Schmerz 2009 · 23:437–439
 DOI 10.1007/s00482-009-0840-3
 © Deutsche Gesellschaft zum Studium
 des Schmerzes. Published by Springer
 Medizin Verlag - all rights reserved 2009

T.R. Tölle¹ · R.-D. Treede² · M. Zenz³

¹ Klinik für Neurologie der Technischen Universität München

² Zentrum für Biomedizin und Medizintechnik Mannheim, Medizinische Fakultät
 Mannheim der Universität Heidelberg, Mannheim

³ Universitätsklinik für Anaesthesiologie, Intensiv-, Palliativ- und Schmerzmedizin,
 Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bergmannsheil GmbH;
 Universitätsklinik für Anaesthesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie
 Knappschaftskrankenhaus Langendreer

Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen (LONTS)

*Geben oder nicht geben, das ist hier nicht die Frage!**

Schrifttafeln der Sumerer aus dem Jahre 3500 v. Chr. beschreiben Papaver somniferum erstmals wegen seiner narkotischen Wirkung. Seit Jahrtausenden wird es bei der Behandlung von Schmerzpatienten eingesetzt. Die Isolierung des Morphinalkaloids durch den Apotheker Friedrich A.W. Sertürner 1806 war ein Meilenstein der Medizingeschichte auf dem Weg zu einer breiteren Anwendung der analgetischen und narkotischen Substanz. Opioide werden in der Hand von Ärzten – damals wie heute – ohne Zweifel als ultimative Waffe zur Bekämpfung schwerer und schwerster Schmerzzustände betrachtet. Der Einsatz bei Tumorschmerzen und akuten Schmerzen, wie sie z. B. postoperativ bestehen, wird weder bei Experten noch Laien ernsthaft infrage gestellt. Patienten mit Tumorschmerzen den Zugang zu einer hinreichenden Opioidtherapie zu ermöglichen ist seit vielen Jahren ein politisches Ziel der Weltgesundheitsorganisation ebenso wie der nationalen wissenschaftlichen Gesellschaften, so auch der DGSS. Das wohlbekannte und von niemandem negierte Abhängigkeitspotenzial fällt bei Therapieentscheidungen für Tumorpatienten aus ethischen Erwägungen selten ins Gewicht [12].

Bei Patienten mit chronischen Schmerzen, die nicht durch einen malignen Tumor bedingt sind, sieht die Lage anders

aus: Durch die quo ad vitam gute Prognose der Grunderkrankung ist mit einer Behandlungsdauer von vielen Jahren zu rechnen, wenn der Schmerz bestehen bleibt. Gerade diese Patienten haben ein Recht auf Fortsetzung der Schmerzbehandlung [8]. Damit verschärfen sich aber auch die Probleme der möglichen Abhängigkeit und der Wirkungsabnahme durch Toleranzentwicklung insbesondere bei Patienten mit einer psychischen Komorbidität [15]. Aus diesem Grund wird ein grundsätzlicher Freistellungsauftrag für die Behandlung von Schmerzen jedweder Provenienz zu Recht nicht erteilt [7].

Dies ist insofern bedauerlich und aus wissenschaftlichen Überlegungen kontraintuitiv, da die Opioidrezeptoren im Gehirn, die durch endogene Liganden (Endorphine) wie auch exogen zugeführte Opioide gleichermaßen zur Regulation der Schmerzverarbeitung und Steigerung der körpereigenen Schmerzabwehr beitragen, zwischen Tumorschmerzen und „anderen Schmerzen“ nicht unterscheiden können. Methoden der zentralen Bildgebung konnten eindrucksvoll belegen, wie intensiv das schmerzverarbeitende System mit Angriffsstellen für Opioide verwoben ist und wie effektiv das körpereigene Opioidsystem auf akute und chronische Schmerzen mit der Ausschüttung von Endorphinen reagiert. Hierbei lässt

sich sogar nachweisen, dass das Ausmaß der Aktivierung des Opioidsystems mit der Qualität der Schmerzminderung in Zusammenhang steht und Patienten mit dysfunktionellen Schmerzsyndromen in diesem System Defekte aufweisen [2, 14]. Warum sollte also in der Klinik die Zufuhr von exogenen Opioiden die vom Körper ohnehin betriebene Freisetzung von endogenen Opioiden nicht entscheidend unterstützen können und damit zu einer stärkeren Analgesie beitragen – und zwar bei jedem Schmerz, also auch dem nicht tumorbedingten Schmerz?

S3-Leitlinie

„Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen (LONTS)“

Wie sich wissenschaftliche Schlussfolgerung und klinische Realität in dieser Frage treffen, hat die DGSS bereits vor 7 Jahren in einem Expertenkonsens publiziert [13]. Aus dieser Vorarbeit hat eine Ad-hoc-Kommission der DGSS nun unter der Leitung von Prof. Sorgatz und in Zusammenarbeit mit 14 wissenschaftlichen Fachgesellschaften und einem Patientenverband eine S3-Leitlinie erarbeitet, die

*Freie Auslegung von Hamlet, Prinz von Dänemark, von William Shakespeare.

auf der Homepage der AWMF einsehbar ist. In diesem Heft publizieren S. Reinecke und H. Sorgatz die Essenz der Ergebnisse der evidenzbasierten Leitlinie: „Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen (LONTs)“. In mehrjähriger Arbeit wurde hierzu mit ausgesprochener Sorgfalt für jedes Detail die gesamte relevante Literatur durchforscht und analysiert. Herrn Sorgatz muss als Mentor dieses Prozesses für die organisatorische Stringenz, die inhaltliche Arbeit und die Motivation aller Beteiligten großer Dank ausgesprochen werden.

Was ist das Besondere an dieser Leitlinie?

Die beiden Autoren sind unabhängige Wissenschaftler, die selbst noch nie Patienten mit Opioiden behandelt haben. Sie haben damit auch keinen Bias, keine Vorliebe oder Abneigung. Das ist bei anderen Leitlinien und Metaanalysen anders. Einige sind von Firmen gesponsert (z. B. [4, 11]), andere von der American Society of Interventional Pain Physicians (z. B. [3]). Entsprechend ist die Alternative zu Opioiden auch schnell die invasive Schmerztherapie. Eine weitere Besonderheit wird beim Lesen der Leitlinie deutlich. Im Gegensatz zu anderen – auch deutschen – Leitlinien haben die Autoren die Veröffentlichungen wirklich minutiös gelesen und analysiert. Wenn man ihre Analyse den bekannten Studien gegenüberstellt, wundert man sich zunächst. Denn wir alle kennen doch ganz andere Aussagen. Den meist sehr optimistischen Abstracts stehen aber tatsächlich oft nur mager Ergebnisse gegenüber. Die Autoren der LONTs Arbeit schreiben dazu, dass „... in drei von vier RCT Publikationen alle Wirkungsaussagen zur Langzeitanwendung von Analgetika zwar in Abstracts und weiteren Textstellen formuliert, jedoch nicht auf die zugehörigen statistischen Parameter rückführbar sind“.

Neben der systematischen Literaturanalyse enthält LONTs im Ergebnis nicht nur Informationen zu den Opioiden, sondern liefert außerdem einen Vergleich von Opioiden mit nichtsteroidalen Antirheumatika über den gleichen Behandlungszeitraum und bei dem gleichen Spektrum von Indikationen. Daten zur Langzeitan-

wendung liegen über Zeiträume von 3–13 Wochen vor. Über diesen Zeitraum hinaus gibt es nur klinische Beobachtungen ohne Kontrollgruppen, und das wird vermutlich auch so bleiben, da eine Randomisierung in einen Placeboarm für Patienten mit chronischen Schmerzen für einen Zeitraum von z. B. 12 Monaten ethisch nicht vertretbar ist. Anwendung von anderen Studienparadigmen wie dem „randomized withdrawal“ kann möglicherweise in der Zukunft relevantes Datenmaterial schaffen. Für den Augenblick muss aus über 60 RCT-Gruppenvergleichen „Verum vs. Placebo“ mit über 18.000 Schmerzpatienten Folgendes festgestellt werden:

1. „Die schmerzlindernde Wirkung von Langzeitanwendungen opioidhaltiger und nicht opioidhaltiger Analgetika ist für die Zeiträume zwischen drei und 13 Wochen durch randomisiert kontrollierte klinische Studien belegt.“
2. Eine signifikante Opioidwirkung über diesen Zeitraum ist für Rücken-, Gelenk- und neuropathische Schmerzen belegt. Damit ist ein früheres Vorurteil, neuropathische Schmerzen seien nicht mit Opioiden behandelbar, eindeutig widerlegt.
3. Die schmerzlindernde Wirkung von Opioiden über diesen Zeitraum lag gegenüber Placebo im Mittel nur bei etwa 10 Einheiten auf der 0–100 Skala. Diese Differenz liegt deutlich unterhalb der als klinisch relevant geltenden Marge [6].
4. Zählt man den unspezifischen Effekt (Placeboeffekt etc.) hinzu, so liegt die für den Patienten spürbare Wirkung bei ca. 25 Skalenteilen und ist somit klinisch relevant.
5. Zwischen Analgetika der Stufe III und II (Opiode) und sogar der Stufe I (nichtsteroidale Antirheumatika) ließ sich in der Metaanalyse kein Unterschied in der Wirkungsstärke feststellen.

Was bedeuten diese Ergebnisse für die Praxis?

Für den Zeitraum von 13 Wochen ist eine andauernde analgetische Wirkung von Opioiden belegt; die geringe Nettowirk-

stärke gegenüber Placebo ist akademisch interessant, für den Patienten zählt letztlich die Bruttowirkung, die über alle Studien hinweg ein klinisch relevantes Niveau erreicht. In welchem Maß eine prolongierte Opioidtherapie über die Induktion einer opioidinduzierten Hyperalgesie [10], die unlängst als synaptische Langzeitpotenzierung auf eine molekulare Basis gestellt werden konnte [5], systematisch im Sinn eines gegenläufigen Mechanismus die analgetischen Gesamteffekte der Opiode reduziert, bleibt Studien vorbehalten. Was man aber bereits jetzt aus den Ergebnissen von Drdla [5] ableiten kann, ist die unbedingte Bevorzugung retardierter Präparate und die Erzielung einer hohen Compliance zur regelmäßigen, zeitgerechten Einnahme der Medikamente.

Bemerkenswert und überraschend ist auch die fehlende Differenzierbarkeit zwischen Opioiden und anderen Analgetika. Dass dieser Befund aufgrund uneinheitlicher Einschlusskriterien bedingt sein könnte, ist naheliegend: So gibt es keine Studien zu nichtsteroidalen Antirheumatika beim Nervenschmerz. Aber auch Subanalysen nach Schmerzart oder Einzelsubstanz konnten Wirksamkeitsunterschiede nicht nachweisen. Somit gewinnt die Verträglichkeit der Analgetika eine besonders große Bedeutung, und dabei schneiden die Opiode gegenüber anderen Analgetika sehr gut ab. Auch in dieser Literaturanalyse konnte kein Hinweis auf eine Organschädigung gefunden werden. Deswegen verwundert, dass in der Leitlinie eine Warnung für Schwangerschaft, Stillzeit und Kinderwunsch ausgesprochen wird (vgl. Aspirin Gebrauchsinformation [1]). Der positive Effekt einer Schmerzlinderung auf Funktionalität war deutlich nachweisbar. Und nach wie vor ist richtig: Schmerzlinderung bei Nicht-Tumorschmerz ist nicht auf Komfort allein gerichtet, sondern auf Funktionsverbesserung, erleichterte Krankengymnastik, schmerzfreie Übungen, soziale Eingliederung. Dies ist ein wesentlicher Unterschied zur Therapie von Tumorschmerzen, wo die Symptomlinderung allein – ohne Funktionsverbesserung – ein ausreichendes Ergebnis darstellt.

Dieses Stichwort – Schmerz und Funktionsverbesserung – ist der zentrale Dis-

kussionspunkt. Es gibt nicht eine einzige Studie, in der zunächst die Patienten gefragt wurden, was sie mit einer möglichen Funktionsverbesserung durch Opioide erreichen wollen. Denn das wäre der einzige relevante Prüfparameter für eine Opioidstudie bei Nicht-Tumorschmerz. Wenn Patienten nicht ein bestimmtes Ziel mit der Schmerzlinderung erreichen wollen, gibt es eigentlich keinen Grund für eine Opioidtherapie. Der Prüfparameter wäre dann nicht Schmerz, der ja ohnehin nur wenig gesunken ist, sondern Stunden im Beruf, Stunden mit sozialen Kontakten, Stunden Bewegung, Bewegungsausmaß, Stunden Krankengymnastik. Es gibt keine Studie zu Opioiden und Krankengymnastik bei Rückenschmerz, sozusagen Göttinger Rückenprogramm mit Opioiden. Vielleicht ließe sich dann der nachweisbare Effekt der Schmerzlinderung auf Funktionalität auch als Langzeiteffekt der Opioide nachweisen. Vielleicht ist dann auch kein Toleranzeffekt mehr nachweisbar, weil eben die konsequente Krankengymnastik ihren schmerzlindernden Effekt tut.

Manche Empfehlung der Leitlinie wirft auch ein Licht auf die Qualität der Studien und des Settings, in dem sie durchgeführt wurden. Es ist nur eine offene Empfehlung, vor Beginn der Opioidtherapie eine umfassende Anamnese und Untersuchung durchzuführen. Auch die Empfehlung, einen Spezialisten für Schmerztherapie erst bei ungewöhnlich hohen Dosierungen zuzuziehen, fällt hinter die Empfehlung der ersten deutschen Studie zurück [16]. Schon damals war für viele selbstverständlich, dass die Indikation für eine Opioidtherapie bei Nicht-Tumorschmerz interdisziplinär zu stellen ist. Das kommt in den analysierten Studien in keiner Weise zum Ausdruck und gibt vielleicht einen Hinweis auf eine problematische Patientenselektion, die dann auch in einem schlechteren Ergebnis enden muss.

Schlussbetrachtung

Fakt ist: Opioide sind auch in der Langzeitanwendung wirksam. Die Wirksamkeit entspricht nicht der gefühlten Erwartung, ist aber klinisch relevant. Eine mehrmonatige Monotherapie bei Patienten mit nicht tumorbedingten Schmerzen

sollte nur in geprüften Fällen erfolgen. Alle persönlichen Wertschätzungen, Einstellungen und Erfahrungen im Umgang mit Opioiden bleiben jedem Schmerztherapeuten zugestanden, aber müssen auch einem Umdenken auf der Basis neuer Erkenntnisse zugänglich sein. Nach den Ergebnissen von LONTS wird klar, dass Konzepte wie „Opioide sind immer wirksam...“ oder „... einmal Opioid – immer Opioid...“ obsolet sind. Die Frage nach „geben oder nicht geben“, wie sie im Titel dieses Editorials aufgeworfen wird, ist immer nur im umfänglichen Wissen über den individuellen Patienten zu beantworten. Und die Frage muss im Verlauf der Behandlung regelmäßig neu gestellt werden. Die ärztliche Verpflichtung lautet: „Primum non nocere“. LONTS kann als Orientierungshilfe hierbei viel Sicherheit vermitteln und eine entscheidende Hilfe für die tägliche Praxis darstellen.

T.R. Tölle

R.-D. Treede

M. Zenz

Literatur

1. Aspirin Gebrauchsinformation, Dezember 2007
2. Baumgärtner U, Buchholz HG, Bellosevich A et al. (2006) High opiate receptor binding potential in the human lateral pain system. *Neuroimage* 15;30(3):692–699
3. Boswell MV, Trescot AM, Datta S et al. (2007) Interventional techniques: evidence-based practice guidelines in the management of chronic spinal pain. *Pain Physician* 10(1):7–111
4. Clark AJ, Ahmedzai SH, Allan LG et al. (2004) Efficacy and safety of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in patients with cancer and chronic non-cancer pain. *Curr Med Res Opin* 20:1419–1428
5. Drdla R, Gassner M, Gingl E, Sandkühler J. (2009) Induction of synaptic long-term potentiation after opioid withdrawal. *Science* 325:207–210
6. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW et al. (2008) Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain* 9(2):105–121
7. Kuehn BM (2007) Opioid prescription soar. *JAMA* 279:249–251
8. Kutzer K (1991) Recht auf Schmerzbehandlung. *Schmerz* 5:53–55
9. LONTS Leitlinie Version 01 Juni 2009: (Download Datum: 23.07.2009) <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/041-003m.htm>
10. McNicol E (2007) Opioid side effects. *Pain, Clinical Updates der IASP, Volume XV, Issue 2, April 2007*
11. Reid CM, Martin RM, Sterne J et al. (2006) Oxycodone for cancer-related pain. Meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 166:837–843
12. Reiter-Theil S, Graf-Baumann T, Kutzer K et al. (2008) Ethic-Charta der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (DGSS). *Schmerz* 22(2):191–206
13. Sorgatz H, Hege-Scheuing G, Kopf A et al. (2002) Langzeitanwendung von Opioiden bei nichttumorbedingten Schmerzen. *Dtsch Arztebl* 99(33): A-2180/B-1851/C-1743
14. Sprenger T, Henriksen G, Valet M et al. (2007) Positron emission tomography in pain research: from the structure to the activity of the opiate receptor system. *Schmerz* 21(6):503–513
15. Tölle TR, Sprenger T, Valet M (2007) Opioid prescription in people with mental health problems: what is the way forward? *Nat Clin Pract Neurol* 3(7):368–369
16. Zenz M, Strumpf M, Willweber-Strumpf A (1990) Orale Opiattherapie bei Patienten mit „nicht-malignen“ Schmerzen. *Schmerz* 4:14–21

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. R.-D. Treede
Zentrum für Biomedizin und Medizintechnik
Mannheim, Medizinische Fakultät
Mannheim der Universität Heidelberg
Ludolf-Krehl-Str. 13–17, 68167 Mannheim
rolf-detlef.treede@medma.uni-heidelberg.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin: Vorträge bzw. Beratung für Allergan, Boehringer Ingelheim, Glaxo-SmithKline, Grünenthal, Merck-Sharp-Dohme, Pfizer, Sanofi, Schwarz.