

Tiered pain therapy in case of non-cancer pain – more than opioids

A. Kopf

Abgestufte Schmerz- therapie bei Nicht- tumorschmerzen – mehr als Opioide

Zertifizierte Fortbildung

CME online

BDA- und DGAI-Mitglieder müssen sich mit ihren Zugangsdaten aus dem geschlossenen Bereich der BDA- und DGAI-Webseite unter der Domain www.cme-anesthesiologie.de anmelden, um auf das Kursangebot zugreifen zu können.

Zusammenfassung

Chronische Schmerzerkrankungen sind nur in einem multimodalen Therapiekonzept suffizient zu behandeln. In einem solchen multimodalen Therapieansatz können Opioide in der Behandlung des chronischen, nicht tumorbedingten Schmerzes bei ausgewählten Patienten zur Schmerzlinderung beitragen. Durch die zunehmende Verschreibung von Opioiden im ambulanten Bereich – und damit deren vermehrter Verfügbarkeit – gewinnen neben Fragen der Wirksamkeit zunehmend auch Aspekte der Schädlichkeit (Patientensicherheit) an Bedeutung. Die kürzlich veröffentlichte Aktualisierung der S3-Leitlinie zur „Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen“ gibt dem behandelnden Arzt eine Hilfe zur Hand, auf der Basis der besten zur Verfügung stehenden Daten individuelle, fallbezogene Entscheidungen in der Behandlung von Patienten mit chronischen nicht tumorbedingten Schmerzen mit Opioiden zu treffen.

Summary

The management of chronic non-cancer pain is especially challenging and requires a multimodal therapeutic approach according to the biopsychosocial model of pain chronification. The increasing prescription of opioids for chronic non-cancer pain has lately been a source of concern regarding efficacy and side-effects. Nevertheless, opioids can play a role in chronic non-cancer pain if used within a multimodal pain

management approach. A recent guideline by the German chapter of the IASP renders viable assistance for the caregiver with recommendations concerning patient selection and assessment as well as monitoring for safe opioid use.

Einleitung

Eine Vielzahl von Erkrankungen äußert sich durch Schmerzen. Neben akuten Schmerzen nach Operationen oder Unfällen sind Schmerzen ein oft stark belastendes Symptom der meisten fortgeschrittenen Tumorerkrankungen. Als **chronifizierte Nichttumorschmerzen** können Schmerzen aber auch zur eigenständigen Erkrankung werden – mit gravierenden Folgen für die Lebensqualität der Betroffenen bei fehlender adäquater Behandlung [1] sowie hohen direkten und indirekten Folgekosten [2,3,4]. Eine viel zitierte Untersuchung [5] zur Epidemiologie chronischer Schmerzen in Europa hat gezeigt, dass ca. jeder 7. Bundesbürger an chronischen und ca. jeder 20. an chronisch-invalidisierenden Schmerzen leidet – die Methodik dieser Studie wurde jedoch wegen fraglicher Repräsentativität der Daten und unklarer Zielparameter kritisiert [6]. Während andere Publikationen nur bestimmte Schmerzsyndrome untersuchten [7], wurde in Schweden ein repräsentativer Datensatz von Arztbesuchen, bei denen nach Schmerzen gefragt wurde, ausgewertet [8]: Bei 15% der Konsultationen wurde über chronische bzw. chronisch-rezidivierende Schmerzen

Schlüsselwörter

Biopsychosozial – Multimodal
– Chronischer Nichttumorschmerz – Opioid-Indikationen
– Opioid-Langzeitbehandlung

Keywords

Biopsychosocial – Multimodal
– Chronic Non-cancer Pain –
Opioid Indications – Long-term
Opioid Therapy

berichtet, von denen je zwei Drittel muskuloskelettal und therapiebedürftig waren. Die jährlichen Aufwendungen des deutschen Gesundheitssystems für chronische Schmerzen werden auf 6-8% der Gesamtausgaben geschätzt [9].

Zum Verständnis akuter und chronischer Schmerzen

Allgemeine Pathophysiologie

Über viele Jahre dominierten überwiegend linear-kausale Erklärungsmodelle mit somatisch-sensorischer Ausrichtung die Medizin. Die Tatsache, dass

- organische Veränderungen individuell höchst unterschiedliche Schmerzwahrnehmungen hervorrufen können,
- für die Erklärung des Schmerzes zum Teil organische Ursachen fehlen,
- immer wieder therapieresistente Schmerzen die medizinischen Grenzen aufzeigen,

führte zu einer neuen Betrachtung des Schmerzes [10].

Physiologische und psychologische Aspekte – wie Kognition, Emotion und Verhalten – bestimmen die Mehrdimensionalität von Schmerzen.

Dem akuten Schmerz werden drei wesentliche Funktionen – Warnfunktion, Schutzfunktion und Rehabilitationsfunktion – zugeschrieben. Dies gibt dem akuten Schmerz eine „Sinnhaftigkeit“, da er dazu dient, die körperliche Unversehrtheit und Funktionalität zu erhalten.

Die Internationale Schmerzgesellschaft IASP (International Association for the Study of Pain) definiert Schmerzen als chronisch, wenn sie länger als drei Monate andauern. Der **chronische Schmerz** hat seinen protektiven Charakter als Warnsignal verloren und muss als eigenständige Krankheitsentität (chronisches Schmerzsyndrom) gesehen und behandelt werden. Die alleinige Klassifikation über das Kriterium Zeit ist aber nicht ausreichend.

Chronische Schmerzen sind durch eine veränderte affektive und sensorische Perzeption charakterisiert.

Die Beeinträchtigung des Patienten resultiert also nicht allein durch anhaltende Schmerzen, sondern durch bestimmte auslösende und aufrechterhaltende Prozesse bzw. Stressoren, an denen

- neuroplastische und sensorisch-diskriminative,
- kognitiv-evaluative,
- motivational-affektive und
- soziale

Komponenten beteiligt sind.

Weitere Beeinträchtigungen können sich durch Komorbiditäten ergeben. So sind chronische Rückenschmerzen – zunehmend mit der Schmerzintensität und -beeinträchtigung – mit zum Teil multiplen Komorbiditäten assoziiert, v.a. mit Arthrose, Depression und pulmonalen Erkrankungen [11].

Bei länger anhaltenden Schmerzen aller Art soll stets nach Risikofaktoren für eine Chronifizierung (in den o.g. Dimensionen) sowie nach Komorbiditäten gesucht werden, um frühzeitig eine den spezifischen Erfordernissen des chronischen Schmerzsyndroms entsprechende Diagnostik und Therapie einleiten zu können.

Einen wesentlichen Meilenstein auf dem Weg zum Verständnis von **Schmerz als multifaktorielles Phänomen** lieferte die Gate-Control-Theorie, die im Jahr 1965 von Melzack und Wall [12] auf Basis von Erkenntnissen der Spezifitätstheorie und Summationstheorie – erweitert durch neue Aspekte – entwickelt wurde. Aufgrund zunehmenden Wissens über diese neurophysiologischen Prozesse wurde die Gate-Control-Theorie inzwischen mehrfach modifiziert, erweitert und vervollständigt [13].

Supraspinal modulieren drei verschiedene Komponenten den **afferenten Schmerzreiz** und beeinflussen die daraus entstehende **subjektive Schmerzerfahrung**:

- Das **sensorisch-diskriminative System** verarbeitet die räumlich-zeitliche Schmerzwahrnehmung sowie die Reizintensität;
- das **motivational-affektive System** moduliert die emotionale Wahrnehmung und Bewertung;
- das **kognitiv-evaluative System** setzt sich aus früheren Schmerzerfahrungen, der Bewertung des situativen Kontextes sowie aus kulturellen Einflussfaktoren zusammen.

Ergänzend zu den neurophysiologischen Erkenntnissen hat insbesondere die psychologische Forschung – mit ihrem Blick auf innerpsychische, verhaltensbezogene und interaktionelle Aspekte – einen wesentlichen Anteil daran, das **Schmerzerleben** besser zu verstehen. Psychische und somatische Aspekte interagieren und modulieren, hemmen oder verstärken jedes Schmerzgeschehen. In der seit fast 20 Jahren bestehenden Schmerzdefinition der IASP finden sowohl die sensorischen als auch die affektiven Komponenten Berücksichtigung [14].

Über einen langen Zeitraum anhaltende oder intermittierende Schmerzen können zu einem Chronifizierungsprozess führen, der durch neuroplastische Veränderungen des Nervensystems sowie bewusste und unbewusste Lernprozesse mit komplexen psychologischen und sozialen Veränderungen, die wiederum mit dysfunktionalen psychischen Schmerzverarbeitungsprozessen einhergehen, charakterisiert ist.

Laut ICD-10, der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme), können chronifizierte Schmerzen seit einigen Jahren als eigenständige Schmerzkrankheit unter F45.41 [15] als „chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren“ klassifiziert werden, wenn das Symptom Schmerz ganz im Vordergrund steht. Entsprechend der

Komorbidität und Ätiologie sind andere Klassifizierungen jedoch teilweise sinnvoller. Bei im Vordergrund stehenden ängstlich-depressiven Symptomen kann z.B. der ICD-Code der Läsion zusammen mit F43.2 (Anpassungsstörung), bei schwererer Ausprägung auch mit F33 und bei im Vordergrund stehender Dysthymia auch mit F34.1 kodiert werden. Schmerzen im Rahmen einer psychoreaktiven Störung können mit F43.1 (posttraumatische Belastungsstörung) oder F43.2 (Anpassungsstörung) kodiert werden, bei im Vordergrund stehenden psychosozialen Faktoren wäre F45.40 (somatoforme Schmerzstörung) und bei multiplen Symptomen auch F45.1 (Somatisierungsstörungen) sinnvollerweise zu nutzen.

Laut F45.41 [15] stehen im Vordergrund der chronischen Schmerzstörung „seit mindestens 6 Monaten bestehende Schmerzen in einer oder mehreren anatomischen Regionen, die ihren Ausgangspunkt in einem physiologischen Prozess oder einer

körperlichen Störung haben. Psychischen Faktoren wird eine wichtige Rolle für Schweregrad, Exazerbation oder Aufrechterhaltung der Schmerzen beigemessen, jedoch nicht die ursächliche Rolle für deren Beginn. Der Schmerz verursacht in klinisch bedeutsamer Weise Leiden und Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen.“

Die Krankheitsverläufe sind durch ein wenig fluktuierendes Muster über meist jahrelange Zeiträume gekennzeichnet [16].

Das biopsychosoziale Schmerzmodell

Grundlagen

Zur Annäherung an ein umfassendes Gesamtverständnis wurden unterschiedliche Schmerzmodelle entwickelt. Das „bio-psycho-soziale“ Modell von Waters [17] zeigt beispielhaft die Zusammen-

hänge und Wechselwirkungen zwischen Schmerz und biopsychosozialen Faktoren, die sowohl eine Verstärkung als auch eine Verringerung der Schmerzempfindung bewirken können; es ist geeignet, das Schmerzgeschehen zu beschreiben und zu analysieren. Die Komplexität des Schmerzgeschehens erschwert zwar die Analyse des Gesamtphänomens, bietet und erfordert jedoch auch vielfältige therapeutische Ansatzpunkte.

Schmerz ist ein komplexes Phänomen, das biologische, psychische (emotionale und kognitive) sowie soziale und spirituelle Faktoren einbezieht, die wiederum soziokulturell geprägt sind.

Biologische Faktoren

Zu den biologischen Faktoren zählen die Schmerzreizleitung, Sensibilisierungsprozesse und die Schmerzmodulation.

Am Modell des Phantomschmerzes wurde in zahlreichen Untersuchungen gezeigt, dass bei chronischen Schmerzen im Vergleich zu akuten Schmerzen auch maladaptive zentrale neuroplastische Veränderungen – besonders im primären somatosensorischen Kortex – stattfinden. Das somatosensorische Schmerzgedächtnis ist durch eine Hyperreagibilität und zentrale Reorganisationsphänomene [18] sowie spezifische neuronale Degeneration [19] geprägt.

Psychische Faktoren

Zu den psychischen Faktoren zählen einerseits kognitive Komponenten wie Aufmerksamkeit, Katastrophisieren und dysfunktionale schmerzbezogene Überzeugungen sowie andererseits emotionale Komponenten wie Angst, Hilflosigkeit und depressive Stimmung.

Ausgelöst durch dysfunktionale Kognitionen kann sich Angst vor dem Schmerz auch in einem Vermeidungsverhalten vor Alltagsherausforderungen ausdrücken (Malkonditionierung). Bedeutsam für den Bewältigungsprozess sind Einstellungen und Überzeugungen gegenüber dem Schmerz sowie die Selbstwirksamkeitsüberzeugung – die Einschätzung der eigenen Problembewältigungskompetenz (Self-Efficacy). Verhaltensbezogene Strategien versuchen daher, den Abbau von unangemessenem Schon- und Überforderungsverhalten zu fördern. Weiterhin nehmen psychische Faktoren Einfluss auf die Schmerzwahrnehmung und modifizieren so biologische und soziale Faktoren wie Mobilität und soziale Interaktion.

Zu den relevanten psychischen oder auch psychologischen Mechanismen der Schmerzchronifizierung gehören Emotionen, Kognitionen und Verhaltensmuster [20].

Untersuchungen zu zentralen Prozessen der Schmerzwahrnehmung und dem affektiven Status haben gezeigt, dass bei

lang anhaltenden Schmerzen vorrangig negative **affektive Emotionen** wie Depression, Angst und Ärger auftreten. Sowohl eine erhöhte Ängstlichkeit wie auch eine erhöhte Depressivität können wiederum mit einer erhöhten Anspannung der Muskulatur sowie einer erhöhten psychophysiologischen Erregung (Arousal) einhergehen und in der Folge die Schmerzwahrnehmung verstärken und aufrechterhalten [21].

Hinsichtlich der **schmerzbezogenen Kognitionen** wird zwischen Selbstverbalisationen, die sich eher auf den Moment beziehen, und zeitübergreifenden Metakognitionen unterschieden.

Bezüglich der **Verhaltensmuster** gilt innerhalb des lerntheoretischen Verständnisses von Schmerz das Ausgangsparadigma der klassischen Konditionierung nach Pawlow im Sinne des Reiz-Reaktions-Lernens. Diese Verhaltensweisen können nach Linderung der Beschwerden anhalten und so zur Aufrechterhaltung des Circulus vitiosus durch anhaltende Vermeidung von salutogenem Verhalten führen. Die Grundprinzipien der operanten Konditionierung sind „Belohnen“ und „Bestrafen“ durch angenehme oder unangenehme Zustände nach einem Verhalten.

Sowohl das klassische als auch das operante Konditionierungsmodell setzen das Vorhandensein von Schmerzen voraus. Der Mangel beider Modelle besteht in der fehlenden Berücksichtigung von kognitiv-emotionalen Faktoren, darüber hinaus werden physiologische Prozesse im operanten Modell nicht berücksichtigt.

Soziale Faktoren

Typisch für soziale Faktoren sind die familiäre Unterstützung, der Zugang zum Versorgungssystem und der soziokulturelle Hintergrund des Patienten einschließlich spiritueller Aspekte.

Bezugspersonen können die Schmerzwahrnehmung, die Schmerzáußerung und das Therapieverhalten beeinflussen. Darüber hinaus können Zielkonflikte

beim chronischen Schmerzsyndrom eine wichtige auslösende und aufrechterhaltende Rolle spielen. Diese können vorliegen, wenn mit einer Verbesserung des Symptoms Schmerz negative Konsequenzen verbunden sind, die den Patienten in einen Konflikt geraten lassen, z.B. die Ambivalenz von „Wiederaufnahme von Arbeitstätigkeit“ vs. „Rentenantrag“. Die Inanspruchnahme des Gesundheitssystems korreliert positiv mit der Schmerzintensität und krisenhaften Lebensereignissen am Arbeitsplatz, in der Familie oder bei juristischen Auseinandersetzungen [22].

Multimodale Therapie

Das Konzept der multimodalen Therapie bei chronischen Schmerzen implementiert die o.g. „bio-psycho-sozialen“ Faktoren der Schmerzchronifizierung in die Diagnostik und Behandlung.

- Ein erstes multimodales Schmerztherapieprogramm – für Patienten mit chronischem Rückenschmerz – wurde in Dallas (USA) von Mayer et al. entwickelt und im Jahr 1987 publiziert [23].
- Das Programm diente als Vorbild für das deutsche Pilotprojekt „Göttinger Rücken-Intensiv-Programm“ (GRIP) der Arbeitsgruppe um Hildebrandt [24].
- Die „COST B13 Working Group on Guidelines for Chronic Low Back Pain“ (COST = Coopération européenne dans le domaine de la recherche scientifique et technique; Europäische Zusammenarbeit auf dem Gebiet der Wissenschaft und Technologie) hat im Jahr 2006 eine Europäische Leitlinie zur Diagnostik und Behandlung von chronischen unspezifischen lumbalen Rückenschmerzen veröffentlicht [25], in der Empfehlungen für das nationale und internationale Vorgehen formuliert worden sind. Die Empfehlungen umfassen die Diagnostik einschließlich der Indikation für bildgebende Verfahren und Einschätzungen verschiede-

Tabelle 1

Definition der multimodalen Therapie durch die Ad-hoc-Kommission „Interdisziplinäre Multimodale Schmerztherapie“ der Deutschen Schmerzgesellschaft [27].

Multimodale Therapie ist die gleichzeitige, inhaltlich, zeitlich und in der Vorgehensweise aufeinander abgestimmte umfassende Behandlung...

- für Patienten mit chronifizierten Schmerzsyndromen
- mit verschiedenen somatischen, körperlich übenden, psychologisch übenden und psychotherapeutischen Verfahren
- nach vorgegebenem Behandlungsplan
- mit identischem, unten den Therapeuten abgesprochenem Therapieziel
- mit einem Therapeutenteam aus Ärzten einer oder mehrerer Fachrichtungen, Psychologen bzw. Psychotherapeuten und weiteren Disziplinen wie Physiotherapeuten, Ergotherapeuten und Mototherapeuten
- in Kleingruppen von maximal 8 Patienten
- unter ärztlicher Leitung mit Gleichberechtigung der beteiligten Therapieformen und Disziplinen
- obligat mit gemeinsamer Beurteilung des Behandlungsverlaufs innerhalb regelmäßiger vorgeplanter Teambesprechungen unter Einbindung aller Therapeuten
- mit dem zentralen Behandlungsziel „ressourcenorientierte Wiederherstellung der objektiven und subjektiven Funktionsfähigkeit mit Steigerung der Kontrollfähigkeit und des Kompetenzgefühls“

dener Behandlungsmethoden. Dabei werden vor allem die kognitiv-verhaltenstherapeutischen und physiotherapeutisch-aktivierenden Therapieansätze als erfolgversprechend eingeschätzt. Hinsichtlich der multimodalen Therapie wird weiterer Forschungsbedarf angemahnt, um die Zusammensetzung und Intensität der Therapieelemente individualisiert besser einschätzen zu können.

- In diesem Zusammenhang wurde versucht, die verschiedenen nationalen und internationalen Leitlinien für chronischen lumbalen Rückenschmerz vergleichend zu beschreiben [26]. Dabei zeigte sich eine bemerkenswerte Konsistenz der Empfehlungen für Diagnostik und Therapie – hinsichtlich der Therapieverfahren insbesondere für Edukation, aktivierende Physiotherapie, multidisziplinäre Behandlung und der Kombination von physischen und psychologischen Interventionen.

In diesem Zusammenhang hat die Ad-hoc-Kommission „Multimodale interdisziplinäre Schmerztherapie“ der Deutschen Schmerzgesellschaft (DSG) im Jahr 2009 eine inhaltliche und strukturelle Definition des Terminus „multimodal“ erstellt [27] – die bestimmenden Faktoren sind in Tabelle 1 dargestellt.

Opioide im Therapieinstrumentarium für chronische Nicht-tumorschmerzen

Allgemeine Aspekte

Trotz intensiver Forschungsanstrengungen der letzten Jahrzehnte sind die inzwischen seit über 200 Jahren für die Schmerztherapie verfügbaren Opiate und Opioide weiterhin die wichtigste Therapieoption insbesondere für Tumor- und postoperative Schmerzzustände.

In der Folge des von den USA in den 1970er Jahren initiierten „war on drugs“ kam es zunächst global zu einem drastischen Rückgang der Opioid-Verschreibungen. Die WHO (World Health Organization; Weltgesundheitsorganisation) hat mit der „WHO-Declaration on Cancer Pain Relief“ und dem im Jahr 1986 erstmals publizierten **WHO-Stufenschema** dann geholfen, zumindest in den nordamerikanischen und westeuropäischen Staaten die Verfügbarkeit von Opioiden für medizinische Zwecke (wieder)herzustellen [28].

Besonders ausgeprägt in den USA, Skandinavien, Österreich und Deutschland ist in den letzten Jahrzehnten auch im

ambulantem Bereich ein stetig steigender Einsatz von Opioiden – vor allem von „neueren“ (u. a. transdermalen) Opioiden – zu verzeichnen, was die ambulante schmerztherapeutische Versorgung von Tumorpatienten deutlich verbessert hat, während in vielen Ländern – z.B. in Osteuropa und in sog. Entwicklungsländern – weiterhin eine Unterversorgung mit Opioiden besteht. Zunehmend werden aber auch Patienten mit chronischen nicht tumorbedingten Schmerzen (CNTS) – z.B. chronischen unspezifischen Rückenschmerzen – langfristig mit Opioiden behandelt, so dass der Anteil der Opioid-Verschreibungen für Tumorpatienten in den Ländern der OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development; Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung) auf unter 20% gesunken ist [29,30,31].

Während alle Leitlinien, Studien und Empfehlungen zur Behandlung von Tumorschmerzen und akuten (z.B. postoperativen) Schmerzen ein Opioid als erste Therapieoption empfehlen, besteht bezüglich der langzeitigen Opioid-Anwendung bei CNTS keine Einigkeit über Indikationen, Differenzialindikationen und Effektivität.

- Für die Langzeitbehandlung mit opioidhaltigen Analgetika muss neben einer möglicherweise unzureichenden Wirksamkeit auch die potenzielle Schädlichkeit diskutiert werden.
- Insbesondere in Ländern mit sehr hohen Verschreibungsraten muss gefragt werden, ob ein vermehrter Opioid-Verbrauch gleichbedeutend mit verbesserter Schmerzkontrolle und Funktionalität der Patienten ist [32,33].
- Darüber hinaus wird eine Assoziation der zunehmenden Suchterkrankungen mit Miss- bzw. Fehlgebrauch von Opioiden und der vermehrten Verfügbarkeit von ärztlich verordneten Opioiden diskutiert [34,35,36] – in den USA mit durchaus beunruhigender Faktenlage [37,38].

Eine aktuelle Umfrage bei schmerztherapeutisch interessierten Ärzten hat ergeben, dass Opioide bei Patienten mit CNTS häufig verordnet werden. Etwa 13% der befragten Ärzte würden Opioide auch für somatoforme Schmerzstörungen verordnen, und jeder fünfte Arzt würde nichtretardierte Opioid-Präparate einsetzen [39]. Weitere Daten [29] weisen darauf hin, dass nichtretardierte Präparate bei CNTS noch weit häufiger über lange Zeiträume verordnet werden.

Eine Ad-hoc-Kommission der DSG hat im Jahr 2009 in Zusammenarbeit mit weiteren wissenschaftlichen Fachgesellschaften und einem Patientenverband nach systematischer Literaturanalyse eine S3-Leitlinie zur „Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen“ (LONTS) publiziert [40], mit der die Ergebnisse einer Konsenskonferenz des Jahres 2002 zum selben Thema [41] präzisiert und ergänzt wurden.

- Die LONTS-Leitlinie soll den Arzt auf Basis der besten zur Verfügung stehenden Daten in die Lage versetzen, individuelle fallbezogene Entscheidungen in der Opioid-Behandlung von Patienten mit CNTS zu treffen. Die Empfehlungen zum Einsatz von Opioiden gründen sich vorwiegend auf randomisiert-kontrollierte Studien (RCT; Randomized Controlled Trial) zur Langzeitanwendung (bis 3 Monate) sowie auf unkontrollierte Beobachtungsstudien zur Daueranwendung (über 3 Monate).
- Darüber hinaus wurden weitere Therapieoptionen bei CNTS – wie nicht-opioidhaltige Analgetika (nicht-steroidale Antiphlogistika, Paracetamol) und kognitiv-behaviorale psychotherapeutische Verfahren – in der Leitlinie vergleichend bewertet, wobei sich die Empfehlungen hier auf Aussagen und Ergebnisse von Leitlinien, Übersichten und Metaanalysen sowie systematisch analysierte Vergleichsstudien gründen.

Wegen der methodisch aufwändigen Darstellung und des großen Umfangs der LONTS-Leitlinie sind die Nachvollziehbarkeit und praktische Nutzung durchaus eingeschränkt, was zu teils

heftigen Diskussionen geführt hat. Die kürzliche Aktualisierung der Leitlinie [42] hat hier dann zu einer deutlichen Präzisierung geführt.

Im Folgenden werden die Kernaussagen der aktualisierten LONTS-Leitlinie [42] für die praktische Arbeit zusammenfassend dargestellt. Nur Zusatzaussagen werden durch spezielle Literaturhinweise kenntlich gemacht.

Wirksamkeit der Opioid-Langzeitanwendung bei CNTS

Analgesie

Die analgetische Wirksamkeit einer Opioid-Monotherapie – sowohl mit nieder- als auch mit hochpotenten Opioiden – in der Langzeitanwendung (bis 3 Monate) bei CNTS ist der von nicht-opioidhaltigen Analgetika (nichtsteroidale Antiphlogistika, Paracetamol) nicht überlegen und nur schwach.

- Opioide wie nicht-opioidhaltige Analgetika bewirken nach Abzug des Placeboeffekts im Mittel eine Schmerzlinderung von etwa 10 Einheiten auf einer 100-stufigen Schmerzskala. Eine klinisch bedeutsame, individuell erfahrene Schmerzreduktion ist jedoch erst bei einer Reduktion der Schmerzintensität von etwa 20 Einheiten – entsprechend

einer Schmerzlinderung von etwa 30% – anzunehmen [43,44,45].

- Bei der Opioid-Behandlung von neuropathischen (diabetische Polyneuropathie, periphere Neuropathien), Gelenk- (rheumatoide Arthritis, Arthrose) und chronisch-unspezifischen Rückenschmerzen kann die mittlere Schmerzlinderung – unter Einbeziehung zusätzlicher Analgesieeffekte durch Placebo- bzw. Kontextfaktoren und nichtmedikamentöse Therapieverfahren – bis auf 25 Einheiten zunehmen, was in einer Meta-Analyse von Studien mit >10.000 Patienten mit den Effekten von Physiotherapie und Psychotherapie sowie Nicht-Opioid-Analgetika – mit einer kalkulierten NNT (Number Needed to Treat; Anzahl notwendiger Behandlungen) von 4 – vergleichbar war [46].

Insgesamt ist festzuhalten, dass eine Opioid-Behandlung bei diabetischer Polyneuropathie, Postzosterneuralgie, Arthrose und chronischen Rückenschmerzen erwogen werden kann.

Funktionalität und Lebensqualität

Neben der Schmerzlinderung sind Verbesserungen des **körperlichen Funktionsniveaus** und der **Lebensqualität** weitere wichtige Therapieziele in der Behandlung von Patienten mit CNTS [47].

Tabelle 2

Empfehlungen vor Einleitung einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika.

- Im Rahmen einer partizipativen Entscheidungsfindung sollen mit dem Patienten der mögliche Nutzen und Schaden einer Opioid-Therapie im Vergleich zu anderen Therapieoptionen besprochen werden
- Die Wahl der Pharmakotherapie soll unter Berücksichtigung des vorliegenden chronischen Schmerzsyndroms, der Begleiterkrankungen des Patienten, von Kontraindikationen, Patientenpräferenzen, Nutzen und Schaden bisheriger Therapien und dem Nutzen-Risiko-Profil von Therapiealternativen erfolgen
- Eine alleinige Therapie mit opioidhaltigen Analgetika soll bei chronischen Schmerzsyndromen nicht durchgeführt werden. Selbsthilfangebote und physikalische und/oder physio- und/oder psychotherapeutische Verfahren (inklusive Patientenedukation) und/oder Lebensstilmodifikation sollen eine medikamentöse Schmerztherapie ergänzen
- Es soll eine psychosoziale Anamnese und ein Screening auf aktuelle und/oder frühere psychische Störungen erfolgen
- Mit dem Patienten sollen individuelle und realistische Therapieziele erarbeitet werden
- Es soll eine dokumentierte mündliche und/oder schriftliche Aufklärung inklusive verkehrs- und arbeitsplatzrelevanter Aspekte des Patienten (evtl. auch der Familie/Betreuer) erfolgen.

- In der Literatur finden sich keine Belege für positive Effekte einer Opioid-Dauermedikation auf die allgemeine Lebensqualität von CNTS-Patienten.
- Im Gegensatz dazu ließen sich Verbesserungen des körperlichen Funktionsniveaus und der Schlafqualität zeigen (was jedoch keine Indikation zur Applikation von Opioiden zur Schlafinduktion impliziert).

Bei richtiger Stratifikation (Tab. 2) und unter Beachtung der Ausschlusskriterien (Tab. 3) kann eine langzeitige Opioid-Therapie das körperliche Funktionsniveau und die Schlafqualität von CNTS-Patienten im Einzelfall verbessern.

Tabelle 3

Ausschlusskriterien für die Anwendung von Opioiden bei Patienten mit chronischen nicht tumorbedingten Schmerzen (CNTS). Bei psychischer Komorbidität können Opioide eingesetzt werden, wenn die Schmerzbehandlung interdisziplinär als vorrangig eingestuft wird.

Schmerzarten
<ul style="list-style-type: none"> • Primäre Kopfschmerzen • Funktionelle kardiale, gastrointestinale, urologische oder gynäkologische Störungen • Somatoforme und andere vorwiegend psychisch (mit)bedingte Schmerzstörungen • Ausschließlich attackenweise auftretende Schmerzen mit schmerzfreen Intervallen • Schmerzsyndrome mit uneinheitlicher Ätiologie und fluktuierendem klinischem Verlauf.
Patientenfaktoren
<ul style="list-style-type: none"> • Vorliegen substanzspezifischer Gegenanzeigen und Anwendungsbeschränkungen • Kinderwunsch, Schwangerschaft, Stillzeit • Psychische Instabilität, schwere affektive Störung, Suizidrisiko • Hochgradiges obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom • Schädlicher Gebrauch von Substanzen, Abhängigkeitserkrankung, Weitergabe von Medikamenten an unberechtigte Personen • Zweifel am verantwortungsvollen Gebrauch opioidhaltiger Analgetika • Eingeschränkte Überwachung des Medikaments (z.B. kognitive Beeinträchtigung) • Fehlende Bereitschaft oder Unfähigkeit zur Einhaltung des Behandlungsplans • Besondere psychosoziale Faktoren (Zielkonflikte wie Krankheitsgewinn und Rentenverfahren).

Unerwünschte Wirkungen einer Opioid-Langzeitbehandlung bei CNTS

Bestimmte unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) nicht-opioidhaltiger Analgetika – v. a. gastrointestinale, renale und kardiovaskuläre Effekte der nichtsteroidalen Antiphlogistika [48] – treten auch bei langzeitiger Anwendung von Opioiden nicht auf. Werden jedoch alle UAW inklusive Gleichgewichtsstörungen mit Sturzgefahr, Übelkeit und Sedierung usw. betrachtet, zeigt sich für Opioide kein Vorteil mehr.

- Die Therapieabbruchquoten wegen mangelnder Wirkung oder UAW betrug in den publizierten RCT für eine Opioid-Therapie etwa 30% und für eine Behandlung mit nicht-opioidhaltigen Analgetika etwa 25%.
- Innerhalb der Opioid-Gruppe war die Abbruchquote für niederpotente Opioide (z.B. Tramadol, Codein) und hochpotente Opioide (z.B. Morphin, Oxycodon, Fentanyl) nicht verschieden, so dass in äquianalgetischer Dosierung nicht von relevanten substanzspezifischen Unterschieden auszugehen ist.

- Endokrinologische und immunologische UAW der Opioide sind zwar – mit Ausnahme der „Opioid Induced Androgen Deficiency“ (OPIAD; opioidinduziertes Androgen-Defizit) – unwahrscheinlich, aber bislang nicht ausreichend systematisch untersucht [49].
- Gleiches gilt für die Entwicklung einer kognitiven Dysfunktion oder einer depressiven Störung unter langzeitiger Opioid-Medikation [50,51].

Bei einer Opioid-Medikation muss auch die Fahrsicherheit (und die Fähigkeit zur Bedienung von Maschinen) beachtet werden.

- Sowohl experimentell induzierter als auch krankheitsbedingter Schmerz führen zu einer deutlichen Verschlechterung von kognitiver Funktion und Spurtreue im Fahrtst [52,53], während es bei stabiler Opioid-Dosis regelmäßig zu keiner Beeinträchtigung der Fahrsicherheit kommt [54,55].
- Damit ist jedoch keine definitive Bewertung des Opioid-Effekts auf die Fahrsicherheit des konkreten Patienten möglich. Gemäß § 2, Abs. 1 der Fahrerlaubnis-Verordnung (FeV) ist jeder, der „sich infolge körperlicher oder geistiger Beeinträchtigungen nicht sicher im Verkehr bewegen kann“, vor der aktiven Teilnahme am Straßenverkehr selbst für die Prüfung seiner Fahrsicherheit verantwortlich [56].
- In diesem Zusammenhang muss für jeden Patienten bei Therapiebeginn eine Sicherungsaufklärung erfolgen, zu der auch die Aufklärung über ein Fahrverbot in den ersten 10 Tagen nach Therapiebeginn sowie nach Dosissteigerung gehört. Im Zweifelsfall ist eine verkehrsmmedizinische Testung und Beratung notwendig.

Hinsichtlich der **Geschäftsfähigkeit** bei Opioid-Medikation gibt es in der Rechtsprechung keine spezielle Regelung, die von der Definition des § 104 BGB [57] – Zustand krankhafter Störung der Geistestätigkeit – abweicht. Ob eine Geschäftsunfähigkeit vorlag, kann nur im Einzelfall und in einem Gerichtsver-

fahren (mit Hilfe von Sachverständigen) verbindlich festgestellt werden; die Beweislast liegt lt. Abs. 1 Nr. 2 bei dem, der die Geschäftsunfähigkeit einwendet [57].

Suchtgefahr der Opioid-Langzeitbehandlung bei CNTS

Es gibt Hinweise, dass die zunehmende langzeitige Verschreibung von Opioiden bei CNTS mit einer steigenden Inzidenz von Missbrauch und psychischer Abhängigkeit (Suchterkrankung) verbunden ist [34,58]. Auch eine nicht indikationsgerechte langzeitige Opioid-Therapie bei CNTS führt aber nicht regelhaft in eine Suchterkrankung, da typische Suchtmerkmale wie kontinuierliche Dosissteigerung und aberrantes Verhalten häufig fehlen – es ist eher von einem Fehlgebrauch auszugehen. In der klinischen Praxis können die Phänomene

- Sucht – mit Dosissteigerung und aberrantem Verhalten usw. -,
- Abhängigkeit – als Gewöhnung, die beim plötzlichen Absetzen zu einem substanzspezifischen Entzugssyndrom führt -,
- Toleranz – mit Rechtsverschiebung der Dosis-Wirkungs-Kurve – und
- opioidinduzierte Hyperalgesie (OIH) – als bislang uneinheitlich bewertete, durch Opioid-Medikation ausgelöste Zunahme der Schmerzintensität -

jedoch nicht scharf getrennt und bewertet werden [59,60].

Zur Identifikation von Risikopatienten sollen die bekannten Risikofaktoren für Suchtverhalten bei Opioid-Therapie vor Therapiebeginn und während der Therapie regelmäßig überprüft und dokumentiert werden (Tab. 4).

Zudem sollen bestimmte Verschreibungsbedingungen vor Beginn einer langzeitigen Opioid-Therapie mit dem Patienten verabredet werden:

- Opioid-Verschreibung nur durch **einen** Arzt,
- keine unabgesprochenen Dosisänderungen,
- rechtzeitige Rezeptanforderungen,
- regelmäßige Wiedervorstellungstermine und
- keine oder nur begrenzte Bedarfsmedikation nach Abschluss der Dosititrationsphase [61,62].

Initiierung einer Opioid-Therapie bei CNTS

Die zwar geringe, aber dennoch positive und ggf. klinisch bedeutsame analgetische Wirkung sowie die Verbesserung der körperlichen Funktionalität und Schlafqualität bei Patienten mit CNTS können im Einzelfall einen Therapieversuch mit Opioiden rechtfertigen. Dabei ist zu beachten, dass Opioide bei primären Kopfschmerzen, ausschließlich in Attacken auftretenden Schmerzen mit

Tabelle 4

Wichtige Risikofaktoren für eine Suchtentwicklung.

Psychosoziale und psychische Risikofaktoren
<ul style="list-style-type: none"> • Gravierende Lebensereignisse • Gravierende soziale Probleme • Psychische Komorbidität (depressive und/oder Angststörungen, Persönlichkeitsstörungen, Anpassungsstörungen, Somatisierungsstörungen, somatoforme Störungen) • Vorgeschichte von Missbrauch und Abhängigkeit von psychotropen Substanzen • Maladaptive Krankheitsverarbeitung (Malcoping)
Opioidspezifische Risikofaktoren
<ul style="list-style-type: none"> • Hochpotente Opioide • Nicht-retardierte Opioid-Präparate
Iatrogene Risikofaktoren
<ul style="list-style-type: none"> • Unzureichende Information der Patienten vor Therapiebeginn • Fehlende interdisziplinäre Evaluation/Reevaluation bei psychosozialen Risikofaktoren, unklarer somatischer Diagnose bzw. unzureichendem Therapieerfolg • Inadäquate Therapiekontrolle

schmerzfreen Intervallen, funktionellen Störungen und somatoformen Störungsbildern sowie bei Schmerzen, die der Patient besonders ausgeprägt in Abhängigkeit von situativen und psychischen Faktoren empfindet, nicht indiziert sind (siehe Tab. 3).

Der Therapieversuch mit Opioiden gründet nicht auf der bloßen Erwartung einer stärkeren Wirksamkeit gegenüber anderen Therapieoptionen, sondern auf der individuellen Vorgeschichte und dem patientenspezifischen Risikoprofil – und nachdem andere Therapiemaßnahmen versagt haben.

Bei nahezu gleicher analgetischer Wirksamkeit von nicht-opioidhaltigen Analgetika und Opioiden stellen auch deren unterschiedliche Spektren unerwünschter und möglicherweise organschädigender Nebenwirkungen ein Auswahlkriterium dar. Weiter ist ein multimodales Diagnostik- und Therapiekonzept erforderlich, das einen wesentlichen Faktor für den Erfolg einer Opioid-Behandlung darstellt.

- Einer Opioid-Therapie sollen eine differenzierte Erhebung der (Schmerz-) Anamnese und eine körperliche Untersuchung vorausgehen.
- Dabei müssen kausale Therapieansätze und schmerztherapeutische Vorbehandlungen berücksichtigt werden.
- Psychiatrische Erkrankungen (z.B. schwere affektive Störung, Abhängigkeitserkrankung) und psychosoziale Faktoren der Schmerzunterhaltung müssen (ggf. interdisziplinär) erkannt und behandelt werden, da sie eine Anwendung von Opioiden ausschließen oder unwirksam machen bzw. das Suchtrisiko steigern können.
- Schmerzbedingte Funktionseinschränkungen bzw. das aktuelle Funktionsniveau sollen regelmäßig exploriert und dokumentiert werden; dabei können standardisierte Schmerzfragebögen (z.B. der „Deutsche Schmerzfragebogen“) hilfreich sein.

Zur individuellen und dokumentierten **Aufklärung** des Patienten gehören (Tab. 5):

- Informationen über Risiken und temporäre bzw. persistierende UAW und deren (ggf. prophylaktische) Therapie;
- klare Instruktionen bezüglich der Einnahme und Dosierung und der strikten Einhaltung des Behandlungsplans;
- der Hinweis auf Konsequenzen bei Non-Adhärenz und Wirkungsverlust (ggf. als Hinweis auf nicht-opioidensible Schmerzen und unspezifische, der Toleranz unterliegende Positiveffekte wie Stimmungsstabilisierung oder Schlafverbesserung);
- der Hinweis auf die Notwendigkeit der Opioid-Verordnung durch nur einen Arzt.

Weiter ist eine regelmäßige Therapieüberprüfung zu vereinbaren [61,62]. Bei Neueinstellung oder Dosisänderung ist die Fahrtauglichkeit initial (für mindestens 10 Tage) aufgehoben und im weiteren Verlauf individuell einzuschätzen (siehe oben).

Die Auswahl und Dosierung des Opioid-Präparats erfolgt nach individueller Verträglichkeit und Wirksamkeit unter Beachtung spezifischer substanzbezogener Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen (wie Einschränkungen der Leber-, Nieren- und Atemfunktion) sowie von potenziellen Arzneimittelinteraktionen.

- Es sind retardierte Galeniken zur oralen oder transdermalen Applikation nach festem Zeitschema zu wählen.
- Transmukosal-orale und intranasale Opioid-Applikationen sind kontraindiziert; sie sind nur zur Behandlung von bereits mit Opioiden behandelten Tumorpatienten zugelassen.
- Die Aufdosierung erfolgt titrierend über ca. zwei bis drei Wochen mit dem Ziel, eine individuell effektive Dosis mit positiver Bilanz von analgetischer Effektivität und UAW-Toleranz zu finden.
- Für die Titrationsphase können befristet auch nicht-retardierte Opioide als Bedarfsmedikation verordnet werden, während in der Langzeitbehandlung unretardierte Applikationsformen nur im Einzelfall und zeitlich begrenzt empfohlen werden.
- Wie bei jeder Opioid-Therapie sollen die UAW Übelkeit und Obstipation zeitweise (antiemetisch) bzw. langfristig (laxativ) prophylaktisch behandelt werden. Bei persistierenden intolerablen UAW soll frühzeitig eine und ggf. eine weitere Opioid-Rotation erfolgen.

In Bezug auf die Analgesie existiert keine Differenzialindikation für die verschiedenen hochpotenten Opioide.

- Dagegen ist die Verträglichkeit individuell nicht vorhersagbar – daher soll der Arzt in der Anwendung mehrerer Opioide sicher sein, um ggf. einen

Tabelle 5

Grundsätze und Inhalte der Aufklärung.

- Individuelle Ziele und Erwartungen an die Opioid-Therapie benennen – keine Schmerzfremheit
- Primär Therapieversuch zur Beurteilung der Wirksamkeit
- Behandlungsalternativen und ergänzende Therapiemaßnahmen mit aktiver Teilnahme – multimodaler Therapieansatz
- Risiken der Opioid-Therapie benennen – physische und mögliche psychische Abhängigkeit, ggf. Entzugsbehandlung, passagere und dauerhafte unerwünschte Wirkungen und deren Behandlung, Arzneimittelwechselwirkungen
- Exakte Instruktionen zur Opioid-Einnahme – festes Zeitschema, konstante Dosis nach initialer Dosisfindung, Kontingentierung der evtl. Bedarfsmedikation, keine unabgesprochenen Dosisänderungen
- Notwendige regelmäßige Therapiekontrolle und Neubewertung der Fortsetzung der Therapie
- Therapieabbruch bei Nichterreichen der Therapieziele, Abweichen von der Einnahmевorschrift etc.
- Verordnung des Opioids durch nur einen Arzt

Opioid-Wechsel zur Austestung der besten Verträglichkeit vornehmen kann.

- Für besondere Patientengruppen (Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz, hohes Alter, bestimmte Komedikationen mit Interaktionspotenzial usw.) sind die Empfehlungen zur präferenziellen Opioid-Auswahl zu beachten [63,64,65].
- Bei der Substanzwahl muss dem sog. WHO-Stufenschema (primär „schwache“ Opioide, sekundär „starke“ Opioide) nicht zwingend gefolgt werden; es gibt keine Hinweise, dass äquipotente Dosierungen „schwacher“ und „starker“ Opioide hinsichtlich der UAW different sind.

Im Gegensatz zur postoperativen Analgesie wird keine routinemäßige Kombination mit nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAID; non-steroidal anti-inflammatory drugs) empfohlen; bei inflammatorischer Schmerzätiologie kann jedoch von einem opioidsparenden Effekt der NSAID ausgegangen werden.

- Bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis ist eine langzeitige Opioid-Medikation nicht notwendig sicherer als die mit NSAID ist, vielmehr waren Frakturrisiko, Mortalität und stationäre Behandlungsnotwendigkeit bei einer NSAID-Therapie geringer als bei Einsatz von Opioiden [66]. Dabei kann das Sturz- bzw. Frakturrisiko mit der Tagesdosis der Opioide korrelieren – bei einer Tagesdosis von mehr als 50 mg oralen Morphin-Äquivalenten scheint das Risiko bei älteren Patienten zu steigen [67,68].
- Für die routinemäßige Kombination von Opioiden mit sog. Koanalgetika (Antikonvulsiva, Antidepressiva etc.) besteht keine Indikation. Bei neuropathischen Schmerzen ist eine Kombination von Opioiden und Koanalgetika dagegen sinnvoll – sofern hier denn eine Opioid-Sensibilität der neuropathischen Schmerzen vorliegt [69].

Verlaufskontrolle einer Opioid-Therapie bei CNTS

Die analgetische Wirksamkeit von Opioiden in der Daueranwendung (über 3 Monate) ist nicht hinreichend belegt (systematische Datenerhebungen an über 2.400 Patienten mit CNTS in 10 unkontrollierten Beobachtungsstudien [46]). Daher ist die Durchführung einer Opioid-Dauertherapie an bestimmte Rahmenbedingungen geknüpft.

Für Opioide ist grundsätzlich keine mit der Anwendungsdauer abnehmende Schmerzlinderung zu erwarten.

- Es soll regelmäßig geprüft werden, ob die nach der Titrationsphase gefundene Dosis zu einer ausreichenden Schmerzlinderung und Verbesserung der Funktionalität führt.
- Durch regelmäßige Dosisreduktionsversuche (schrittweise und ggf. bis zur Opioid-Pause) sollen der (anhaltende) Opioid-Effekt beurteilt, die Therapiefortsetzung begründet und evtl. Non-Responder identifiziert werden.
- Während der Dosisreduktionsversuche soll geprüft werden, welche

weiteren Therapieoptionen – wieder oder neu – zur Analgesie eingesetzt werden können.

- Eine innerhalb der ersten Monate nachlassende Effektivität der Opioid-Therapie ist als Hinweis auf eine durch unspezifische Effekte – Sedierung, Anxiolyse, Euphorisierung, Stimmungsstabilisierung – vermittelte Wirksamkeit zu werten.
- Falls deutliche oder wiederholte Dosissteigerungen notwendig werden, müssen neu aufgetretene somatische Befunde nachgewiesen werden.
- Ansonsten ist die (ggf. stationäre) Beendigung der Opioid-Therapie anzuraten. Zur Vermeidung von Entzugssymptomen wird die Therapie schrittweise – z.B. durch tägliche Reduktion um 10% der Tageskumulativdosis – beendet.
- Das begleitend zur Opioid-Therapie empfohlene multimodale Therapiekonzept ist kontinuierlich weiterzuführen. Insbesondere sollen physikalisch-physiotherapeutische, psychotherapeutische (v. a. kognitiv-behaviorale) und soziotherapeutische Therapieansätze mit regelmäßigen und strukturierten Therapiekontrollen (ggf. mit interdisziplinärer Vorstellung) durchgeführt werden.

Tabelle 6

Strukturierte und regelmäßige Therapiekontrolle – die „5 A“ – mod. nach [61,62,70]. (UAW = unerwünschte Arzneimittelwirkungen).

ANALGESIA
• Anhaltende Schmerzlinderung, Beurteilung nach VAS oder NRS, Schmerzlinderung in %
ACTIVITY
• Beurteilung des körperlichen Funktionsniveaus: Mobilität, Aktivitäten des täglichen Lebens (Selbstversorgung, Hausarbeit, Hobbies etc.), Arbeitsfähigkeit, Berufstätigkeit, Libido, Schlaf, soziale Kontaktpflege
ADVERSE EFFECTS
• Beurteilung der Beeinträchtigung durch UAW der Opioide und deren ausreichende Behandlung
ABERRANT BEHAVIOR
• Anzeichen für Fehl- und/oder Missbrauch/Sucht wie wiederholte nicht abgesprochene Dosiserhöhungen/aggressive Forderung nach Dosiserhöhung/anhaltender Widerstand gegen Änderungen der Opioid-Therapie, nichtanalgetische Anwendung des Opioids (z.B. zum Einschlafen), Bezug von Opioiden durch weitere Ärzte/Rezeptfälschungen/Verlust von Opioid-Rezepten, Beigebrauch von psychotropen Substanzen wie Alkohol, Forderung einer parenteralen oder nicht-retardierten Verabreichung, zunehmende psychische, soziale und/oder berufliche Konflikte
AFFECT
• Anzeichen für depressive oder Angststörung etc., abnehmende emotionale Belastbarkeit

Zur strukturierten, regelmäßigen Therapiekontrolle haben sich die in Tabelle 6 dargestellten „5 A“ bewährt [61,62,70].

Zusammenfassende Empfehlungen

- Die Daueranwendung (über 3 Monate) von opioidhaltigen Analgetika beim CNTS wird national und international wegen der Diskrepanz zwischen klinischer Anwendung und vorhandener Evidenz kritisch diskutiert.
- Opioide sind eine medikamentöse Therapieoption in der kurzfristigen Therapie (4-12 Wochen) von chronischen Schmerzen bei Arthrose, diabetischer Polyneuropathie, Postzosterneuralgie und chronischen Rückenschmerzen.
- Von einer Langzeittherapie (über 26 Wochen) bei diesen Erkrankungen profitieren ca. 25% der Patienten, sofern die Opioid-Therapie nicht als Monotherapie erfolgt und in einen multimodalen Ansatz integriert wird.
- Bei anderen Krankheitsbildern ist eine kurz- und langfristige Therapie

mit opioidhaltigen Analgetika als individueller Therapieversuch zu werten.

- Kontraindikationen einer Opioid-Therapie sind primäre Kopfschmerzen sowie funktionelle und psychische Störungen mit dem Leitsymptom Schmerz.
- Um die möglichen Risiken einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika zu minimieren (missbräuchliche Verwendung, Libido- und Potenzstörungen, erhöhte Mortalität) müssen Wirksamkeit und Nebenwirkungen regelmäßig überprüft werden.

Literatur

1. Fredheim OM, Kaasa S, Fayers P, Saltnes T, Jordhøy M, Borchgrevink PC: Chronic non-malignant pain patients report as poor health related quality of life as palliative cancer patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52:143-148
2. Gaskin DJ, Richard P: The economic costs of pain in the United States. *J Pain* 2012;13:715-724
3. Gustavsson A, Bjorkman J, Ljungcrantz C, Rhodin A, Rivano-Fischer M, Sjolund KF, et al: Socio-economic burden of patients with a diagnosis related to chronic pain-register data of 840,000 Swedish patients. *Eur J Pain* 2012;16:289-299
4. Raftery MN, Ryan P, Normand C, Murphy AW, de la Harpe D, McGuire BE: The economic cost of chronic non-cancer pain in Ireland: Results from the PRIME study, part 2. *J Pain* 2012;13:139-145
5. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D: Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006;10:287-333
6. Reid KJ, Harker J, Bala MM, Truyers C, Kellen E, Bekkering GE, et al: Epidemiology of chronic non-cancer pain in Europe: Narrative review of prevalence, pain treatments and pain impact. *Curr Med Res Opin* 2011;27:449-462
7. Alonso J, Ferrer M, Gandek B, Ware JE Jr, Aaronson NK, Mosconi P, et al: Health-related quality of life associated with chronic conditions in eight countries: Results from the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *Qual Life Res* 2004;13:283-298
8. Häuser W, Bernardy K, Arnold B, Offenbächer M, Schiltenswolf M: Efficacy of multicomponent treatment in fibromyalgia syndrome: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Arthritis Rheum* 2009;61:216-224

Review Articles

Medical Education

9. Neumann U: Schmerz – Gesundheits-ökonomische Bedeutung aus Sicht der Kostenträger. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 2002;45:451-454
10. Gamsa A: The role of psychological factors in chronic pain. I. A half century of study. Pain 1994;57:5-15
11. Hüppe A, Raspe H: Amplifizierte Rückenschmerzen und Komorbidität in der Bevölkerung. Schmerz 2009;23:275-283
12. Melzack R, Wall PD: Pain mechanisms: A new theory. Science 1965;150:971-979
13. Woolf CJ: Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. Pain 2011;152:S2-15
14. Part III: Pain Terms, a current list with definitions and notes on usage. In: Classification of chronic pain. 2nd ed, IASP Task Force on Taxonomy, ed by Merskey H, Bogduk N. Seattle: ISAP Press 1994;209-214
15. ICD-10-GM Version 2016. Hrsg v Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG). <http://www.icd-code.de/icd/code/F45.41.html> (24.04.2016)
16. Fischer CA, Neubauer E, Adams HS, Schiltenswolf M, Wang H: Effects of multidisciplinary pain treatment can be predicted without elaborate questionnaires. Int Orthop 2014, 38:617-626
17. Waters S: Cognitive-behavioral therapy for pain in older adults. In: Gibson-SJ (ed): Pain in older persons – Progress in pain research and management. Seattle: IASP Press 2005
18. Flor H, Elbert T, Knecht S, Wienbruch C, Pantev C, Birbaumer N, et al: Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. Nature 1995;375:482-484
19. Rodriguez-Raecke R, Niemeier A, Ihle K, Ruether W, May A: Brain gray matter decrease in chronic pain is the consequence and not the cause of pain. J Neurosci 2009;29:13746-13750
20. Pflingsten M, Leibing E, Franz C, Bansemmer D, Busch O, Hildebrandt J: Erfassung der „fear-avoidance-beliefs“ bei Patienten mit Rückenschmerzen. Deutsche Version des „fear-avoidance-beliefs questionnaire“ (FABQ-D). Schmerz 1997;11:387-395
21. Gatchel RJ, Mayer TG, Kidner CL, McGeary DD: Are gender, marital status or parenthood risk factors for outcome of treatment for chronic disabling spinal disorders? J Occup Rehabil 2005;15:191-201
22. Dubin R, King-VanVlack C: The trajectory of chronic pain: Can a community-based exercise/education program soften the ride? Pain Res Manag 2010;15:361-368
23. Mayer TG, Gatchel RJ, Mayer H, Kishino ND, Keeley J, Mooney V: A prospective two-year study of functional restoration in industrial low back injury. An objective assessment procedure. JAMA 1987;258:1763-1767
24. Hildebrandt J, Pflingsten M, Franz C, Seeger D: Das Göttinger Rücken Intensiv Programm (GRIP) – ein multimodales Behandlungsprogramm für Patienten mit chronischen Rückenschmerzen, Teil 1. Ergebnisse im Überblick. Schmerz 1996;10:190-203
25. Airaksinen O, Brox JJ, Cedraschi C, Hildebrandt J, Klüber-Moffett J, Kovacs F, et al; COST B13 Working Group on Guidelines for Chronic Low Back Pain: Chapter 4. European guidelines for the management of chronic non-specific low back pain. Eur Spine J 2006;15:S192-S300
26. Pillastrini P, Gardenghi I, Bonetti F, Capra F, Guccione A, Mugnai R, et al: An updated overview of clinical guidelines for chronic low back pain management in primary care. Joint Bone Spine 2012;79:176-185
27. Arnold B, Brinkschmidt T, Casser HR, Gralow I, Irnich D, Klimczyk K et al: Multimodale Schmerztherapie. Konzepte und Indikation. Schmerz 2009;23:112-120
28. Burton AW, Cleeland CS: Cancer pain: Progress since the WHO guidelines. Pain Practice 2001;1:236-242
29. Korff M von, Saunders K, Thomas Ray G, Boudreau D, Campbell C, Merrill J, et al: De facto long-term opioid therapy for noncancer pain. Clin J Pain 2008;24:521-527
30. Deyo RA, Mirza SK, Turner JA, Martin BI: Overtreating chronic back pain: Time to back off? J Am Board Fam Med 2009;22:62-68
31. Manchikanti L, Fellows B, Ailani H, Pampati V: Therapeutic use, abuse, and nonmedical use of opioids. Pain Physician 2010;13:401-435
32. Eriksen J, Sjøgren P, Bruera E, Ekholm O, Rasmussen NK: Critical issues on opioids in chronic non-cancer pain: An epidemiological study. Pain 2006;125:172-179
33. Sjøgren P, Gronbæk M, Peuckmann V, Ekholm O: A population-based cohort study on chronic pain: The role of opioids. Clin J Pain 2010;26:763-769
34. Maier C: Auch Sucht ist eine Krankheit. Schmerz 2008;22:639-643
35. Gilson AM, Kreis PG: The burden of the nonmedical use of prescription opioid analgesics. Pain Med 2009;10:S89-S100
36. Manchikanti L, Fellows B, Ailani H, Pampati V: Therapeutic use, abuse, and nonmedical use of opioids. Pain Physician 2010;13:401-435
37. Franklin GM: Long-term opioid therapy for chronic pain: More harm than good? JAMA Intern Med 2014;174:1400-1401
38. Okie S: A flood of opioids, a rising tide of deaths. N Engl J Med 2010; 363:1981-1985
39. Pflughaupt M, Scharnagel R, Goßrau G, Kaiser U, Koch T, Sabatowski R: Befragung schmerztherapeutisch interessierter Ärzte zum Umgang mit Opioiden. Schmerz 2010;24:267-275
40. Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen – „LONTS“ (Gültigkeit abgelaufen, letzte Aktualisierung 06/2009). http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/041-003m_abgelaufen.pdf (24.04.2016)
41. Sorgatz H, Hege-Scheuing G, Kopf A, Maier C, Sabatowski R, Schäfer M et al: Langzeitanwendung von Opioiden bei nichttumorbedingten Schmerzen. Dt Ärztebl 2002;99:2180-2185
42. Häuser W, Bock F, Engeser P, Tölle T, Willweber-Strumpfe A, Petzke F: Langzeitanwendung von Opioiden bei nichttumorbedingten Schmerzen. Dt Ärztebl Int 2014;111:732-740
43. Farrar JT, Young JP jr, LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM: Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. Pain 2001;94:149-158
44. Ostelo RWJG, Deyo RA, Stratford P, Waddell G, Croft P, von Korff M, et al: Interpreting change scores for pain and functional status in low back pain. Spine 2008;33:90-94
45. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, Beaton D, Cleeland CS, Farrar JT, et al: Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain trials: IMMPACT recommendations. J Pain 2008;9:105-121
46. Reinecke H, Weber C, Lange K, Simon M, Stein C, Sorgatz H: Analgesic efficacy of opioids in chronic pain: Recent meta-analyses. Br J Pharmacol 2015;172:324-333
47. Turk DC, Dworkin RH, Revicki D, Harding G, Burke LB, Cella D, et al: Identifying important outcome domains for chronic pain clinical trials: An IMMPACT survey of people with pain. Pain 2008;137:276-285
48. Tannenbaum H, Bombardier C, Davis P, Russell A: An evidence-based approach to prescribing nonsteroidal

- anti-inflammatory drugs. Third Canadian consensus conference. *J Rheumatol* 2006;33:140-157
49. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, et al: Opioid complications and side effects. *Pain Physician* 2008;11:S105-S120
50. Kendall SE, Sjøgren P, Pimenta CA, Højsted J, Kurita GP: The cognitive effects of opioids in chronic non-cancer pain. *Pain* 2010;150:225-230
51. Sullivan MD, Korff M von, Banta-Green C, Merrill JO, Saunders K: Problems and concerns of patients receiving chronic opioid therapy for chronic non-cancer pain. *Pain* 2010;149:345-353
52. Lorenz J, Beck H, Bromm B: Cognitive performance, mood and experimental pain before and during morphine-induced analgesia in patients with chronic non-malignant pain. *Pain* 1997;73:369-375
53. Veldhuijzen DS, van Wijck AJ, Wille F, Verster JC, Kenemans JL, Kalkman CJ, et al: Effect of chronic nonmalignant pain on highway driving performance. *Pain* 2006;122:28-35
54. Gaertner J, Radbruch L, Giesecke T, Gerbershagen H, Petzke F, Ostgathe C, et al: Assessing cognition and psychomotor function under long-term treatment with controlled release oxycodone in non-cancer pain patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:664-672
55. Mailis-Gagnon A, Lakha SF, Furlan A, Nicholson K, Yegneswaran B, Sabatowski R: Systematic review of the quality and generalizability of studies on the effects of opioids on driving and cognitive/psychomotor performance. *Clin J Pain* 2012;28:542-555
56. Fahrerlaubnis-Verordnung vom 13. Dezember 2010 (BGBl I S 1980), die zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 2. Oktober 2015 (BGBl I S 1674) geändert worden ist. http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/fev_2010/gesamt.pdf (24.04.2016)
57. Bürgerliches Gesetzbuch (BGB) § 104 Geschäftsunfähigkeit. https://www.gesetze-im-internet.de/bgb/_104.html (24.04.2016)
58. Manchikanti L, Fellows B, Ailinani H, Pampati V: Therapeutic use, abuse, and nonmedical use of opioids. *Pain Physician* 2010;13:401-435
59. Gilson AM, Kreis PG: The burden of the nonmedical use of prescription opioid analgesics. *Pain Med* 2009;10:S89-S100
60. Zöllner C: Induzieren Opioid Hyperalgesie? *Anaesthesist* 2010;59:983-986
61. Jage J, Willweber-Strumpf A, Maier C: Risikofaktoren für Mißbrauch und Abhängigkeit bei der Opioidtherapie chronischer nicht-tumorbedingter Schmerzen. *Schmerz* 2005;19:434-440
62. Ballantyne JC, La Forge KS: Opioid dependence and addiction during opioid treatment of chronic pain. *Pain* 2007;129:235-255
63. Bosilkovska M, Walder B, Besson M, Daali Y, Desmeules J: Analgesics in patients with hepatic impairment: Pharmacology and clinical implications. *Drugs* 2012;72:1645-1669
64. O'Connor NR, Corcoran AM: End-stage renal disease: symptom management and advance care planning. *Am Fam Physician* 2012;85:705-710
65. Böger RH: Renal impairment: A challenge for opioid treatment? The role of buprenorphine. *Palliat Med* 2006;20:S17-23
66. Schuler M, Griebinger N: Opioid bei Nichttumorschmerz im höheren Lebensalter. *Schmerz* 2015;29:380-401
67. Solomon DH, Rassen JA, Glynn RJ, Garneau K, Levin R, Lee J, et al: The comparative safety of opioids for non-malignant pain in older adults. *Arch Intern Med* 2010;170:1979-1986
68. Saunders KW, Dunn KM, Merrill JO, Sullivan M, Weisner C, Braden JB: Relationship of opioid use and dosage levels to fractures in older chronic pain patients. *J Gen Intern Med* 2009;25:310-315
69. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al: Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14:162-173
70. Gourlay DL, Heit HA, Almahrezi A: Universal precautions in pain medicine: A rational approach to the treatment of chronic pain. *Pain Med* 2005;6:107-112.

Korrespondenzadresse



Dr. med. Andreas Kopf

Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin, Deutschland

Tel.: 030 8445-2874 / -2258

Fax: 030 8445-4469

E-Mail: andreas.kopf@charite.de