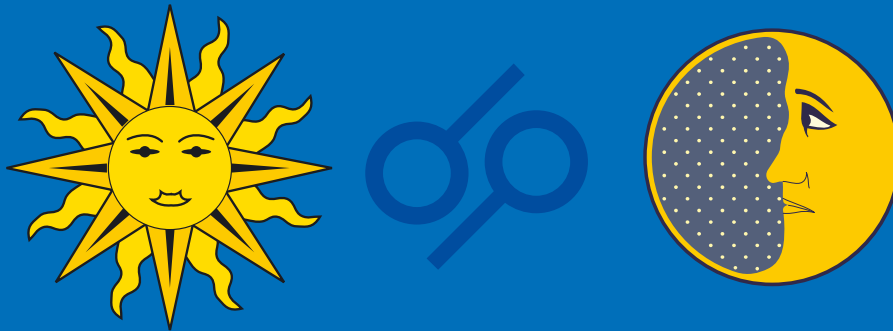


Expertenstatement

Opioid-Therapie bei tageszeitlich variierendem Schmerzurhythmus



Univ.-Doz. Dr. Rudolf LIKAR

Univ.-Prof. Dr. Michael BACH

Univ.-Prof. Dr. Wilfried ILIAS

Univ.-Doz. Dr. Christian LAMPL

Prim. Dr. Georg PINTER

Dr. Erwin REBHANDL

Univ.-Prof. Ing. Dr. Andreas SCHLAGER



Individueller tageszeitlicher Schmerzrhythmus erfordert individuelle und flexible Medikation

Es ist ein zentraler Grundsatz der modernen Schmerzmedizin, dass das Schmerzempfinden etwas sehr Individuelles ist, weshalb eine Schmerztherapie stets für jeden einzelnen Patienten speziell adaptiert werden muss. Bekannter Maßen können Schmerzen mit derselben Ursache nicht nur von zwei Menschen unterschiedlich intensiv wahrgenommen werden. Auch bei ein und demselben Patienten hängt es von einer Reihe individueller Faktoren ab, wie intensiv und belastend Schmerzen empfunden werden. Entsprechend schwankt der individuelle Schmerzmittelbedarf eines Patienten. Neben neurobiologischen Einflüssen wirken sich z. B. auch Faktoren wie das Geschlecht, die Schlafdauer und -qualität, die psychische Verfassung, die Art der Stressbewältigung und frühere Schmerzerfahrungen („Schmerzgedächtnis“) auf die subjektiv erlebte Schmerzintensität aus.

Neue Erkenntnisse der Chronobiologie betonen jetzt darüber hinaus die Tatsache, dass das Schmerzempfinden und die Reaktionen auf Schmerzreize bestimmten Tagesrhythmen unterliegen können. Daraus ergibt sich für die moderne Schmerzmedizin die praktische Konsequenz, dass die Analgetikagabe nicht nur an die Art des Schmerzes, sondern auch an dessen individuelles Tagesprofil angepasst werden sollte. Bei tageszeitlich stark schwankenden Schmerzen kann das bedeuten, dass beim Einsatz starker Opiode transdermale Applikationsformen, die am Tag und in der Nacht zu einem konstanten Plasmaspiegel führen, nicht den tatsächlichen Patienten-Bedürfnissen entsprechen.

Unterschiedlicher Schmerzverlauf bei verschiedenen Schmerzformen

Schon auf Grund pathophysiologischer Zusammenhänge kann der Schmerzverlauf bei verschiedenen Schmerzformen unterschiedlich sein. So sind etwa Arthrose-Schmerzen typischer Weise nach Belastungen am stärksten, also häufig am frühen Abend. Bei der rheumatoiden Arthritis wiederum sind Bewegungseinschränkungen und die damit verbundenen Schmerzen morgens nach dem Aufstehen am stärksten.

Tumorpatienten hingegen erleben oft nachts die schmerzintensivsten Phasen, und haben in diesen Phasen den höchsten Opioidbedarf.

Dass Schmerzen tagesrhythmischen Schwankungen unterliegen können, wird darüber hinaus auch durch den Nachweis circadianer Rhythmen in der Konzentration von Endorphinen und Enkephalinen im Gehirn gestützt. Das erklärt die klinische Situation, dass z. B. bestimmte Lokalanästhetika, nichtsteroidale Antirheumatika und Opioidanalgetika in ihren analgetischen Wirkungen tageszeitliche Schwankungen aufweisen können. Auch der Effekt von Placebo auf die Schmerzwahrnehmung variiert tagesrhythmisch.

Infolge der zeitabhängigen Metabolisierung von Opioiden findet man z.B. bei Morphin selbst bei konstanter Dosierung unterschiedliche Konzentrationen seiner Metaboliten.

Chronopharmakologische Konsequenz: Opioid-Dosierung soll der Schmerzart und dem spezifischen Tagesrhythmus angepasst werden

Die schmerzmedizinische Konsequenz daraus: Da verschiedene Schmerzarten ein veränderliches Tagesprofil mit einer unterschiedlichen Rhythmik in der Schmerzintensität aufweisen, sollte zunächst der Patient zu einer konsequenten Schmerzmessung und engmaschigen Dokumentation anhand eines Schmerztagebuchs mit mehreren Messzeitpunkten pro Tag motiviert werden. Anhand dieser Aufzeichnungen und einer genaueren Anamnese sollte die Präparatauswahl und Dosierung eines Opioid-Schmerzmittels nicht nur der Art des Schmerzes, sondern auch seinem spezifischen Tagesrhythmus angepasst werden.

Bei tageszeitlich stark schwankendem Schmerz kann eine Opioid-Applikation mittels transdermaler Systeme, die zu einem bei Tag und Nacht konstanten Plasmaspiegel führen, in vielen Fällen den Bedürfnissen der Schmerzpatienten nicht gerecht werden. Ein kontinuierlicher Plasma-Opioidspiegel kann bei Patienten mit einem ausgeprägt schwankenden tageszeitlichen Schmerzprofil dazu führen, dass der Patient zu bestimmten Tageszeiten bedarfsbedingt zusätzli-

Abb. 1: Schmerzintensität und Analgetikadosis bei Tumorpatienten

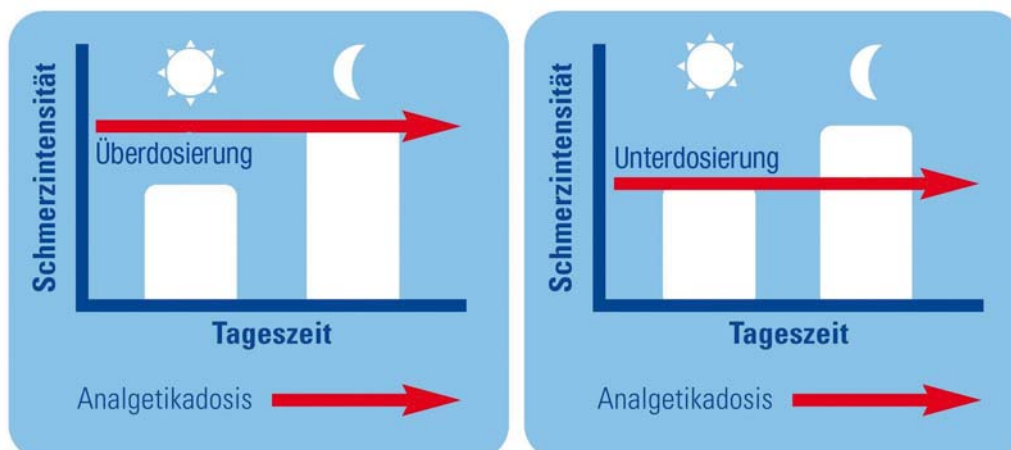


Abb. 2: Konsequente Schmerzmessung identifiziert den individuellen Schmerzrhythmus

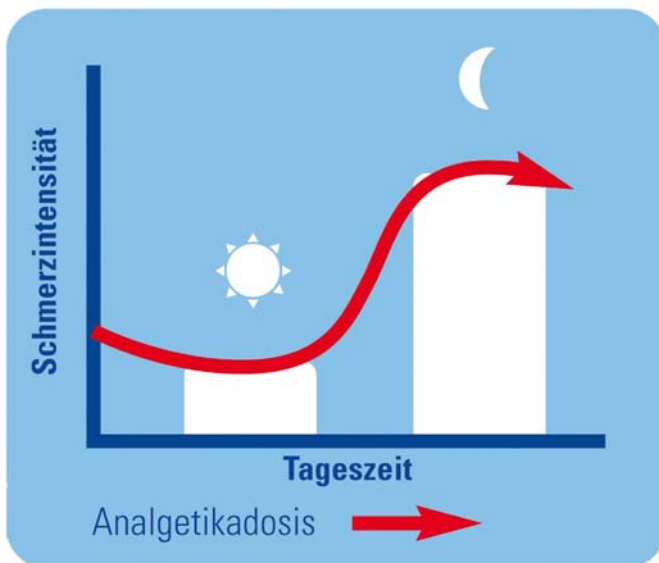
Datum 15/06/06	Medikament/ Dosierung Produktname	Vormittags 0 5 10 X	Nachmittags 0 5 10 X	Nachts 0 5 10 X
Stuhlgang: <input checked="" type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		Schlafdauer: <input type="checkbox"/> weniger als 3 Stunden <input checked="" type="checkbox"/> 3-6 Stunden <input type="checkbox"/> mehr als 6 Stunden		

che Analgetika braucht, hingegen zu anderen Tageszeiten relativ überdosiert und somit sediert ist.

Mittel der Wahl: Orales Opioid, das in retardierter und schnell wirksamer Galenik verfügbar ist

Mittel der Wahl ist daher bei tageszeitlich stark schwankenden Schmerzen ein oral verabreichbares Opioid (z. B. Hydromorphon, Oxycodon). Es wird als Basis-Analgetikum in Retardform abhängig von der dominanten Schmerzausprägung asymmetrisch dosiert, d.h. bei ausgeprägtem Tagsschmerz mit einer höheren Dosis am Morgen und einer geringeren Abenddosis. Durchbruchschmerz als Ausdruck tageszeitlicher Schwankung von Schmerzpegeln muss bei bestehender Basistherapie mit rasch wirksamen Opioiden (Kapseln, Tabletten, Nasalsprays, trans muköse Therapie) behandelt werden.

Abb. 3: Beispiel einer asymmetrischen Dosierung



Quelle: Spohr I, Schmerztherapie, 2006, 26:23

Für die Basistherapie von Schmerzen im Stütz- und Bewegungsapparat eignet sich besonders ein Opioid, das schnell schmerzlindernd wirkt (z.B. Oxycodon), damit sich der Patient wieder bewegen kann.

Bei älteren Patienten soll besonders darauf geachtet werden, dass das Opioid keine aktiven Metaboliten aufweist und

mit anderen eingenommenen Arzneimitteln nicht interagiert. Hydromorphon ist bei diesen Patienten vorteilhaft, da die Gefahr von Medikamenteninteraktionen auf Grund der speziellen Metabolisierung und der geringen Plasma-Eiweiß-Bindung minimiert ist.

In Zeiten knapper werdender Budgets im Gesundheitssystem ist eine bedarfsorientierte Medikation auch unter gesundheitsökonomischen Gesichtspunkten hervorzuheben, weil damit unnötig hohe Dosierungen und so unnötige Kosten vermieden werden.

LITERATUR

Bellamy, N., Sothorn, R.B., Campbell, J. (2004). Aspects of Diurnal Rhythmicity in Pain, Stiffness, and Fatigue in Patients with Fibromyalgia. *The Journal of Rheumatology* 31:2

Cutolo, M., Masi, A.T. (2005). Circadian Rhythms and Arthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 115-129

Gourlay, G.K., Plummer, J.L., Cherry, D.A. (1995). Chronopharmacokinetic variability in plasma morphine concentrations following oral doses of morphine solution. *Pain* 61:375-381.

Klepstad, P., Skogvoll, E., Kaasa, S., Borchgrevink, P.C. (2000). Circadian Distribution of Oral Opioid Consumption in Cancer Patients. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 22(10): 753-755

Labrecque, G., Karzazi, M., Vanier, M.C. (1997). Biological rhythms in pain and analgesia. In: Redfern, P., Lemmer, B. (eds) *Handbook of Experimental Pharmacology "Physiology and Pharmacology of Biological Rhythms"*. Vol. 125. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, pp 619-629

Lemmer, B. (2004). *Chronopharmakologie*. 3rd. Ed. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.

Lemmer, B. (2005). Chronopharmacology and controlled drug release. *Expert Opin Drug Deliv* 2:667-681.

Lemmer, B. (2006). The importance of circadian rhythms on drug response in hypertension and coronary heart disease – from mice and man. *Pharmacol Ther* Feb 8; (Epub ahead of print).

Odrich, M., Bailey, J.M., Cahill C.M., Gilron, I. (2006). Chronobiological characteristics of painful diabetic neuropathy.



Univ.-Doz. Dr. Rudolf LIKAR,
Klagenfurt, Präsident der
Österreichischen
Schmerzgesellschaft (ÖSG)



Univ.-Prof. Dr. Michael BACH,
Steyr, Präsident (elect) ÖSG



Univ.-Prof. Dr. Wilfried ILIAS,
Wien, Vorstandsmitglied der ÖSG



Univ.-Doz. Dr. Christian LAMPL,
Linz, Österreichische
Gesellschaft für Neurologie (ÖGN),
Vorstandsmitglied der ÖSG



Prim. Dr. Georg PINTER,
Klagenfurt,
Vorstandsmitglied der ÖSG



Dr. Erwin REBHANDL,
Haslach, Präsident der
Österreichischen Gesellschaft für
Allgemein- und Familienmedizin
(ÖGAM), Vorstandsmitglied der ÖSG



**Univ.-Prof. Ing.
Dr. Andreas SCHLAGER,**
Innsbruck,
Vorstandsmitglied der ÖSG

ZUSAMMENFASSUNG

Neuere Untersuchungen zeigen, dass Schmerzen unabhängig von der auslösenden Ursache bzw. der Grundkrankheit eine von der Tageszeit abhängige Intensität aufweisen können.

Die Auswahl und das Dosierungsschema von Opioiden, die sich heute auch in der Behandlung nicht-tumorassoziierter Schmerzen etabliert haben, sollten nicht nur der Art des Schmerzes (Schmerzqualität) angepasst werden, sondern auch seinem Tagesrhythmus. Deshalb werden nur ausreichend flexible Therapiekonzepte den Erfordernissen der Schmerz-Chronobiologie und Chronopharmakologie gerecht.

Den für jeden Patienten individuellen Schmerzrhythmus gilt es, über Patientengespräche und konsequente Schmerzmessung zu identifizieren. Daher soll jeder Patient nicht nur nach der aktuellen Schmerzintensität befragt werden, sondern auch danach, wie sich die Schmerzstärke im Laufe des Tages und der Nacht verändert. Ist ein Patient von tageszeitlich deutlich schwankenden Schmerzen betroffen, sollte die Therapie diesen Schwankungen gerecht werden.

Applikationsformen von Opioiden, die bei Tag und Nacht konstante Plasmaspiegel aufweisen, genügen diesen Ansprüchen und damit den tatsächlichen Patienten-Bedürfnissen häufig nicht. Gefordert ist hier eine chronobiologische bzw. chronopharmakologische Schmerztherapie. Mittel der Wahl ist bei tageszeitlich schwankendem Schmerz ein Opioid, das sowohl in retardierter als auch in schnell wirksamer Galenik oral verfügbar ist (z. B. Hydromorphon oder Oxycodon). Es wird als Basis-Analgetikum in Retardform asymmetrisch dosiert, d h. beispielsweise höhere Dosis am Abend bei stärker ausgeprägtem Nachtschmerz.

Durchbruchschmerz als Ausdruck tageszeitlicher Schwankung von Schmerzpegeln muss bei bestehender Basistherapie mit rasch wirksamen Opioiden (Kapseln, Tabletten, Nasalsprays, trans muköse Therapie) behandelt werden.