

## Therapie von Nicht-Tumorschmerz

# So umgehen Sie die Opioidtoleranz

TAMINA BRINKSCHMIDT, SUSANNE NEUMEIER

In Deutschland werden in den letzten Jahren immer mehr Opiode bei Tumor- und Nicht-Tumorschmerzen verordnet. Zunehmend kritisch bewerten Experten die längerfristige Verschreibung BTM-pflichtiger Opiode bei Nicht-Tumorschmerzen. Die Leitlinien zur Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen (LONTS, [1]) empfehlen, die Opioidgabe auf drei Monate zu beschränken bzw. deren Wirkung nach bereits sechs Wochen zu reevaluieren.

**B**ei längerer Einnahme von Opioiden besteht u. a. die Gefahr von Fehlgebrauch, Toleranzentwicklung sowie von körperlicher und psychischer Abhängigkeit. Für einen Wirkungsverlust bzw. einen erhöhten Opioidbedarf im Rahmen einer Opioidgabe gibt es eine Vielzahl von Ursachen.

### Opioidtoleranz

Unter Opioidtoleranz (OT) versteht man einen Wirkverlust bei Gabe der gleichen Opioiddosis bzw. die Notwendigkeit, für dieselbe Wirkung zunehmend höhere Dosen zu verabreichen.

Die Toleranzentwicklung der über die drei großen Opioidrezeptoren ( $\mu$ /OP3,  $\kappa$ /OP2,  $\delta$ /OP1) vermittelten Effekte wie Analgesie, Atemdepression und Obstipation weist eine große Varianz auf. Diese sowohl klinisch als auch experimentell

nachgewiesenen Unterschiede haben zu dem Begriff der selektiven Toleranzentwicklung verschiedener Opioideffekte geführt [2]. Die Toleranzentwicklung der opioidvermittelten Übelkeit, Sedierung, Atemdepression und Euphorie erfolgt z. B. sehr rasch (klinisch erwünscht), während eine Toleranzentwicklung auf Obstipation und Miosis (klinisch unerwünscht) fast nie auftritt [3].

In molekulargenetischen Untersuchungen sind für den  $\mu$ -Rezeptor, der hauptsächlich den Analgesieeffekt vermittelt, bis zu sieben Subtypen nachgewiesen worden [4]. Diese finden sich beim Menschen in unterschiedlicher Verteilung und weisen zudem eine große Varianz in der Toleranzentwicklung auf, woraus die großen interindividuellen Unterschiede in der analgetischen Potenz von Opioiden abgeleitet werden.

### Pathophysiologie der Opioidtoleranz

Bei Durchsicht der Literatur lässt sich kein eindeutiger Pathomechanismus [5] für die Toleranzentwicklung bei Opioiden finden. Es wird vielmehr von einem komplexen Zusammenspiel von verschiedenen Mechanismen ausgegangen:

- Zum einen wird die Aktivierung prozineptiver Vorgänge beschrieben. So führt die längere Gabe von Opioiden zur Aktivierung prozineptiver Systeme durch die Freisetzung der proalgetischen Substanzen wie Dynorphin, NO sowie durch die Sensitivierung der proalgetischen NMDA-Rezeptoren auf spinaler Ebene und  $\alpha$ 2-adrenergen- und Adenosinrezeptoren im peripheren Nervensystem [5, 6].
- Des Weiteren spielen die nach Andocken des Opioids an den Rezeptor ausgelösten intrazellulären Prozesse eine Rolle bei der Toleranzentwicklung. Dabei wird durch Andocken des Opioids eine Phosphorylierung ausgelöst, die über verschiedene Prozesse zur Desensibilisierung/Inaktivierung des Opioidrezeptors führt, sodass eine weitere Opioidbindung einen immer geringeren Effekt hat. In der Folge kommt es zu einer Desensibilisierung des Opioidrezeptors, d. h. eine Abnahme seiner Empfindlichkeit bei wiederholter Bindung mit einem Agonisten/Opioid, was bei einer Langzeitapplikation von Opioiden schließlich klinische Bedeutung erlangt [7].



**Braucht sie wirklich Opiode? Nicht alle Patienten mit Nicht-Tumorschmerzen profitieren.**

Auch eine Internalisierung des Rezeptors in die Zelle mit der Konsequenz, dass der Rezeptor für eine Bindung nicht mehr zur Verfügung steht, wird als ein OT verursachender Mechanismus diskutiert. Letzteres kann insbesondere bei hochaffinen Opioidliganden wie z. B. Fentanyl beobachtet werden [8].

### Opioidinduzierte Hyperalgesie

Bei der opioidinduzierten Hyperalgesie (OIH) liegt eine Abnahme der Schmerzschwelle und damit eine gesteigerte Schmerzempfindlichkeit vor. Als zugrunde liegender molekularer Mechanismus wurde eine, bereits nach einmaliger Gabe von Opioiden beobachtete, kompensatorische Hochregulation des intrazellulären Botenstoffes (cAMP) mit konsekutiver Proteinkinase-C-Aktivierung in den schmerzleitenden Fasern identifiziert [9].

Daraus ergibt sich eine Sensitivierung des schmerzleitenden Systems, die klinisch als Hyperalgesie oder Allodynie in Erscheinung tritt.

### Opioidinduzierte Hyperalgesie im kalten Entzug

Eindeutige diagnostische Kriterien für das Vorliegen einer OIH gibt es nicht. Gesichert ist eine OIH zum Beispiel dann, wenn eine länger dauernde Opioidzufuhr abrupt beendet wird („kalter Entzug“). Dann kommt es zu einer Umkehrung der Opioidwirkung, die sich klinisch als Hyperalgesie manifestiert [10].

Des Weiteren ist eine OIH zu provozieren, wenn gesunden, opioidnaiven Probanden Opiode infundiert werden [11]. Auch wurde in verschiedenen tierexperimentellen Untersuchungen sowohl nach bereits einmaliger Opioidgabe als auch nach repetitiven intrathekalen und subkutanen Opioidapplikationen die Entwicklung einer thermalen Hyperalgesie (überdurchschnittliche Schmerzempfindlichkeit auf schmerzhafte thermische Reize) und taktilen Allodynie (schmerzhafte Empfinden an sich nicht schmerzhafter Berührungsreize) beobachtet [12].

In experimentellen und klinischen Studien wurde auch bei Patienten, die ein- oder mehrfach Opiode erhalten haben, eine Hyperalgesie oder Allodynie beobachtet [13], die umso stärker war, je

### Differenzialüberlegungen bei zunehmendem Opioidbedarf

Tabelle 1

- Verschlechterung der Grunderkrankung, z. B. Tumorprogression
- Primäre Fehlverschreibung
- Depression und Angst des Patienten
- Psychische Abhängigkeit und Suchtentwicklung
- Opioidtoleranz
- Kreuztoleranz bei Opioidrotation
- Opioidinduzierte Hyperalgesie

länger die Einnahmedauer und je höher die Opioiddosis war. Perioperativ durchgeführte klinische Untersuchungen konnten diese Ergebnisse allerdings nicht immer bestätigen [14].

Letztlich ist die OIH sowohl pathophysiologisch als auch klinisch keine eindeutig greifbare Entität.

### Wenn Opiode nicht ausreichen: Falsche Indikation, Sucht, Toleranz?

Es müssen im klinischen Alltag verschiedene Überlegungen angestellt werden, wenn der Patient nicht zufriedenstellend auf eine stabile Dosis eingestellt werden kann (vgl. **Tab. 1**):

Zuallererst ist zu hinterfragen, ob die Indikation für die Verschreibung eines mittel- oder hochpotenten Opioids richtig gestellt wurde. Viele Patienten mit chronischen Nicht-Tumorschmerzen profitieren nicht von einer Opioidgabe.

Eine Opioidgabe ist dann indiziert, wenn eindeutige strukturelle Pathologien vorliegen, wie beispielsweise bei einer Spinalkanalstenose oder Tumorerkrankung. Keine Indikation für Opiode besteht bei allen funktionellen und somatoformen Störungen; kontraindiziert sind Opiode bei primären Kopfschmerzen, chronischen nicht spezifischen Rückenschmerzen (chronic low back pain) und myofaszialen Schmerzen.

Zu einem Fehlgebrauch kann es bei psychiatrischen Erkrankungen wie z. B. Angst und Depression kommen, wenn die Patienten die sedierende, aber auch euphorische Komponente der Opioidwirkung suchen oder es zur Reduktion emotionaler Spannungszustände einsetzen.

Davon zu unterscheiden sind Sucht und Abhängigkeit mit den Kriterien: „craving“/Verlangen nach Rauschzustand, Zeichen fehlender Kontrolle der Opioidaufnahme, Diskrepanz zwischen

verordneter Menge und Verbrauch, verminderte Wirkung bei fortgesetzter Einnahme derselben Dosis und Fortsetzung trotz Kenntnis der Schädlichkeit.

Natürlich ist besonders bei Tumorerkrankungen oder auch schweren degenerativen Veränderungen an eine Progression oder Komplikation der Grunderkrankung als Verursacher des zunehmenden Opioidbedarfs zu denken.

Sind die bisher genannten Ursachen ausgeschlossen, kann an eine OT, für die es jedoch kein eindeutiges diagnostisches Kriterium gibt, gedacht werden. Wird bei Verdacht auf OT eine Opioidrotation vorgenommen, kann sich unter dem neuen Opioid das Phänomen einer nicht ausreichenden Wirkung wiederholen, was auf eine mögliche Kreuztoleranz schließen lässt.

Auch eine OIH muss differenzialdiagnostisch in Betracht gezogen werden, die in der klinischen Praxis jedoch äußerst schwierig und letztlich nicht eindeutig zu identifizieren ist.

### So vermeiden Sie die Toleranz

Um eine Toleranzentwicklung zu vermeiden, wird ein polypragmatisches Vorgehen empfohlen (**Tab. 2**) [5]:

- Sehr sorgfältige Indikationsstellung bei der Verordnung von Opioiden, Reevaluation nach sechs und zwölf Wochen (LONTS); cave: unkritische Verschreibung oder Fehlverordnung von Opioiden bei Schmerzen, für die kein ausreichendes organisches Korrelat vorliegt (z. B. psychosomatische und psychiatrische Erkrankungen) und Kopfschmerzen!
- Ausschließliche Verwendung retardierter Formulierungen bei chronischen Schmerzpatienten (unretardierte Präparate fördern die Entwicklung einer OT).

**Handlungsempfehlung für den klinischen Alltag**

Tabelle 2

- Strenge Indikationsstellung für Opioidverschreibung
- Regelmäßige Überprüfung der Opioidwirkung und Indikation im Therapieverlauf
- Gabe retardierter Formulierungen
- Gabe von dual wirkenden Opioiden
- Opioidrotation
- Einsatz wirkstärkerer Liganden (Fentanyl, Oxycodon)
- Simultane Gabe von alpha-2-Agonist (Clonidin) und NMDA-Antagonisten (Ketamin, Dextrometorphan)

- Gabe von dual wirkenden Opioiden (am Opioidrezeptor, Reuptakehemmung von Noradrenalin und 5-HAT), z. B. Tramadol.
- Opioidrotation: Die Empfehlung zur Opioidrotation erklärt sich aus der unterschiedlichen Ansprechrates der verschiedenen Opioide auf die drei bekannten Opioidbindestellen [15]. Bei der Durchführung wird empfohlen, mit der Hälfte der errechneten Äquivalenzdosis des neuen Opioids zu beginnen, um anschließend eine rasche Dosisadaptation vorzunehmen. Dieses Vorgehen erscheint insofern sinnvoll, als die vorliegenden Äquivalenztabelle nur auf opioidnaive Patienten zugeschnitten sind und die Dosisäquivalenz aufgrund der Toleranzentwicklung individuell stark variiert.
- Gegen den initialen Einsatz eines alten und kostengünstigeren Opioids wie z. B. Morphin gibt es keine Einwände. Sollte es jedoch darunter zu einer Toleranzentwicklung kommen, ist eine Umstellung auf moderne Opioide, die zumeist wirkstärkere Liganden sind, zu empfehlen (z. B. Fentanyl, Oxycodon).
- Die OT kann durch die simultane Gabe zusätzlicher, an anderen Bindestellen angreifender, Pharmaka nicht aufgehoben, jedoch in manchen Fällen hinausgezögert werden. [16, 17, 18]. Hierzu zählen die aus der Blutdruckbehandlung bekannte Substanz Clonidin (alpha-2-Agonist) sowie Antagonisten des maßgeblich an der zentralen Sensitivierung und Chronifizierung von Schmerzafferenzen beteiligten NMDA-Rezeptors. Dextrometorphan wie auch das aus der Notfallmedizin bekannte Ketamin sind NMDA-Antagonisten.

Insgesamt weisen zwar alle experimentellen Daten darauf hin, dass mit jeder Opioidgabe adaptive Prozesse einsetzen, die eine Toleranzentwicklung begünstigen. Klinisch tritt die OT wegen des genetischen Polymorphismus jedoch bei jedem Patienten mit einer großen zeitlichen Varianz – früher oder später – und in unterschiedlichem Ausmaß in Erscheinung. Trotz einer möglichen OT sollte jedoch auf eine Opioidgabe nicht verzichtet werden. Um eine OT zu vermeiden, ist frühzeitig das Konzept der multimodalen Analgesie mit zusätzlichen, an anderen Bindestellen angreifenden Analgetika zu verwenden. Bei bereits eingetretener OT wird neben dem Überprüfen der Indikation für Opioide primär die Opiatrotation empfohlen. Bei steigendem Opiatbedarf muss immer auch eine Progression oder Komplikation der Grunderkrankung bedacht werden.

**Fazit für die Praxis**

Nicht selten ist im Rahmen einer Opioidtherapie ein Wirkverlust zu beobachten. Um eine Opioidtoleranz zu verhindern, sollte die Indikationsstellung sorgfältig geprüft und reevaluiert werden. Bei chronischen Schmerzen sollten ausschließlich retardierte Formulierungen verordnet werden. Auch die Gabe von dual wirkenden Opioiden und eine Opioidrotation sind sinnvolle Maßnahmen gegen die Opioidtoleranz.

**Literatur:**

1. AWMF Leitlinien, Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen (LONTS), Registernummer 041 – 003 Stand 1.6.2009
2. Maze M, Tranquilli W. Alpha-2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology*. 1991;74(3):581-605.
3. Kristensen K et al. The mu1 mu2, delta, kappa

pa opioid receptor binding profiles of methadone stereoisomers and morphine. *Life Sci*. 1995;56(2):PL45-50.

4. Thompson RC et al. Cloning and pharmacological characterization of a rat  $\mu$ -opioid receptor. *Neuron*. 1993;11(5):903-13.
5. Freye E, Latasch L. Toleranzentwicklung unter Opioidgabe - Molekulare Mechanismen und klinische Bedeutung, *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2003;38(1):14-26.
6. Meller ST, Gebhart GF. Nitric oxide (NO) and nociceptive processing in the spinal cord. *Pain*. 1993;52(2):127-36.
7. Stevens CW, Yaksh TL. Potency of infused spinal antinociceptive agents is inversely related to magnitude of tolerance after continuous infusion. *J Pharmacol Exp Ther*. 1989;250(1):1-8.
8. Kieffer BL et al. The delta-opioid receptor: isolation of a cDNA by expression cloning and pharmacological characterization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89(24):12048-52.
9. Bie B, Pan ZZ. Presynaptic mechanism for anti-analgesic and anti-hyperalgesic actions of kappa-opioid receptors. *J Neurosci*. 2003;23(19):7262-8.
10. Angst MS et al. Short-term infusion of the mu-opioid agonist remifentanyl in humans causes hyperalgesia during withdrawal. *Pain*. 2003;106(1-2):49-57.
11. Fishbain DA et al. Do Opioids induce hyperalgesia in humans? An evidence-based structured review. *Pain Med*. 2009;10(5):829-39.
12. Zöllner C. Induzieren Opioide Hyperalgesie. *Anaesthesist*. 2010;59(11):983-93.
13. Joly V et al. Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology*. 2005;103(1):147-55.
14. Lee LH et al. Intraoperative remifentanyl infusion does not increase postoperative opioid consumption compared with 70% nitrous oxide. *Anesthesiology*. 2005;102(2):398-402.
15. Jordan B et al. Agonist mediated internalization of the mu, delta and kappa opioid receptor types. *Annual Meeting Society of Neuroscience*. 1997.
16. Keith DE et al. Morphine activates opioid receptors without causing their rapid internalization. *J Biol Chem*. 1996;271(32):19021-4.
17. Stanfa L et al. Cholecystokinin and morphine analgesia: variations on a theme. *Trends Pharmacol Sci*. 1994;15(3):65-6.
18. Trapaidze N, Devy LA. The role of C-tail in opioid receptor down-regulation. *Br J Anaesth*. 1998;81(1):95.

**Autoren:**

Dr. med. Tamina Brinkschmidt  
Dr. med. Susanne Neumeier

**Korrespondenzadresse:**

Dr. med. Susanne Neumeier  
Abteilung für Interdisziplinäre Schmerztherapie am Krankenhaus für Naturheilverfahren in Kooperation mit Algesiologikum GmbH, München  
neumeier@algesiologikum.de