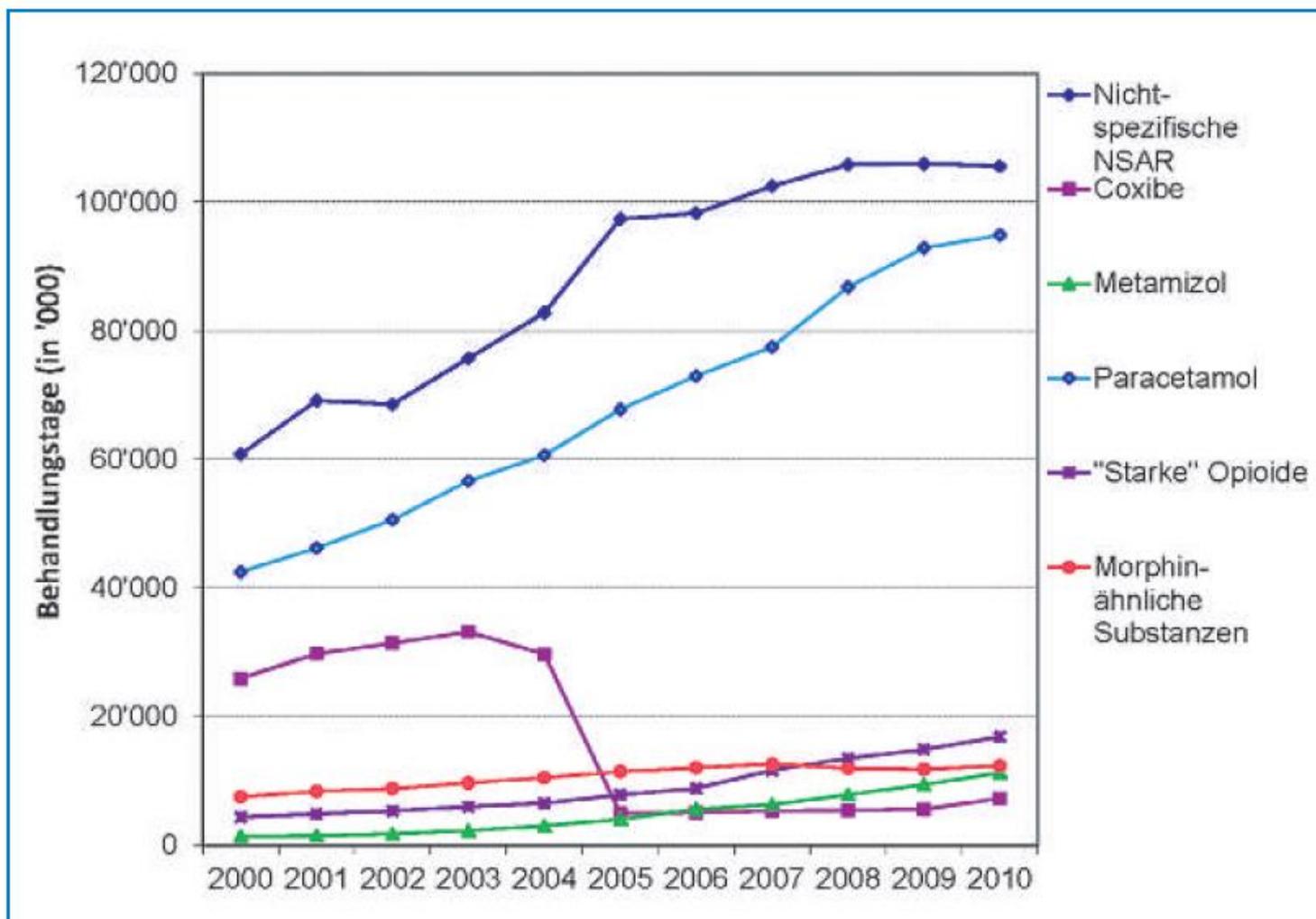


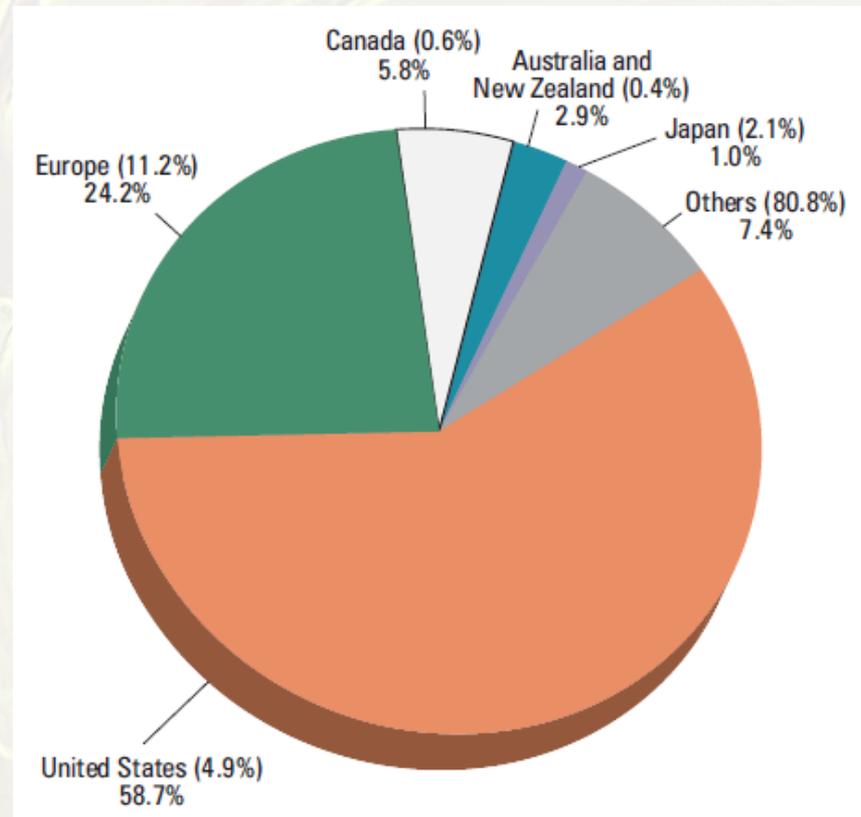
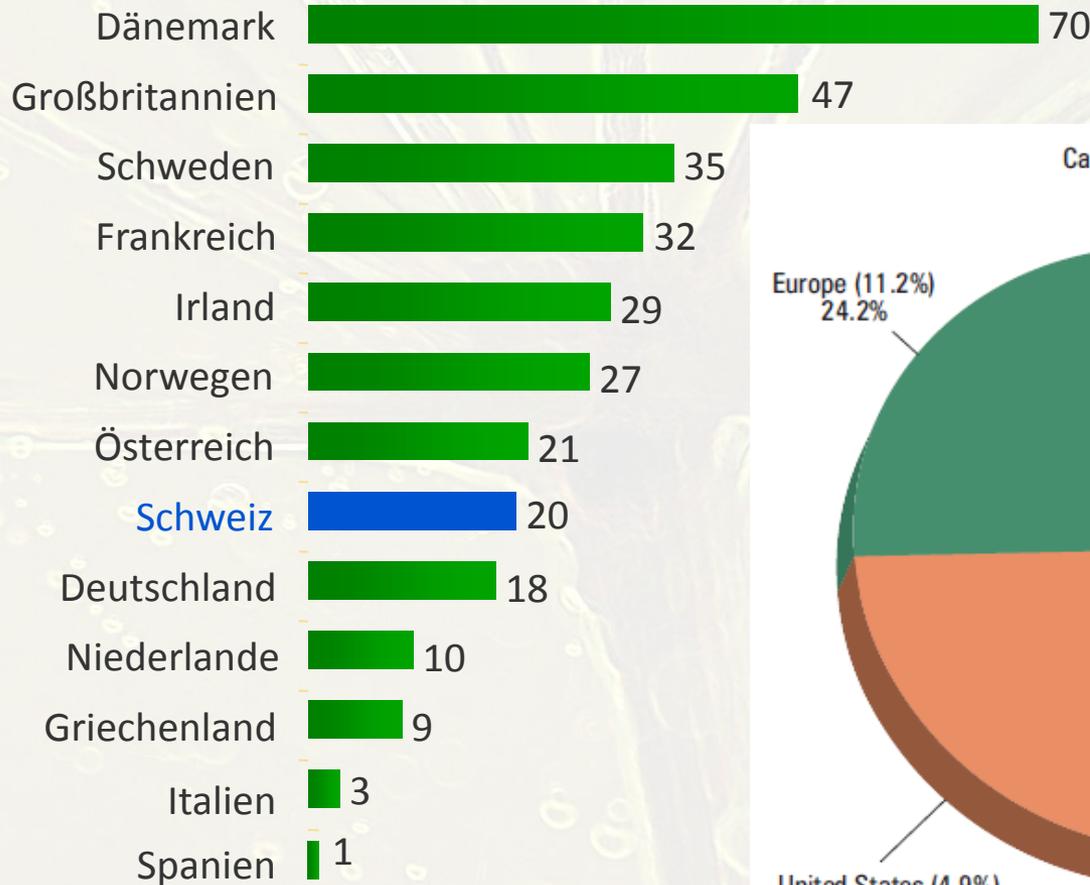
Abbildung 1

Entwicklung der Behandlungstage in den Jahren 2000 bis 2010 für ausgewählte Analgetika / Antiphlogistika.

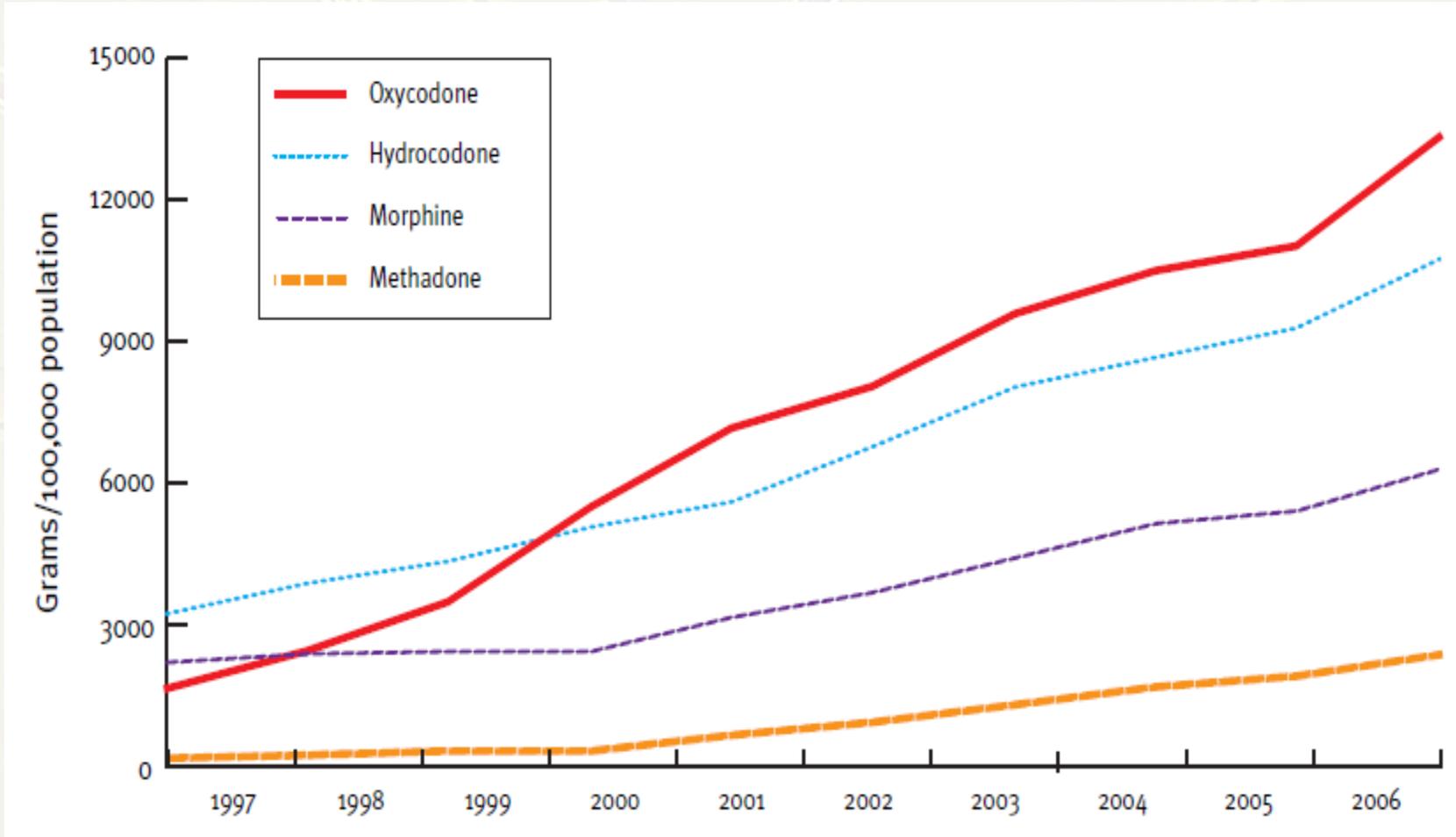
Pharmazeutische Gesellschaft Zürich / ETH
30. Januar 2014

Opioidverbrauch (kg/Mio Einwohner) **Europa 2002** und Morphinverbrauch (kg) **Welt 2007**

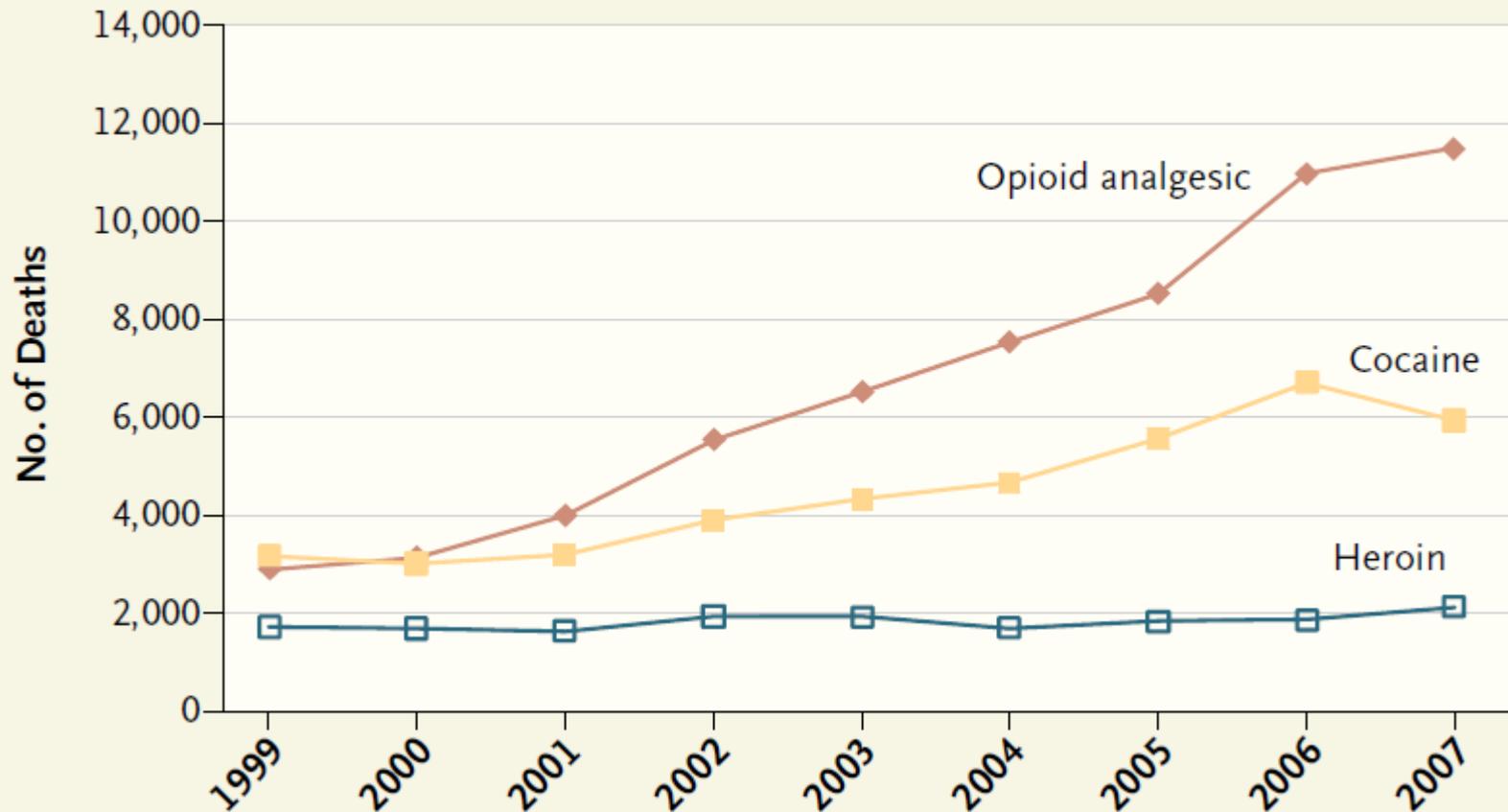
kg / Millionen Einwohner



USA: Verordneter Opioidverbrauch 1997-2007

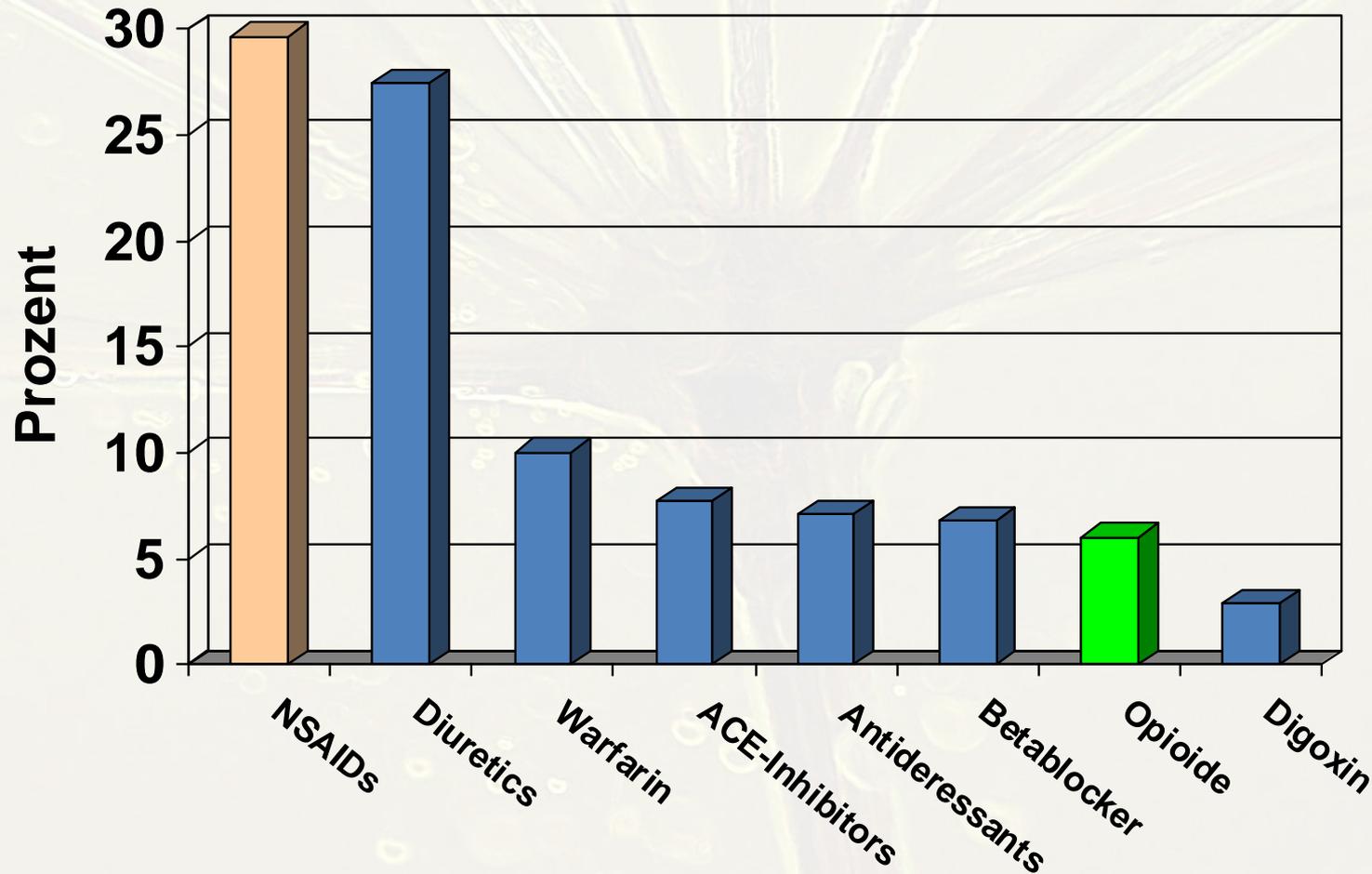


B Deaths from Unintentional Drug Overdoses in the United States According to Major Type of Drug, 1999–2007



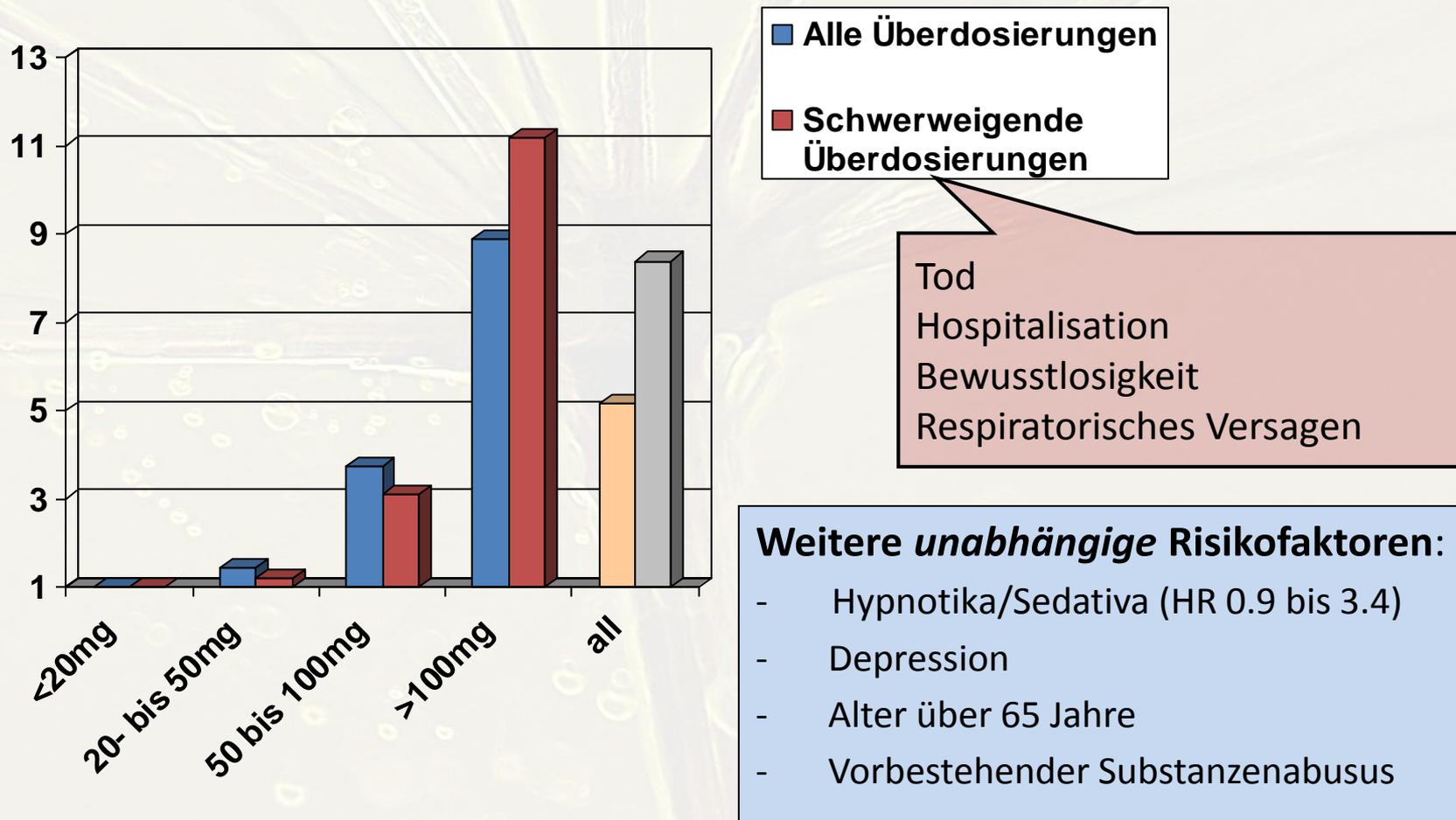
Opioidbedingte Hospitalisationen

Vergleich zu anderen Medikamenten (1 Stadtspital,GB)

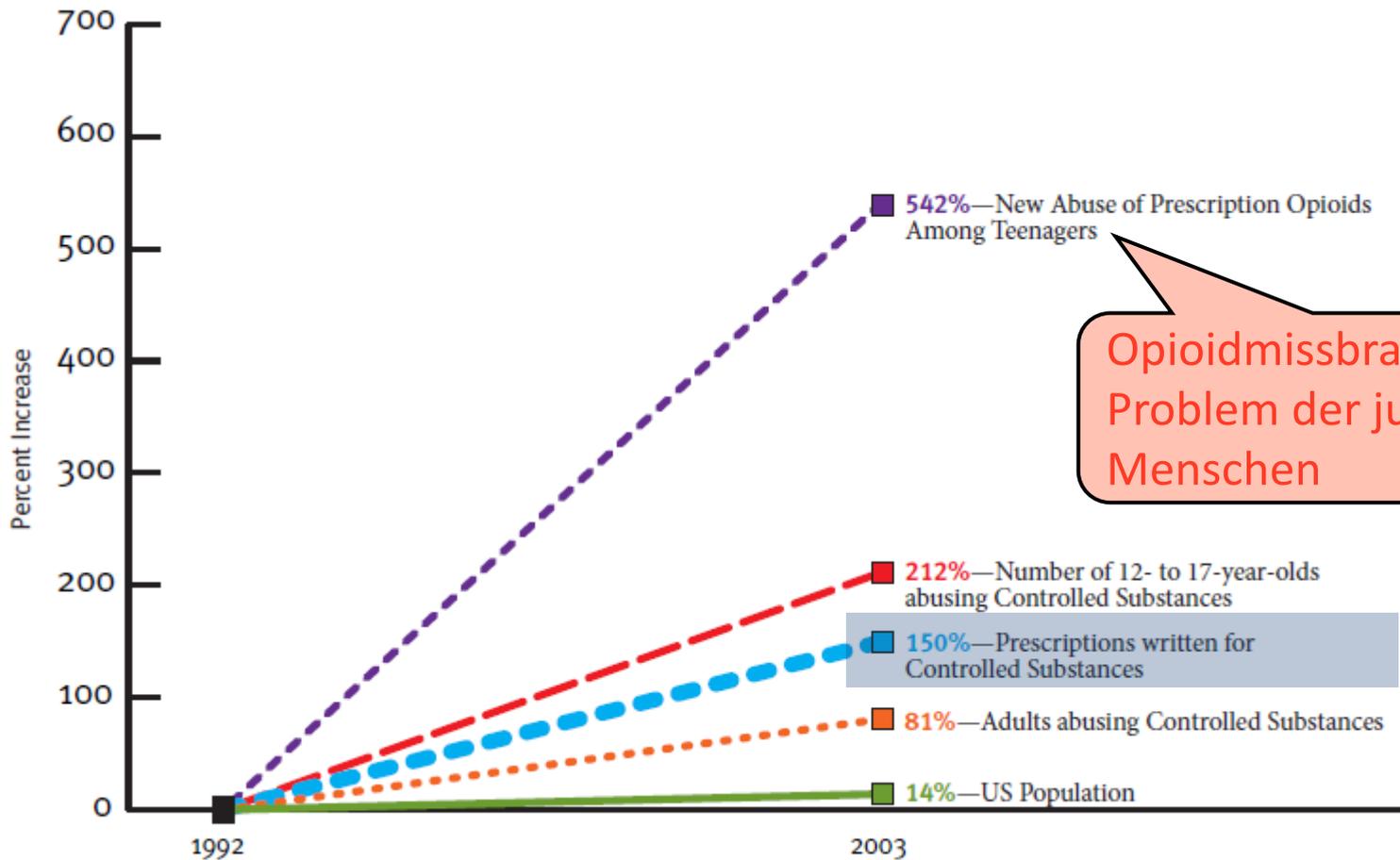


Opioid-Überdosierungs- Risikofaktoren

Tagesdosis



USA: Opioidmissbrauch vs. Opioidverordnungen



Opioidmissbrauch = Problem der jungen Menschen

Opioidmissbrauch

Risikofaktoren

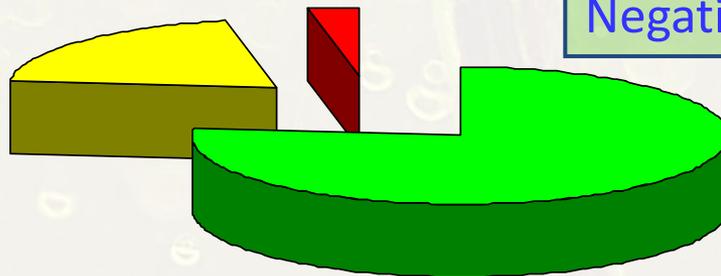
- TROUP Study
- n = > 30'000 (2000-2005)
- Arkansas, USA

Wahrscheinlichkeit:

■ 76% nicht wahrscheinlich

■ 20% möglich

■ 3% wahrscheinlich



Positive Risikofaktoren (RF):

- Junges Alter
- Rücken- und Nackenschmerzen
- Schmerzen an verschiedenen Stellen
- Mehr als 120mg Morphinaequivalent
- Vorheriger Opioid- oder Drogenabusus
- Diverse Verordner und Apotheken

Unklarer RF: Alkoholabusus

Negativer RF: Retardierte Opioide



USA: Konzept der 10 Schritte

1. Evaluation:
2. Diagnostik:
3. Notwendigkeit:
4. Risiko-Nutzen:



5. Behandlungsziele:
6. Einverständnis:



7. Titrationsphase:
8. Stabilisierungsphase:
9. Compliance-Monitoring:



10. Outcome-Follow-up:



Evaluation und fortlaufende Reevaluation

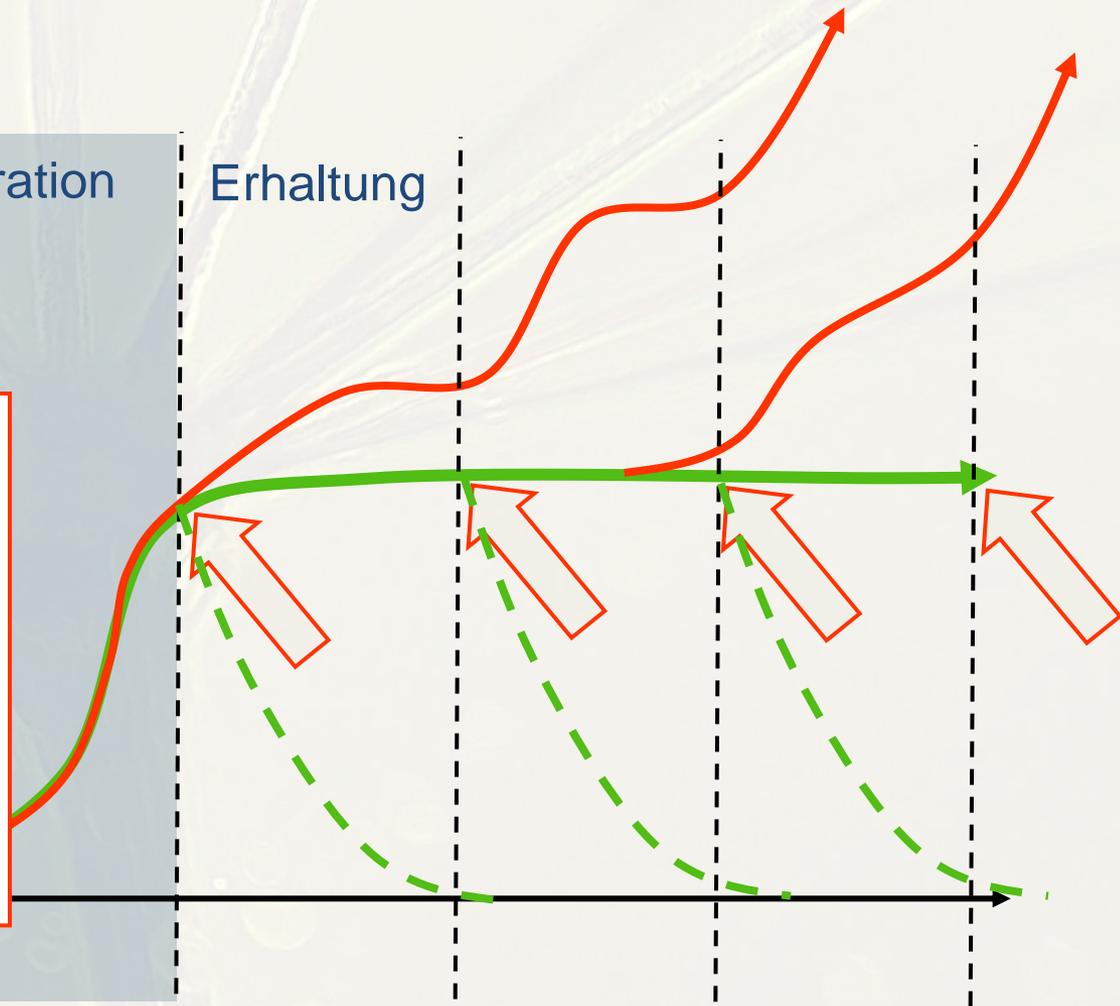
- Evaluation- Indikation

Titration

Erhaltung

4 A's

- ✓ SANZ
- ✓ ✓ Schmerzreduktion
- ✓ ✓ Aktivität
- ✓ ✓ Nebenwirkungen
- ✓ Zweifelhaftes Verhalten



SCHMERZ

Bio-Psycho-Soziales Schmerzmodell

Akut – Chronisch

Nozizeptiv – Neuropathisch – (Viszeral)

Bio-Psycho-Soziales Schmerzmodell

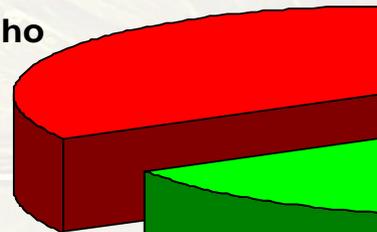
Angst

Depression

Katastrophisieren

.....

Psycho



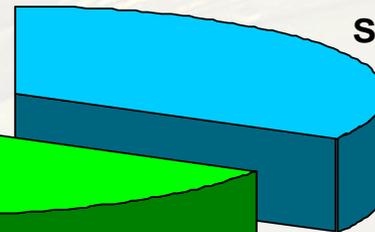
Arbeit

Familie

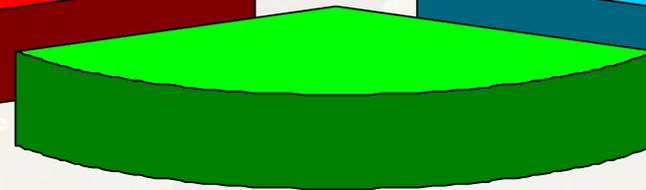
Sexualleben

.....

Sozial



Bio



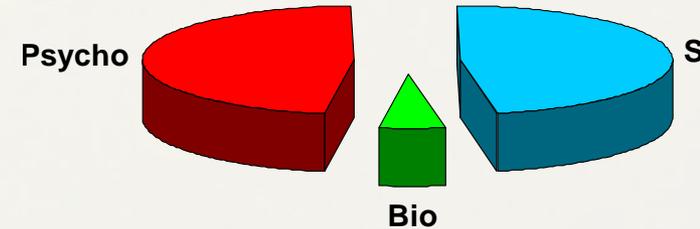
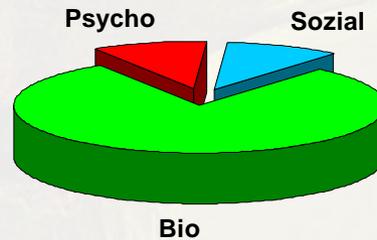
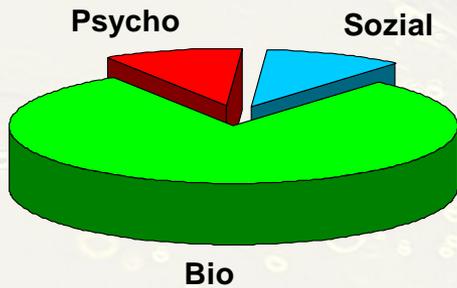
Degeneration

Entzündung, Operation

Verspannung

Nozizeptiv – Neuropathisch -Viszeral

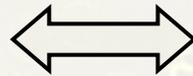
Schmerz-Modelle/-Anteile



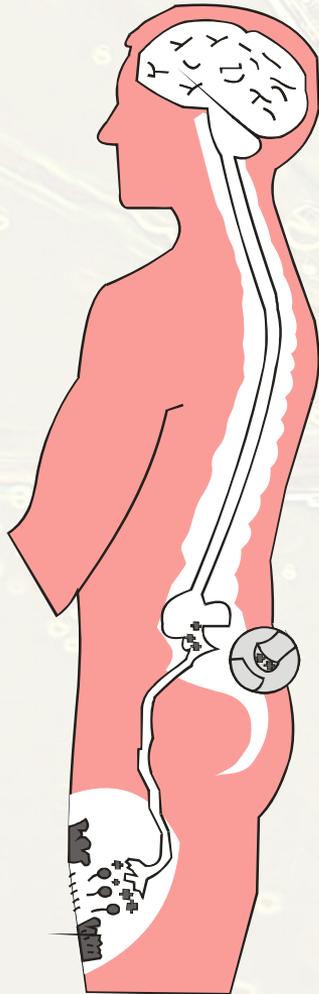
Chronisch
maligner
Schmerz

Akuter
Schmerz

Chronisch
„benigner“
Schmerz



Normale Schmerzsignalverarbeitung



Gehirn



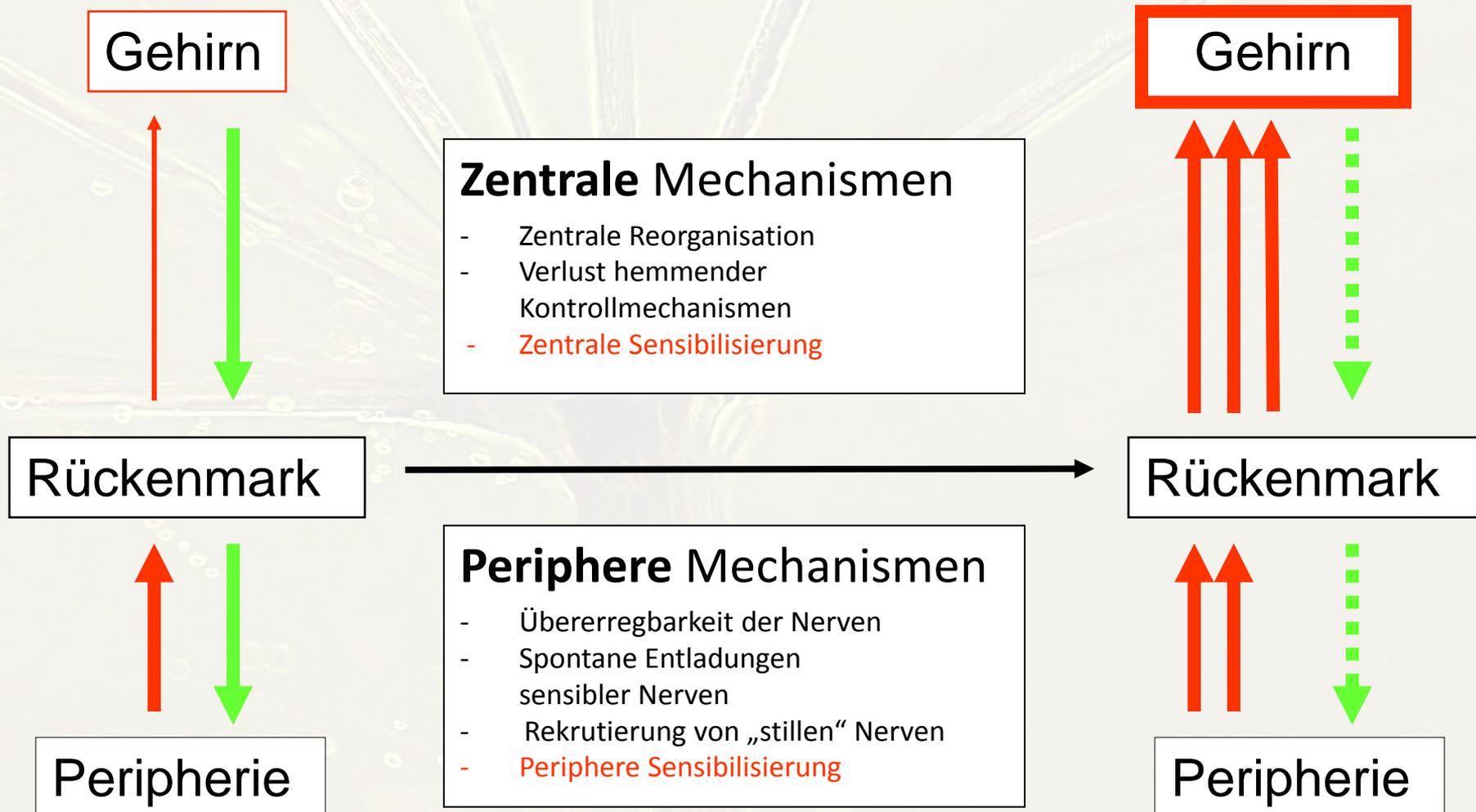
Rückenmark



Peripherie

- Wahrnehmung
- Emotionale Verarbeitung
(Psycho-Sozial)
- Gegensteuerung
- Umschaltung/Modulation
- “Torwächter“
- Abwehrreflexe
- “Tatort“

Biologische Chronifizierungsprozesse (I)



Biologische Chronifizierungsprozesse (II)

Belohnungs- und Lernprozesse

Veränderung deszendierender
Bahnen

Aktivierung WDR-Neurone

Hemmung GABAerge
Interneurone (u.a.Zelltod)

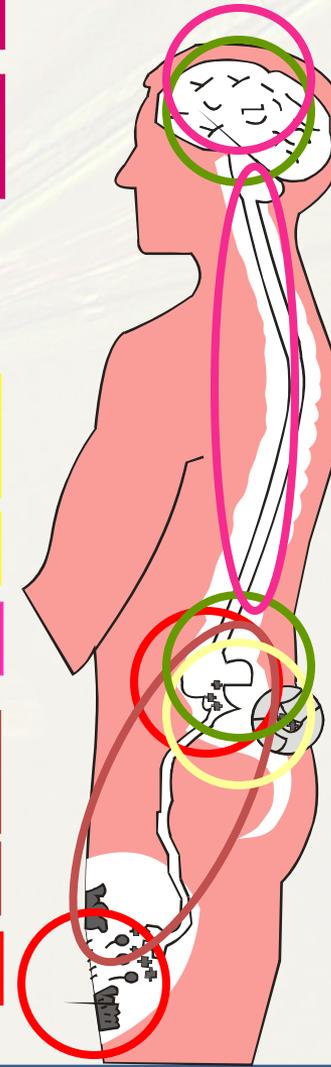
Aktivierung Gliazellen

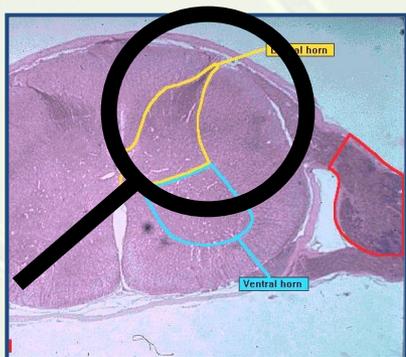
Aktivierung Makrophagen

Neu-Überexpression Na-
Kanäle

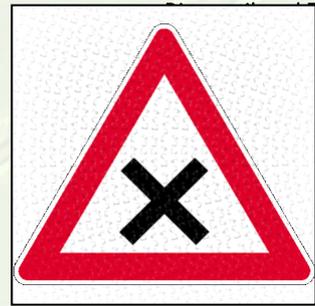
Spontane elektrische Signale

Chemischer Reiz/ Entzündung





Supraspinal influences:
5-HT and Alpha2 - adrenoreceptors
antidepressants, tramadol, tapentadol
paracetamol



Postsynaptic receptors

Opioids
Peptides

Ketamine,
Memantine
Methadone

Presynaptic receptors

Primary afferent nociceptor

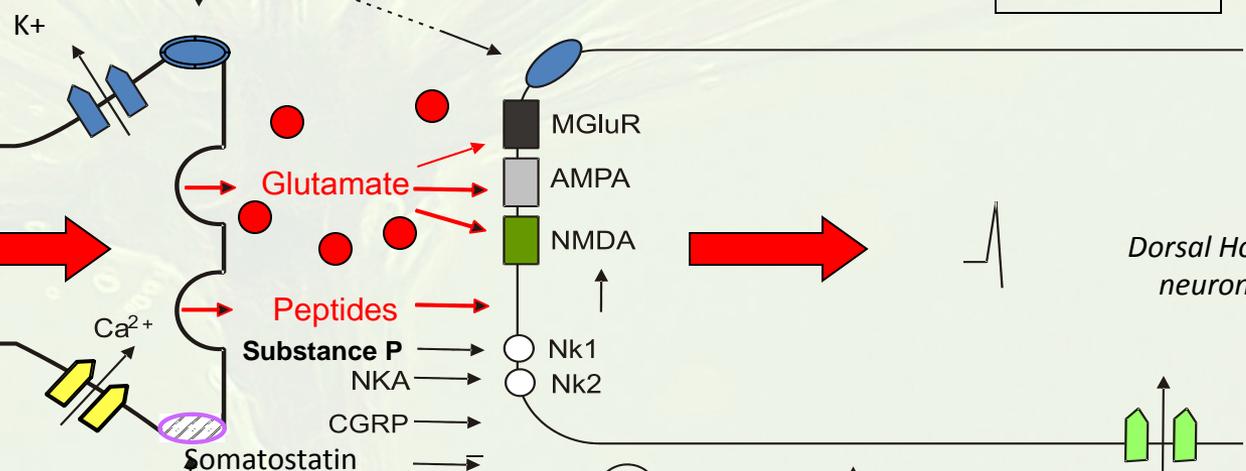
Local anesthetics
Topiramide Tegretol

Gabapentin
Pregabalin

Endocannabinoids

GABA
Enkephalines

Local anesthetics



A-fiber

Local interneurons

Dorsal Horn neuron

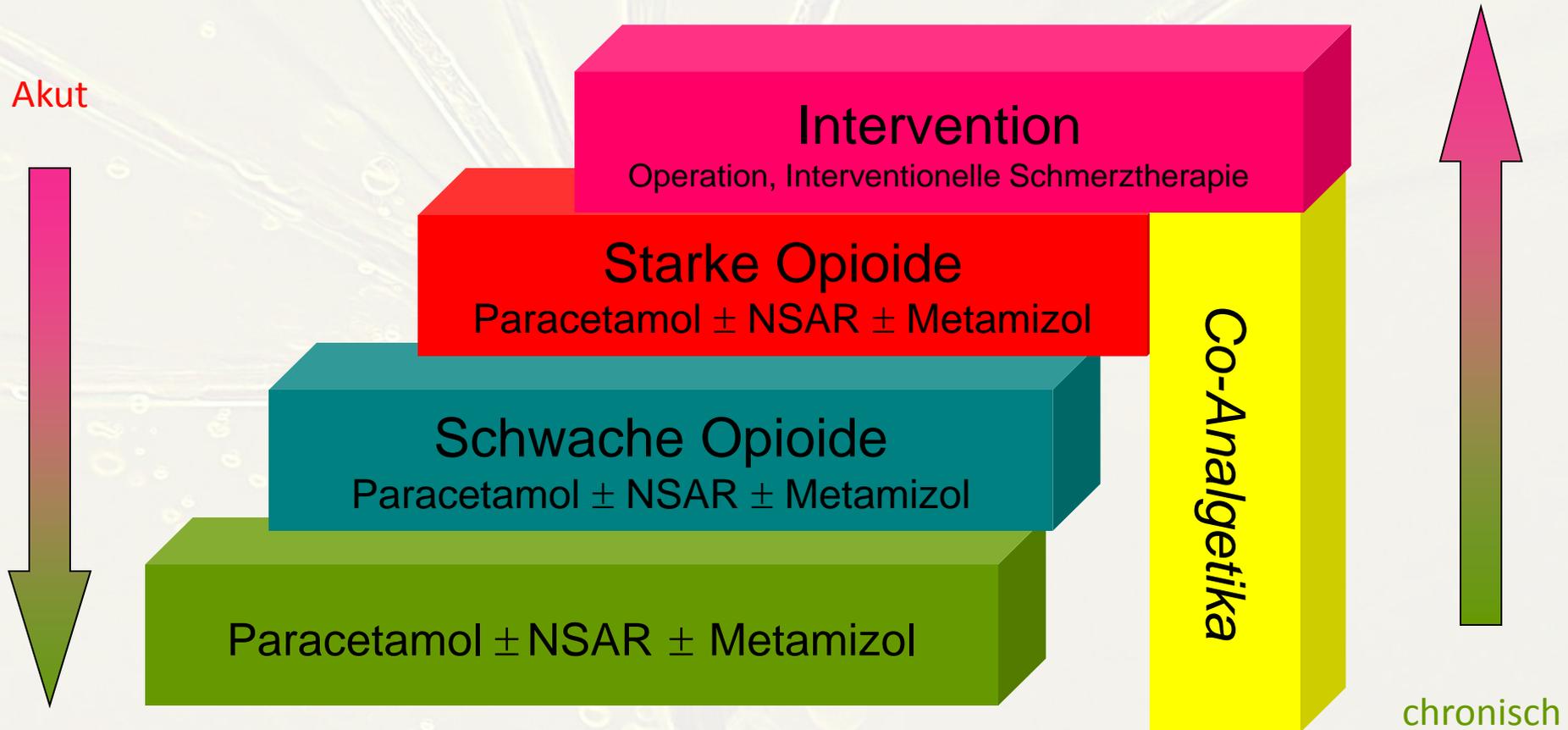
Schmerzbehandlung

Stufenschema nach WHO

Mechanismenbasierte Schmerztherapie

Nozizeptiv - Neuropathisch

WHO-Schema



Historischer Rückblick:

WHO- Stufenschema bei Tumorschmerzen

By the ladder (Stufenweise)

By the clock (Regelmässig)

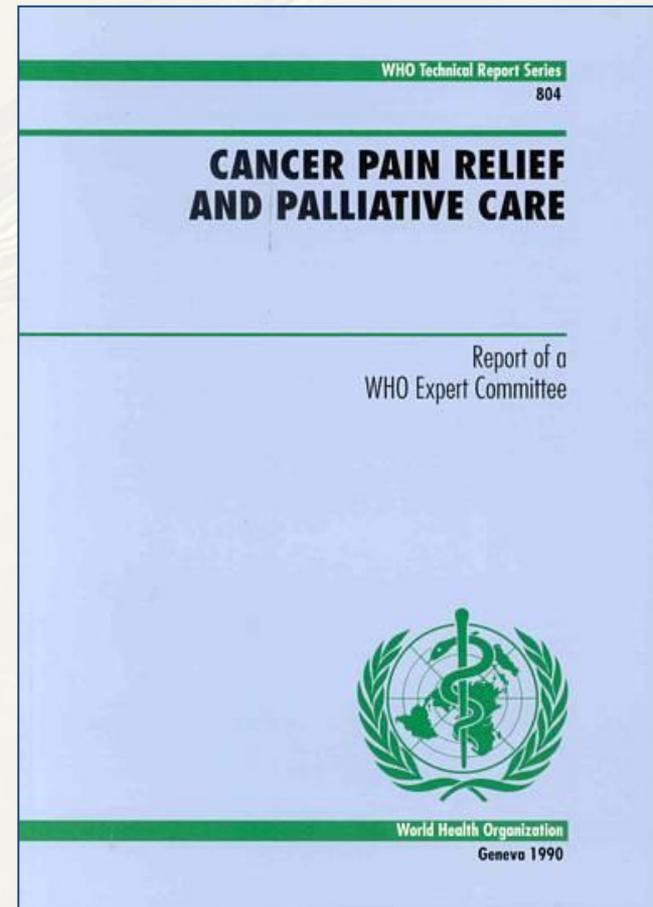
By the mouth (Oral/Transd.)

Bei malignen Schmerzen

Immer Basis und Reserve

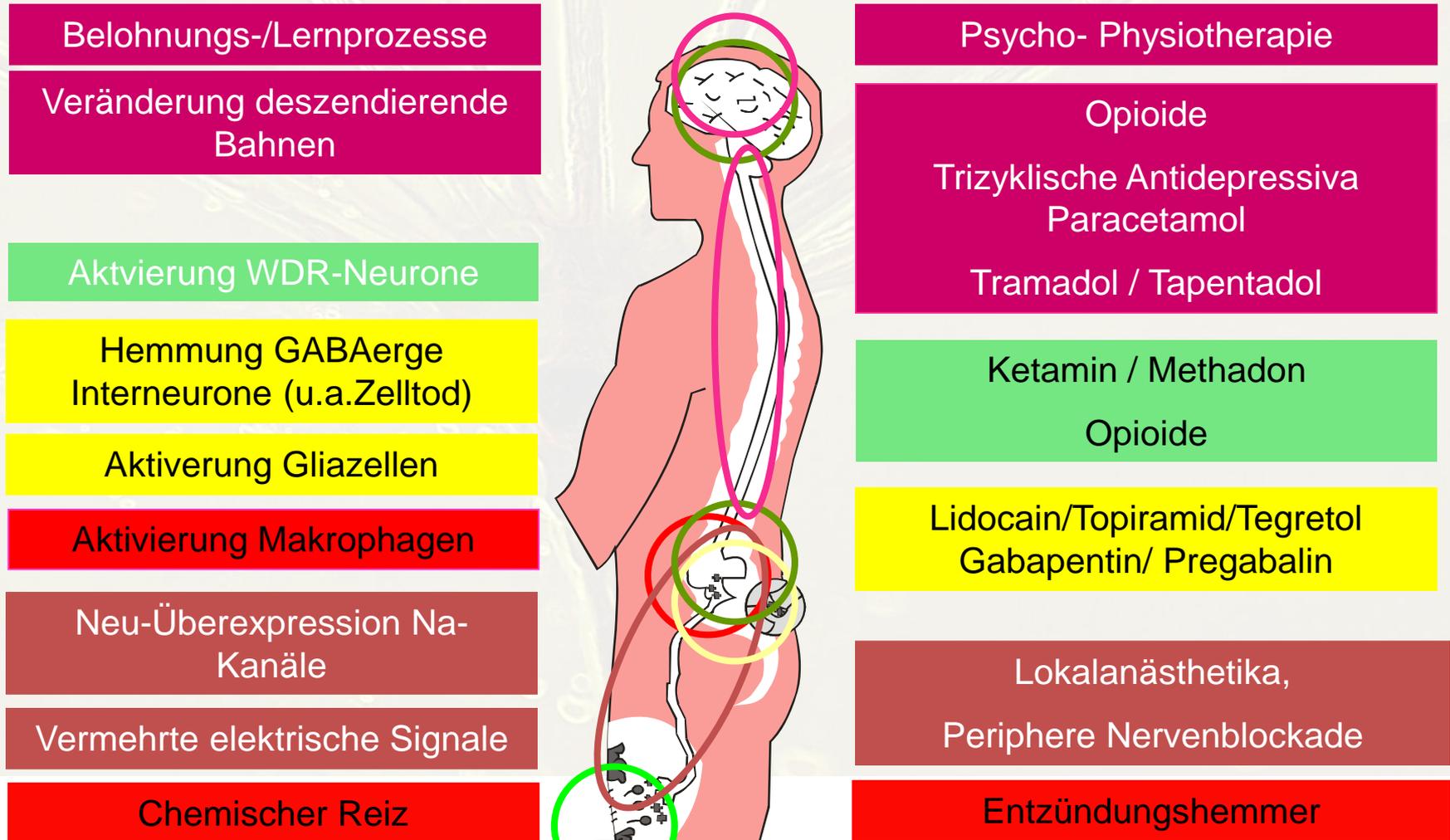
Bei benignen Schmerzen

Nur Basis



Heute:

Mechanismenbasierte Schmerztherapie



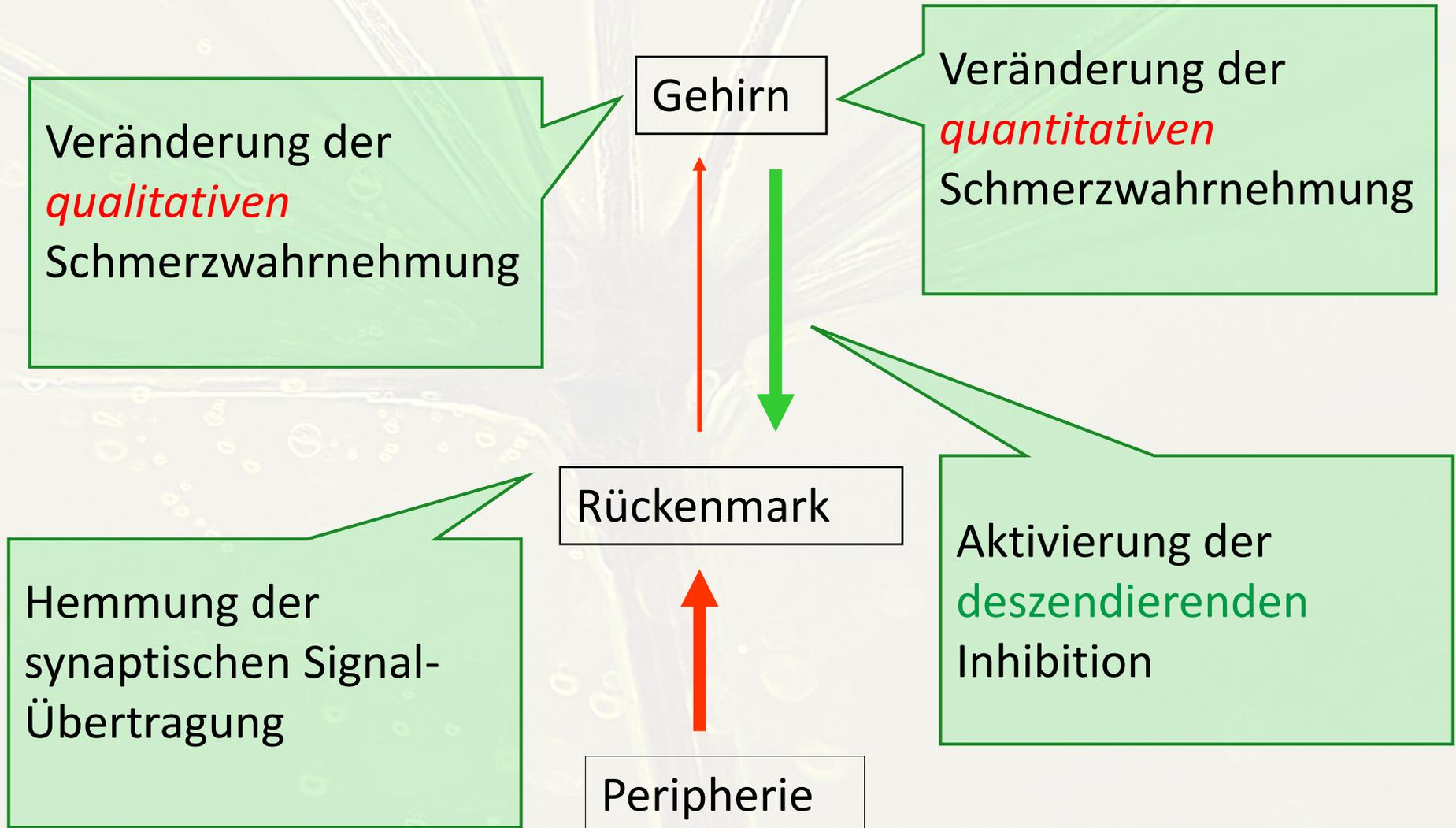
Wirkmechanismen

Individuelle Unterschiede

Toleranz

Abhängigkeit und Sucht

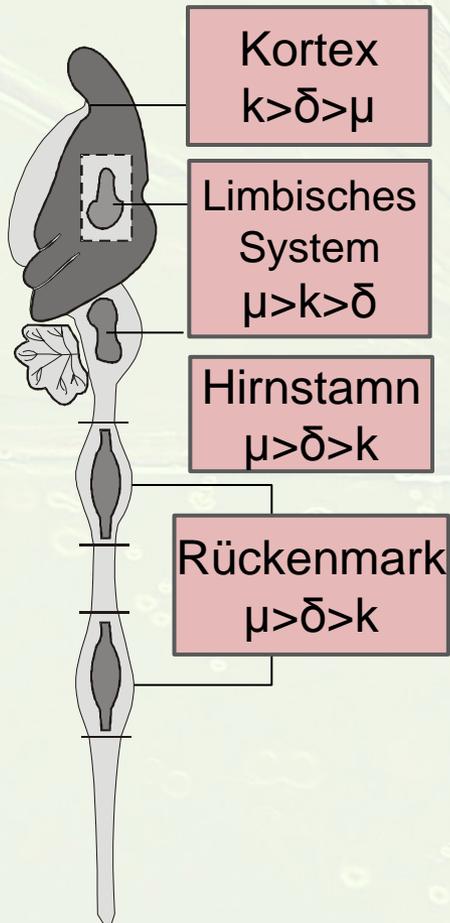
Opioide: Analgesie durch Beeinflussung der Schmerzverarbeitung



Individuelle Unterschiede der Opiode in Wirkung und Nebenwirkung

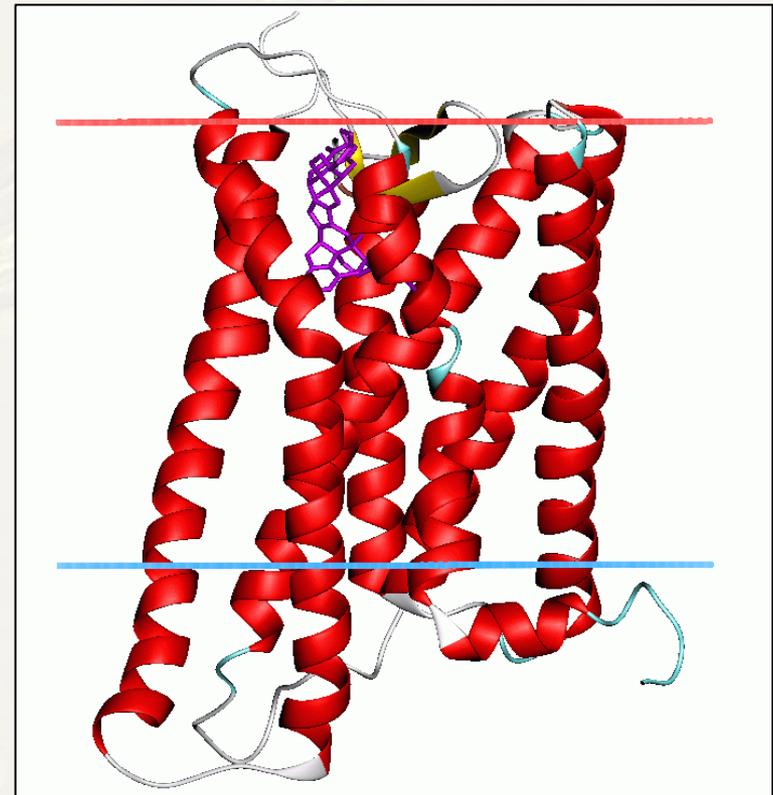
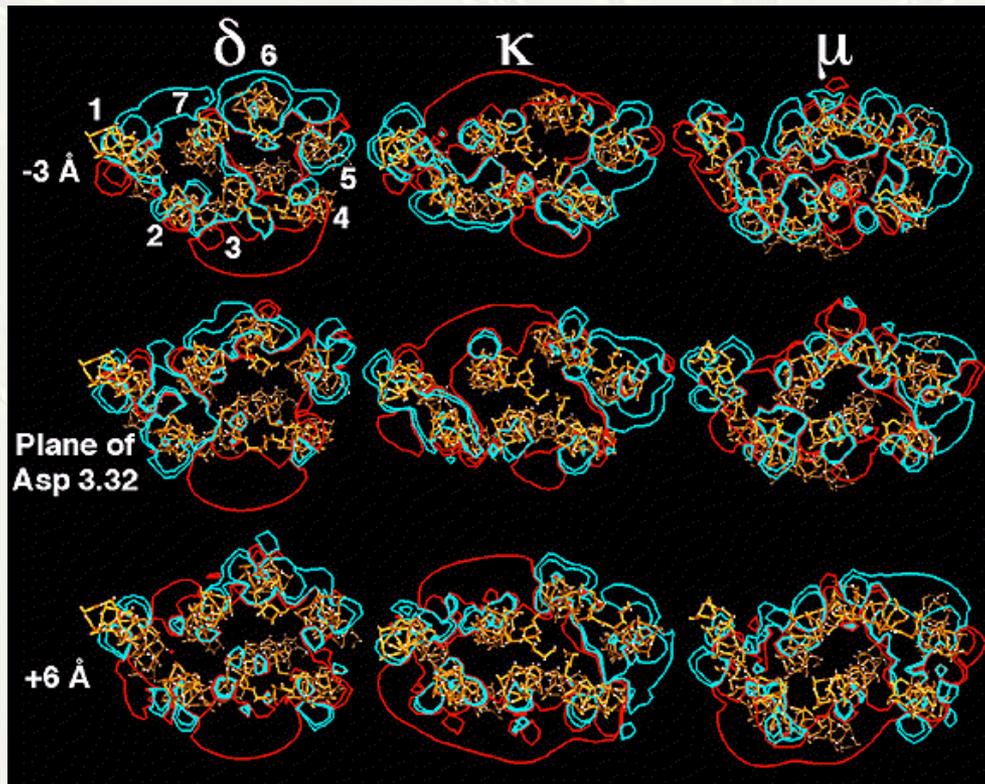
- Häufigkeit (Dichte) der verschiedenen Opiatrezeptoren
- Verteilung der verschiedenen Opiatrezeptoren
- Aufbau der individuellen Opiodrezeptoren
-

Rezeptortypen und Verteilung

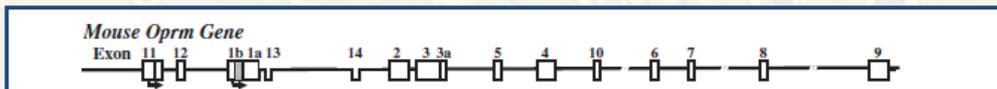


Rezeptortyp und hauptsächliches Vorkommen	Opioid-Analgetika und endogene Opioid-Peptide		Wirkungen Zentral - Peripher
	Agonisten	Antagonisten	
μ Thalamus Hirnstamm Cortex	Morphin Pethidine Methadon Fentanyl Buprenorphin β - Endorphin	Naloxon Naltrexon Pentazocin Nalbuphin	Analgesie Euphorie Miosis Atemdepression Obstipation Antitussive Wirkung Erbrechen Bradykardie Harnrentention
δ Limbisches System Cortex	Leu- Enkephalin B- Endorphin	Naloxon Naltrexon	Analgesie Verhaltens- änderungen
K Hypothalamus	Pentazocin Nalbuphin Dynorphin	Naloxon Naltrexon	Analgesie Sedation Dysphorie
<i>Reiner Agonist / Reiner Antagonist / Partieller Agonist / Gemischter Agonist – Antagonist</i>			

Opioid-Rezeptoren



Opioidempfindlichkeit Genetische Variabilität (Mäuse)



Sensitivity of Mouse Strains to Morphine

Strain	Morphine, 5 mg/kg (%)
BALB/c	90
CD-1	76
C57/bg ^J	62
HS	62
Swiss Webster	40
C57/+	40
CXBK	0

Table 1. Rat strain differences of relevance to pain

Trait	Parameters	Administration	Stimulus	Strain Difference*	Ref.					
Nociceptive sensitivity				Thermal						
				TW	WAG > F344	117				
				TF	LE = LEW = WIS > F344 = SD	118				
				HP	LEW > F344	119				
				FJ	F344 > SD	120				
				CD	LEW > F344	121				
				VF	F344 = LEW = WIS > SD	42				
				CFA	LEW > SD	122				
				CFA	LEW > AVN	123				
				NT	SD > WKY	124				
Neuropathic				NT	LE = SAB = SD = WKY > LEW	125				
				NT	BUF = SD > BN > WIS > LEW	126				
				Analgesia	Morphine	0-15 mg/kg	i.p.	FJ	SD > F344†	120
						0-10 mg/kg	i.p.	TF	SD > WIS	127
Analgesia				0-10 mg/kg	i.p.	TW	F344 > WAG	117		
				0-20 mg/kg	i.p.	FT	F344 > LEW	41		
				0-10 mg/kg	i.p.	TF	LE = SD ≈ LEW = WIS ≈ F344	118		
				0-10 mg/kg	s.c.	HF	SD > WKY	128		
				50-400 µmol/kg	s.c.	TF	SD > DA	116		
				Clonidine	0-60 µg/kg	i.p.	FT	SD > WKY†	129	
				10 µg	i.c.v.	TW	WAG > F344	130		
				TRH	1 mg/kg	i.p.	TW	WAG > F344	131	
				Serotonin	0-300 µg/kg	i.v.	TF	SD > WKY	132	
				0.5 µg	i.c.v.	TW	F344 > WAG	130		
Footshock	1.5 mA	TW	F344 > SD†	133						
Restraint	30 min in tubes	TF	LE = SD > F344 = LEW = WIS	118						
Acupuncture	100 Hz, 1-3 mA	TF	P77PMC > WIS	134						
Analgesic tolerance	Morphine	14 × 5-10 mg/kg	i.p.	TF	SD > WIS	127				
		8 × 10 mg/kg	s.c.	HP	WKY > SD	128				
Nociceptive sensitivity				Thermal						
				HP	B6 = ICR = SW > BALB	135				
				HP	B6 > D2 > C3H	136				
				HP	B6 > 7 others	62				
				HP	RHIS > 9 others > AKR	59				
				HT	B6 > 9 others > AKR	59				
				TW	B6 > 9 others > RHIS	59				
				AC	CBA > C3H = D2 > B6	137				
				AC	C3H = CBA > 6 others	62				
				AC	C3H > 9 others > 129	59				
Neuropathic				FT	13 others > A	138				
				NT	OF1 = BALB > NMR1 > B6CBAF1	139				
				NT	C3HeB > ICR	140				
				NT	B6 > 8 others > AKR = C58	59				
Hypersensitivity				Thermal						
				CAR	BALB > 9 others > SM	59				
				PNI	AKR > 9 others > C58	59				
Mechanical				PNI	129 > 9 others > CBA	59				
				Analgesia	Morphine	0-8 mg/kg	s.c.	HP	CF-1 > CFW	141
0-320 mg/kg	i.p.	HP	SW > B6 = BALB = ICR			135				
0-2 mg/kg	s.c.	AC	A = B6 = D2 > C3H = ICR = SW			142				
75 mg pellet		TF	SW > ICR			143				
75 mg pellet		HP	C3H = D2 > CD-1			144				
5 mg/kg	s.c.	TF	BALB > CD-1 > SW			145				
5 mg/kg	s.c.	HP	BALB > CD-1 > SW			145				
0-100 mg/kg	s.c.	HP	BALB = CBA = D2 > AKR = B6 = C3H			62				
0-10 mg/kg	s.c.	AC	B6 = D2 > C3H = CBA > AKR			62				
0-12 µg	i.c.v.	TW	C3H > 9 others > SWR†			58				
U-50,488	5 mg/kg	s.c.	TF	CD-1 > SW > BALB	145					
NalBzoH	50 mg/kg	s.c.	TF	CD-1 > SW > BALB	145					
D-phenylalanine	0-400 mg/kg	i.p.	HP	B6 = C3H > BALB = D2	146					
Nitrous oxide	25-75%		AC	A > 8 others > D2	147					
Alprazolam	0-100 mg/kg	i.p.	TF	BALB > SW > B6 = CD-1	148					
Nicotine	0-10 mg/kg	i.p.	TF	CD-1 > CF-1	149					
Epibatidine	0-0.1 mg/kg	s.c.	TW	A > 7 others > C3H	150					
Acetaminophen	0-250 mg/kg	s.c.	AC	AKR > 6 others > BALB	(unpu)					
Analgesic tolerance	Morphine	9 × 50-100 mg/kg		HP	B6 = BALB = ICR > SW	135				
		75 mg pellet		TF	SW > ICR	143				
		75 mg pellet		TF	CD-1 > 129†	151				

Ursachen für Dosissteigerungen bei chronischer Opioidgabe

Progression der Grunderkrankung

Geänderte Kinetik:

- a) Veränderte Absorption Darm/Haut
- b) Medikamenteninteraktionen

Gesteigerter Metabolismus (Abbau)

Opioidinduzierte Hyperalgesie

Toleranzentwicklung

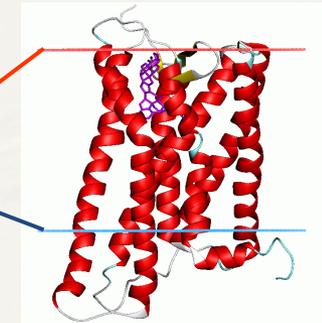
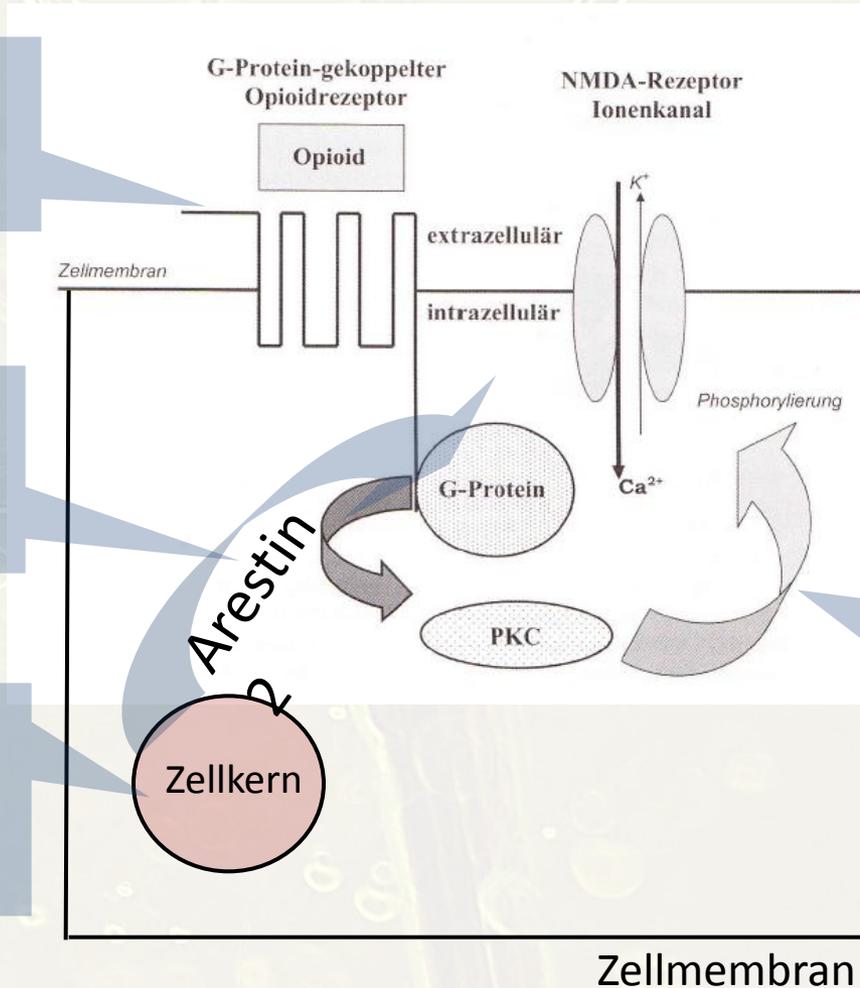
Toleranzentwicklung

Zelluläre Mechanismen

Desensibilisierung
am Rezeptor
(Sekunden)

Downregulierung
des G-Proteins
(Minuten)

Hemmung der
Genexprimierung
(Tage)



NMDA-
Deblockierung
durch
gesteigerte
Phosphokinase
(PKC)- Synthese
(Stunden)

Opioid – Toleranz

Klinische Beobachtungen

Häufiger...

- Bei jüngeren Patienten
- Wenn kurzwirksame Opioide eingesetzt werden
- Bei Opioiden, welche eine niedrige intrinsische Aktivität am Rezeptor besitzen (z.B. Fentanyl)
- - Bei Patienten ohne Schmerzen

Seltener...

- Wenn starke Schmerzen behandelt werden (Tumorpatienten)
- Wenn retardierte Opioide verwendet werden

Opioide: Abhängigkeit und Sucht

Physische Abhängigkeit

- Immer
- Typische Entzugssymptome, jedoch kein Delir wie bei Alkohol

Prävention des Entzugs möglich durch

- Regelmässige Einnahme **während** der Therapie
- Langsames Reduzieren (Tapering) **bei Ende** der Opiattherapie

Psychische Abhängigkeit - Sucht

- Bei korrekter Anwendung selten
- Prädiktoren und Risikofaktoren bekannt: - z.B. Genetik, Psychosoziales Umfeld, Opioid- und Applikationsart

Prävention der Sucht möglich durch:

- Aufklärung, Suchtvertrag und kontrollierte Abgabe, Screening-Fragebögen
- Enges Monitoring des Therapieerfolges (Schmerz und Funktion)
- Wahl des richtigen Opioids und der Applikationsart (retardiert)

Wirksamkeit der Opioidtherapie

Evidenz

Neuropathischer Schmerz

Unterschied der Therapieziele bei malignen und nicht-malignen Schmerzen

MALIGNE Schmerzen (Tumor)

- Schmerzreduktion
- (Komfort)

NICHT-MALIGNE/“BENIGNE“

- Schmerzreduktion
- und (obligat)
- **Physische Funktionsverbesserung**
- **Erleichterte physikalische Therapie**
- **Soziale Funktionsverbesserung**

Schmerz 2009 · 23:440–447
DOI 10.1007/s00482-009-0839-9
Online publiziert: 4. September 2009
© Deutsche Gesellschaft zum Studium
des Schmerzes. Published by Springer
Medizin Verlag - all rights reserved 2009

H. Reinecke¹ · H. Sorgatz²

¹ Leitlinienbüro LONTS, Klinische Psychologie und Psychotherapie,
Technische Universität Darmstadt

² Leitlinienbüro LONTS, Psychologie, Technische Universität Darmstadt

S3-Leitlinie LONTS

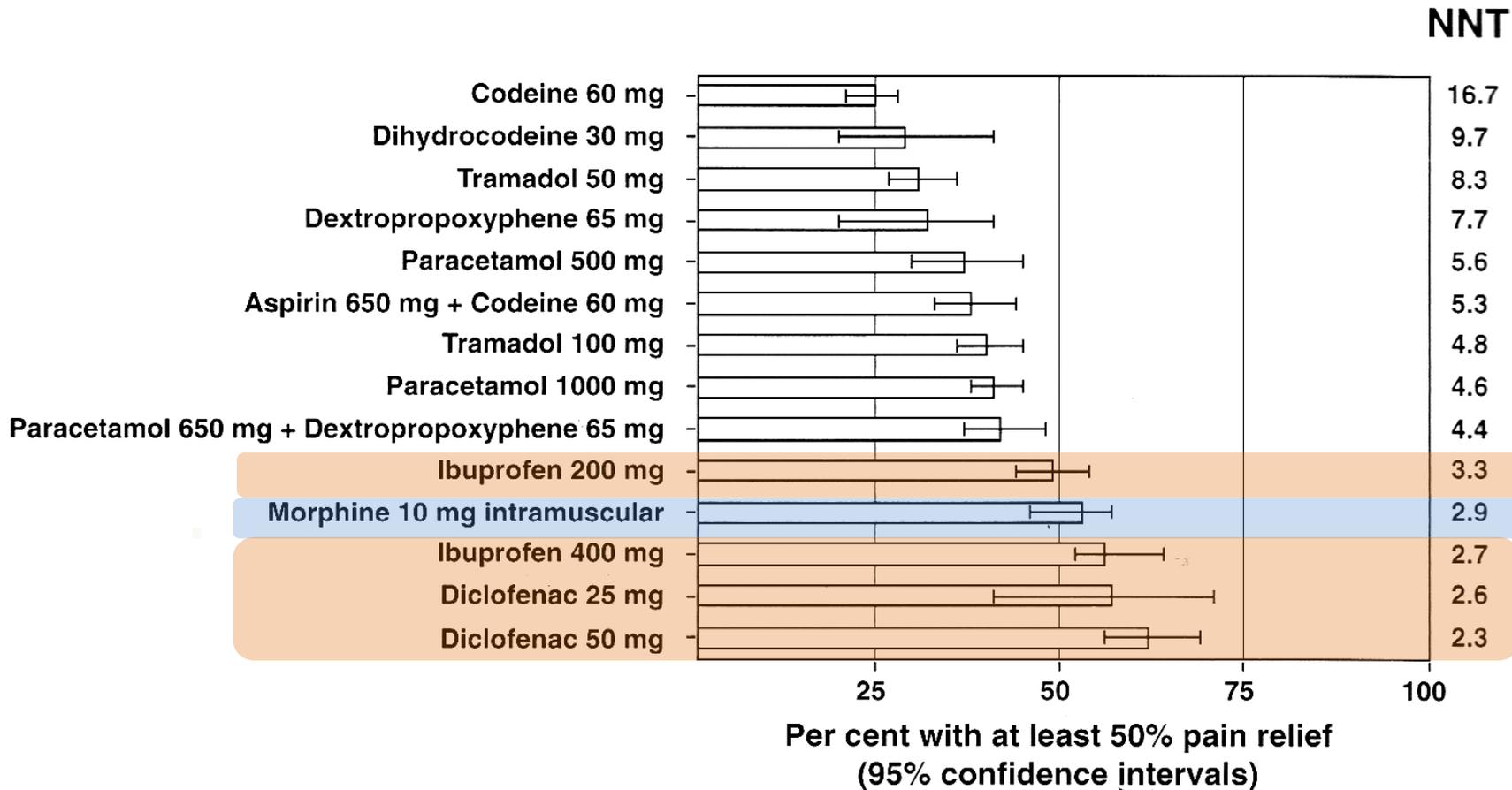
Langzeitanwendung von Opioiden
bei nicht tumorbedingten Schmerzen

- Metaanalyse 60 RCT, $n^{\text{tot}} = 18'000$
- Autoren: Nicht Schmerztherapeuten
- „Langzeit-“ Anwendung = 3-13 Wochen
- Arthritis/Arthrose >>> Neuropathisch > Rücken > Muskel
- Meist: Placebo-NSAR-Opioid

S3-Leitlinie LONTS: Resultate

- Schmerzlindernde Wirkung von opioid- und nicht-opioidhaltiger Analgetika **bis 13 Wochen** belegt
- Schmerzlinderung **25 Punkte** von 100
- Abzüglich Placebo **8-12 Punkte** von 100
- (Anmerkung: „klinisch relevant“ = 30-50 **Prozent**¹)
- **Kein** signifikanter Unterschied zwischen Opioiden und anderen Analgetika

NSAR: Analgetische Potenz bei nozizeptiven Schmerz



S3-Leitlinien LONTS: Empfehlungen

- ++ Erst wenn auch **andere Massnahmen** geplant
- ++ Erst wenn Kinderwunsch, psychische Instabilität,...
affektive Störung **ausgeschlossen**
- + **Nicht bei Kopfschmerzen** oder „funktionellen
Störungen“ (Bsp. Irritable Bowel)
- ++ Nur nach **Aufklärung und Einverständnis**
- ++ Überprüfung nach 6 Wochen ob **Schmerz↓** oder
Funktion↑
- ++ Beendigung: täglich 80-90% ↓ der Vor-Tagesdosis
- **Über 3 Monate anhaltende Opioidtherapie nur in
besonderen Fällen und engmaschiger Überprüfung**

Alternativen zur Opioidtherapie (?)

NSAR bei Nozizeptiven Schmerzen

Antineuropathische Schmerztherapie

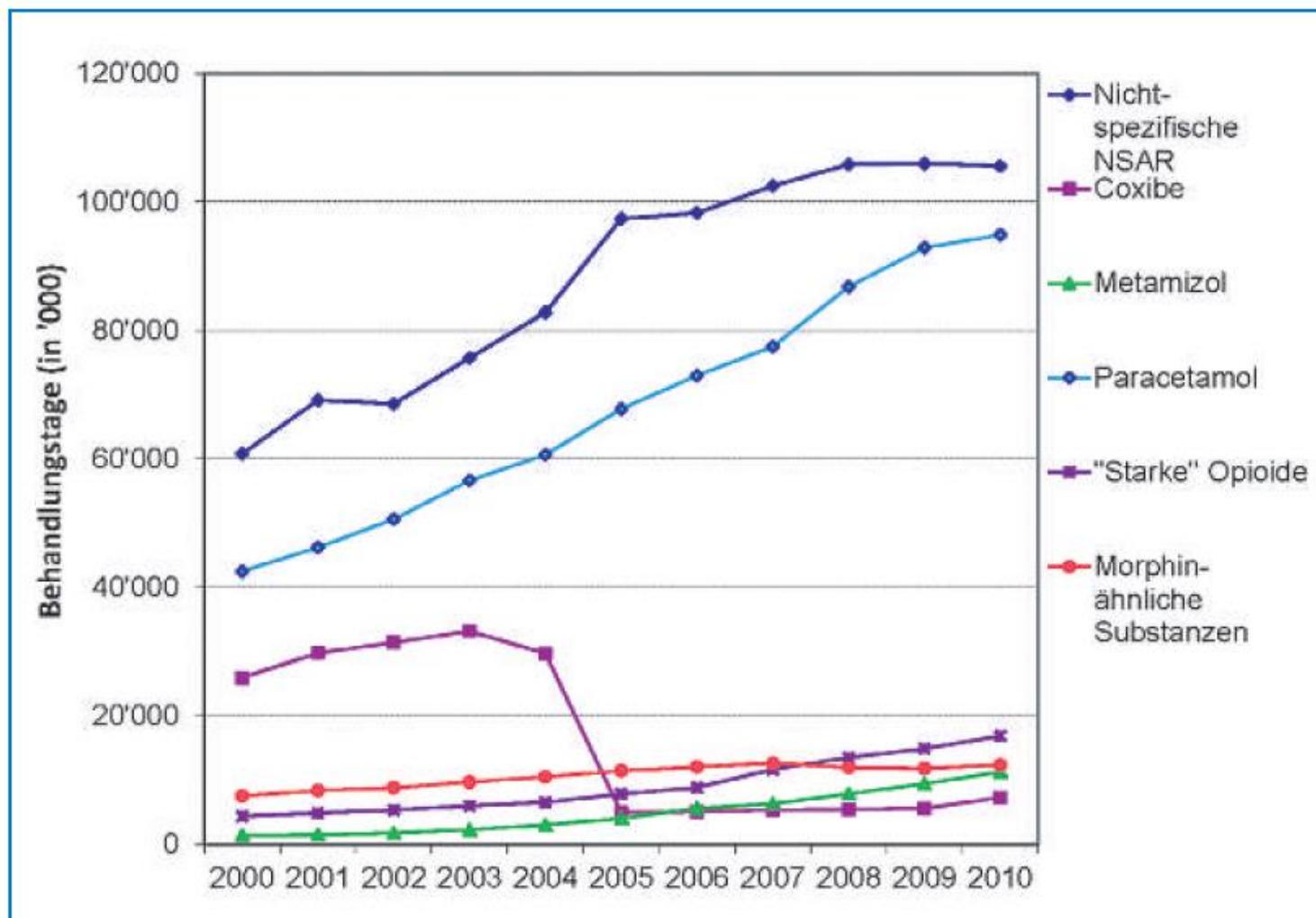
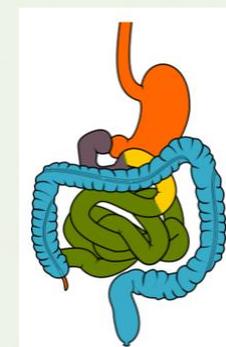
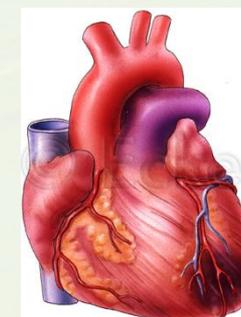
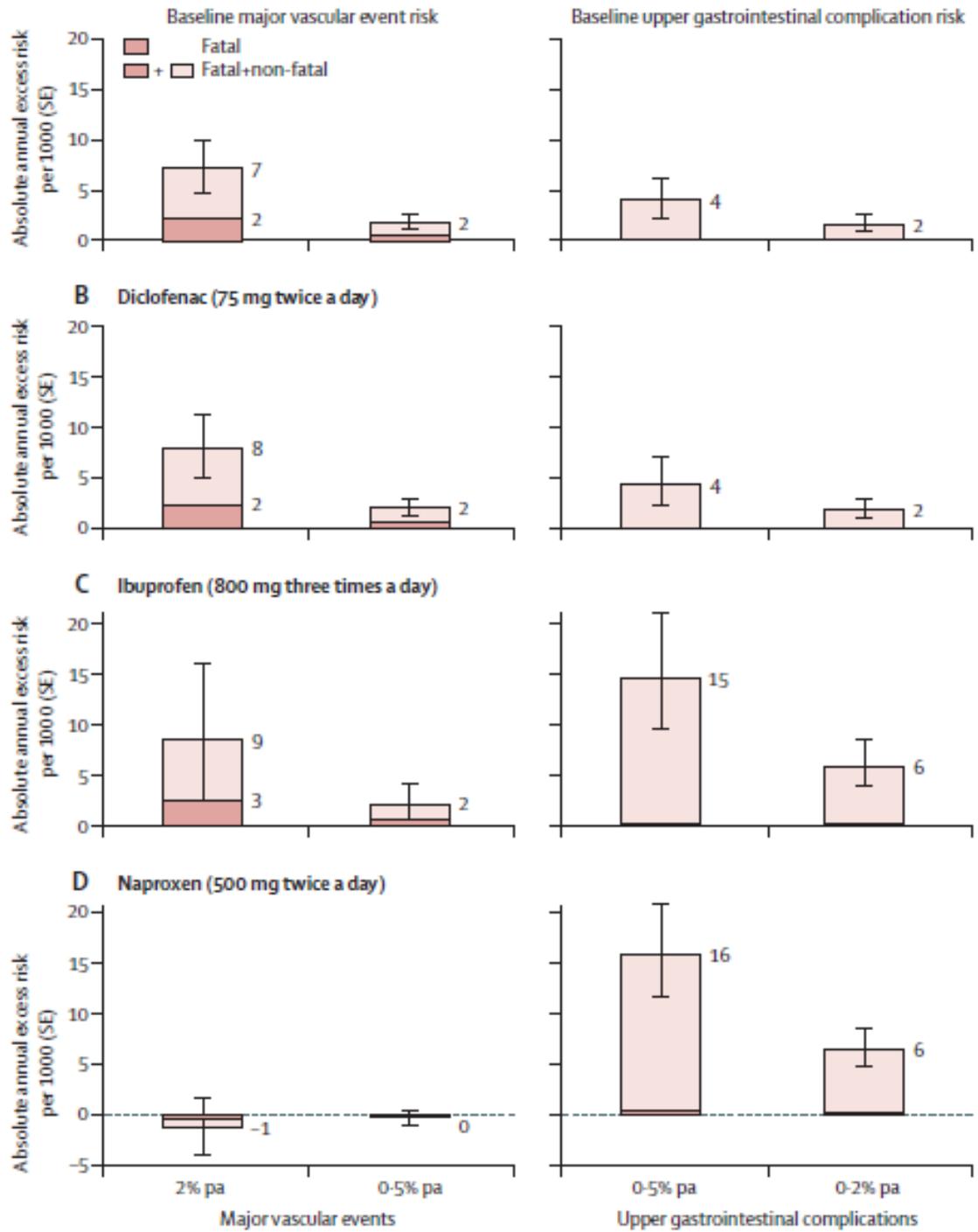


Abbildung 1

Entwicklung der Behandlungstage in den Jahren 2000 bis 2010 für ausgewählte Analgetika / Antiphlogistika.

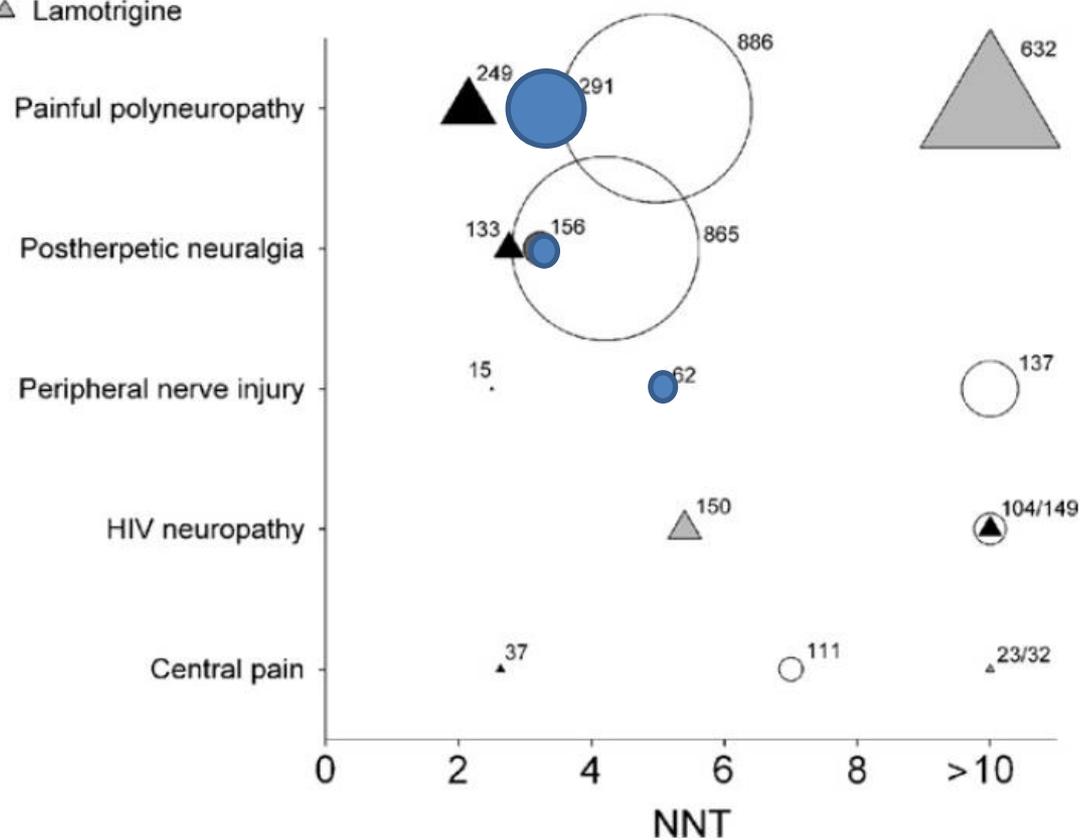
Pharmazeutische Gesellschaft Zürich / ETH

30. Januar 2014

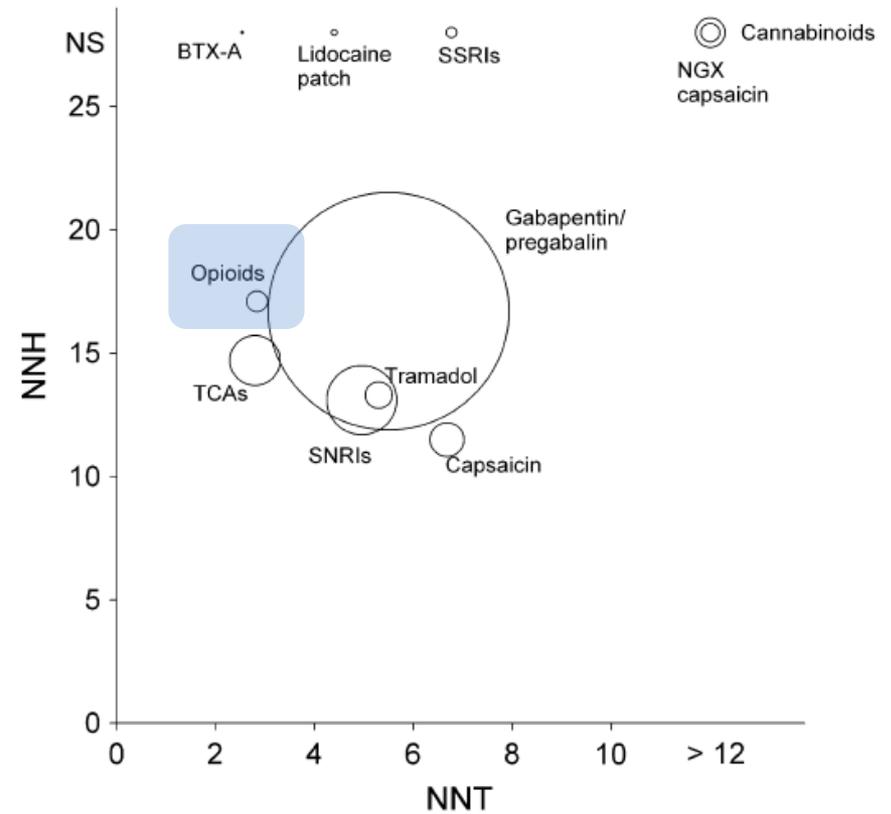
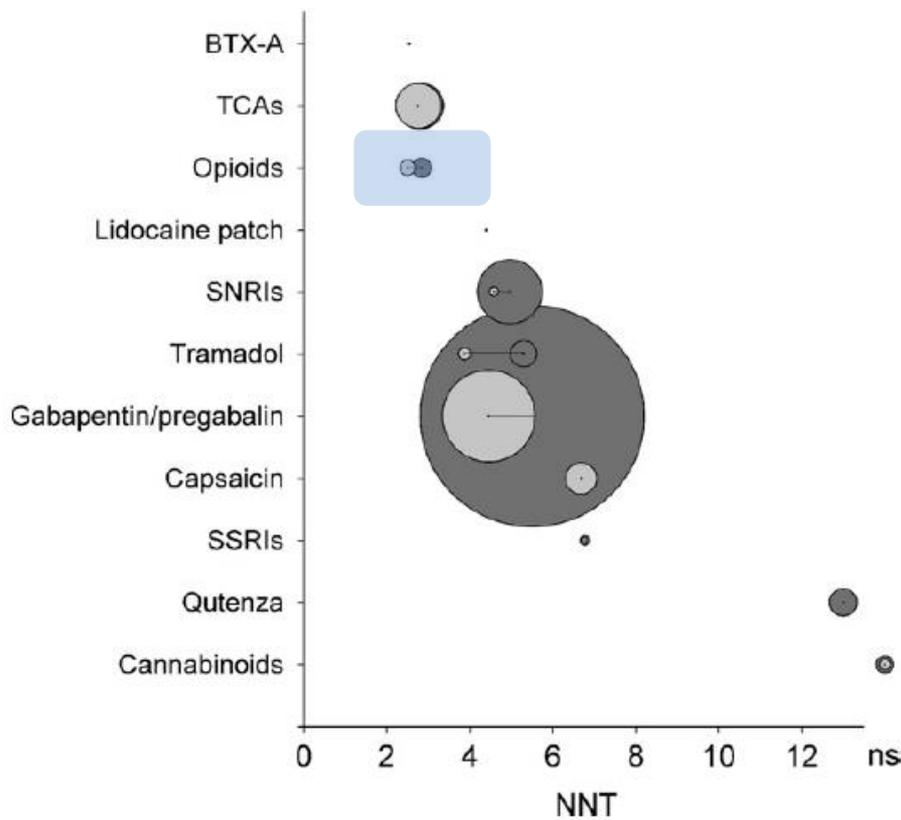


Opioide bei neuropathischen Schmerzen (1)

- ▲ Tricyclic antidepressants
- Gabapentin/pregabalin
- Opioids/tramadol
- △ Lamotrigine



Opioide bei neuropathischen Schmerzen (2)



Fluch oder Segen?

Praktische Schlussfolgerungen:

- Opioide sind haben ihren festen Platz bei der Behandlung von Tumorschmerzen
- Opioide werden immer häufiger bei benignen Schmerzen eingesetzt (Evidenz ?)
- Parallel nehmen Opioidmiss- und Opioidfehlgebrauch zu: damit laufen die Opioide Gefahr an Stellenwert in der multimodalen Schmerztherapie zu verlieren
- Um auch in Zukunft trotzdem Opioide bei **möglichst vielen** Schmerzpatienten erfolgreich und **möglichst gefahrlos** einsetzen zu können braucht es:
 - eine systematische Evaluation vor und Reevaluation während jeder Opioidtherapie (4 A's)
 - eine gute Zusammenarbeit aller Beteiligten und im Zweifelsfall temporär die Begleitung des Patienten durch einen Schmerzspezialisten

Besten Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Fragen?