

Pharmakologie von Schmerzmitteln für die Praxis – Teil 1: Paracetamol, NSAR und Metamizol

Matthias E. Liechti

Abteilung für Klinische Pharmakologie & Toxikologie, Universitätsspital Basel

Quintessenz

- Paracetamol ist bei schwachen bis mittelstarken akuten Schmerzen ein wirksames und gut verträgliches Schmerzmittel. Bei chronischen Schmerzen ist die Effektivität von Paracetamol eher gering, während unerwünschte Wirkungen ähnlich den NSAR zu beachten sind. Aufgrund des zum Teil ähnlichen Wirkmechanismus ist eine Kombination von Paracetamol mit NSAR vermutlich nicht sinnvoll. Die Einzeldosis von Paracetamol sollte eher 500 mg als 1000 mg betragen. Die Tagesdosis sollte 2–3 g nicht übersteigen.
- NSAR und Coxibe sollten wegen der gastrointestinalen und kardiovaskulären Risiken nur so kurz wie möglich und in tiefer Dosierung verwendet werden. Bei älteren Patienten sind in der Regel andere Schmerzmittel wie Paracetamol, Metamizol und Opioide angezeigt.
- Metamizol ist mindestens gleich effektiv wie NSAR, hat jedoch ein unterschiedliches Nebenwirkungsprofil. Es kann zu Agranulozytose führen. Metamizol ist nicht mit einer höheren Morbidität und Mortalität assoziiert als NSAR. Metamizol ist eine wichtige Ergänzung der Schmerzmittelpalette.



Matthias E. Liechti

Einleitung

Dieser Beitrag ist eine auf die Pharmakologie fokussierte Ergänzung verschiedener in der Schweiz zu Schmerzmitteln publizierten Übersichtsarbeiten und Empfehlungen [1–9]. Die praxisrelevanten klinisch-pharmakologischen Charakteristika von Schmerzmitteln werden dargestellt. Es werden Wirksamkeit, unerwünschte Wirkungen, Arzneimittel-Interaktionen und der Einsatz beim älteren Patienten mit Polypharmakologie und verminderter Nierenfunktion besprochen. Diese pharmakologischen Informationen sollen, zwecks einer verbesserten und individualisierten Schmerzbehandlung, vor allem die Vor- und Nachteile verschiedener Medikamentenklassen und Substanzen verdeutlichen. Die Palette an Schmerzmitteln umfasst Paracetamol, die nichtsteroidalen Analgetika (NSAR und Coxibe), Metamizol und die Opioide (natürliche Opiate und synthetische Opioide). Die Opioide können dabei mit Nicht-Opioiden kombiniert werden. Hinzu kommen adjuvante Medikamente oder «Co-Analgetika» (meist Antidepressiva oder Antikonvulsiva), die an anderer Stelle besprochen werden [5]. In der Schweiz sind Paracetamol und NSAR die am meisten verwendeten Analgetika. Metamizol und Opioide werden weniger eingesetzt, die Ver-

schreibungen dieser Substanzen nahmen zwischen 2000 und 2010 jedoch stark zu [1]. Generell spricht nur ein Teil der Patienten auf ein bestimmtes Schmerzmittel an [10]. Es ist daher wichtig, verschiedene Medikamente und Substanzen innerhalb dieser Klassen zur Verfügung zu haben [11].

Paracetamol

Wirksamkeit

Der Wirkmechanismus von Paracetamol ist bis heute nicht klar. Die analgetische Wirkung kann teilweise durch eine COX-2-Hemmung erklärt werden. Paracetamol gilt als Schmerzmittel erster Wahl bei leichten bis mittelstarken akuten oder chronischen Schmerzen. Vor allem bei älteren Patienten ab 75 Jahren ist Paracetamol wichtig, da NSAR oft kontraindiziert sind [12]. Allerdings ist die Wirksamkeit von Paracetamol bei chronischer Anwendung, z.B. bei Arthroseschmerzen, gering [13]. Die Number Needed to Treat (NNT) für eine 50%-ige akute Schmerzreduktion ist 3,5 (Konfidenzintervall 2,7–4,8) für 500 mg und 3,7 (3,3–4,3) für 1000 mg Paracetamol. Im Vergleich dazu ist die NNT für Ibuprofen 2,7 (2,4–3,1) für 200 mg und 2,4 (2,3–2,6) für 400 mg [14]. Paracetamol ist also ein weniger effektives Schmerzmittel als die NSAR.

Kombination mit Opioiden:

Die Dosis-Wirkungs-Kurve von Paracetamol ist wie auch bei den NSAR flach [14, 15]. Das heisst, eine Dosiserhöhung von 500 auf 1000 mg Paracetamol führt nur zu einer geringen Verbesserung der akuten analgetischen Wirksamkeit [14]. Neun zusätzliche Patienten müssten mit der doppelten Dosis behandelt werden, um bei einem eine Schmerzreduktion zu erzielen [14]. Im Vergleich dazu ist die Dosis-Wirkungs-Kurve für Opioide steiler. Nur bei drei Personen unter Morphintherapie müsste man die Dosis verdoppeln (10 auf 20 mg intramuskulär), um eine zusätzliche Schmerzreduktion zu erreichen [16]. Die Kombination eines Opioids mit Paracetamol erhöht die Wirksamkeit deutlich gegenüber Paracetamol oder Opioid alleine [17, 18]. Paracetamol reduziert damit bei gleicher Analgesie den Bedarf an Opioiden [19]. Es ist oft sinnvoller, Paracetamol 500 mg mit Opioiden zu kombinieren, als die Dosis einer der Substanzen zu steigern.

Unerwünschte Wirkungen

Paracetamol gilt in therapeutischer Dosierung als Schmerzmittel mit wenig unerwünschten Wirkungen.

Interessenkonflikte:
Der Autor deklariert finanzielle Unterstützungen durch folgende Firmen ohne Bezug zu dieser Arbeit: Astra Zeneca, Gruenenthal, Lundbeck, Mundipharma, Novartis, Nycomed, Pfizer, Robapharma, Roche, Sandoz, Sanofi Aventis.

Lebertoxizität:

Die wichtigste unerwünschte Wirkung von Paracetamol ist die Lebertoxizität bei Überdosierung [20]. Es kommt aber bereits im oberen zugelassenen Dosisbereich von 4 g/Tag häufig zu Leberenzym erhöhungen [21]. Risikopatienten für eine Hepatopathie sind Personen mit Malnutrition [22] und chronische Alkoholiker mit oder ohne Leberzirrhose [23]. Bei Verdacht auf eine Paracetamol-Überdosierung sollte sofort N-Acetylcystein verabreicht werden [20].

NSAR-ähnliche Wirkungen:

Paracetamol hemmt die Cyclooxygenase (COX) Typ 2, in hoher Dosis auch COX-1 [24, 25]. Es werden daher ähnliche Nebenwirkungen wie bei den NSAR (COX-1- und COX-2-Hemmer) beschrieben [26]. Dosen von Paracetamol über 2–3 g pro Tag oder die Kombination mit einem NSAR erhöhen das Risiko für gastrointestinale Ulkus-Komplikationen [27–29]. Paracetamol kann, analog den NSAR, den Blutdruck [30] und das Risiko für eine Hypertonie erhöhen [31]. Paracetamol verschlechtert auch geringfügig den Effekt einer antihypertensiven Therapie [32]. Bei täglichem Gebrauch von Paracetamol ist das Risiko für einen Myokardinfarkt ähnlich wie bei den NSAR erhöht [33]. Tagesdosen von mehr als 2 g sind mit einem erhöhten Risiko für Herzinsuffizienz assoziiert [34]. Diese Daten zur klinischen Toxizität von Paracetamol basieren zwar mehrheitlich auf epidemiologischen Studien, es scheint aber angezeigt, Paracetamol nicht zu hoch zu dosieren.

NSAR und Coxibe

NSAR (COX-1- und COX-2-Hemmer) und Coxibe (selektive COX-2 Hemmer) wirken durch die Hemmung der COX-2 analgetisch und antiinflammatorisch. NSAR und Coxibe sind mittelstarke und effektive Schmerzmittel. Sie sind stärker analgetisch wirksam als Paracetamol [35, 36]. Wegen der zahlreichen unerwünschten Wirkungen sollten diese Medikamente aber nur in tiefer Dosis und nur kurz eingesetzt werden. Bei Patienten mit chronischen Schmerzen im Alter ab 75 Jahren sind NSAR und Coxibe generell nicht empfohlen [12].

Unerwünschte Wirkungen**Gastrointestinale Toxizität:**

Etwa 30% der Patienten unter NSAR-Therapie haben dyspeptische Beschwerden, und in 10–20% finden sich gastrointestinale Ulzerationen [37]. Schwere Ulkuskomplikationen wie Blutungen oder Perforationen treten in ca. 1% der Anwendungen pro Person und Jahr auf. Bei den NSAR (Ibuprofen, Naproxen) ist die jährliche Inzidenz schwerer Ulkuskomplikationen um 0,6–1,5%, bei den Coxiben (Celecoxib, Etoricoxib) um 0,2–0,4% erhöht im Vergleich zu Placebo [38]. Coxibe haben gegenüber den nichtselektiven NSAR eine bessere gastrointestinale Verträglichkeit [39, 40]. Eine gleichzeitige Therapie mit Aspirin cardio® hebt diesen Vorteil der Coxibe aber auf [39]. Die gastrointestinalen Probleme der NSAR lassen sich durch einen Protonenpumpen-Inhibitor (PPI) halbieren und auf das Niveau der Coxibe reduzieren [41]. Bei 1–2 Risikofaktoren für erhöhte gastrointestinale Toxizität sollten NSAR mit einem PPI kombiniert werden (Tab. 1 ↻). Risikofaktoren sind eine positive Ulkus-Anamnese, schwere Systemerkrankungen, Alter über 60 Jahre, hohe NSAR-Dosis und Co-Medikation mit Steroiden, Thrombozyten-Aggregationshemmern oder oralen Antikoagulantien [37, 41–43]. Bei mehr als zwei Risikofaktoren kann auch die Gabe eines Coxibes (Celecoxib oder Etoricoxib) kombiniert mit einem PPI in Betracht gezogen werden [41]. Von der Kombination eines NSAR mit einer oralen Antikoagulation wird wegen der stark erhöhten Blutungskomplikationen abgeraten [41, 44–47].

Kardiovaskuläre Toxizität:

Während die gastrointestinalen Nebenwirkungen der NSAR gut bekannt sind, wird die kardiovaskuläre Toxizität noch zu wenig beachtet. NSAR sind grundsätzlich mit der gleichen kardiovaskulären Morbidität und Mortalität assoziiert wie das wegen kardiovaskulärer Nebenwirkungen 2004 vom Markt zurückgezogene Rofecoxib [48]. In der Schweiz wurden im Jahr 2004 Patienten, die früher mit Rofecoxib oder anderen Coxiben behandelt worden waren, meist auf Ibuprofen oder Diclofenac umgestellt [1], was die kardiovaskulären Risiken sicher nicht vermindert hat. Wie mehrere grosse Metaanalysen kontrollierter Studien zeigen, führen die Coxibe und alle NSAR, ausser Naproxen, gehäuft zu Herzinfarkten [38, 48, 49]. Coxibe oder Diclofenac verursachen im Vergleich mit Placebo drei zusätzliche vaskuläre Ereignisse pro 1000 Patienten pro Jahr, wovon ein Ereignis zum Tod führt [38]. Bei Patienten mit hohem Basisrisiko für kardiovaskuläre Ereignisse (2% pro Jahr) kommt es im Vergleich mit Placebo zu acht zusätzlichen Ereignissen und 2–3 zusätzlichen Todesfällen [38]. Naproxen erhöht das kardiovaskuläre Risiko nicht [38, 48, 49], da Naproxen COX-1 länger hemmt und somit, ähnlich wie Aspirin®, antithrombotisch wirkt [50]. Bei Patienten mit einem hohen kardialen Risiko wird eine Kombination von Naproxen mit Aspirin® und einem PPI empfohlen [41, 51] (Tab. 1). Aufgrund seiner geringeren kardiovaskulären Probleme sollte eigentlich Naproxen anstelle anderer NSAR vermehrt verwendet werden [52]. Dies ist in der Schweiz bisher nicht der Fall [1].

Tabelle 1

Verschreibung von NSAR je nach gastrointestinalem (GI) und kardiovaskulärem (CV) Risiko.

	GI-Risiko tief (keine Risikofaktoren ¹)	GI-Risiko moderat (1–2 Risikofaktoren)	GI-Risiko hoch (>2 Risikofaktoren)
CV-Risiko tief	NSAR	Coxib/NSAR + PPI	Coxib + PPI
CV-Risiko hoch	Naproxen ² + PPI + ASS	Naproxen + PPI + ASS	Keine NSAR

NSAR = nichtsteroidales Antirheumatikum; ASS = Aspirin cardio;
PPI = Protonenpumpen-Inhibitor

¹ Risikofaktoren: Ulkusanamnese, Alter >60 Jahre, hohe NSAR-Dosis, Steroide, Antikoagulation, SSRI, H.-pylori-Infekt, Systemerkrankungen (Diabetes mellitus, rheumatoide Arthritis).

² Naproxen-Einnahme erst 2 Stunden nach ASS.

Angepasst nach Vonkeman et al. 2008 und Chan 2005.

Interaktion von NSAR mit Aspirin cardio®:

Gewisse NSAR (Naproxen, Ibuprofen, Celecoxib u.a.) können die Wirkung von Aspirin® auf die Blutplättchen aufheben [53, 54], falls sie gleichzeitig mit Aspirin® eingenommen werden. So besetzt Ibuprofen, wenn es vor oder mit Aspirin® gegeben wird, die Bindungsstelle von COX-1 und verhindert dadurch die Plättchenhemmung durch Aspirin® [53, 55]. Ibuprofen war demnach in klinischen Studien mit einer verminderten kardioprotektiven Wirkung von Aspirin® assoziiert [56]. Naproxen oder Ibuprofen sollten also nicht mit Aspirin®, sondern mindestens 2 Stunden später eingenommen werden [41]. Diclofenac interagiert zwar nicht mit Aspirin® [57], es hat aber per se eine höhere kardiovaskuläre Toxizität und sollte daher auch nicht bei Patienten mit Aspirin cardio® verwendet werden.

Hypertensive Wirkung:

NSAR und Coxibe erhöhen den arteriellen Blutdruck um 2–5 mm Hg und wirken einer antihypertensiven Therapie entgegen [58, 59]. Der Blutdruck sollte also bei Patienten mit Hypertonie unter NSAR-Therapie kontrolliert werden [12].

Nieren- und Herzinsuffizienz:

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz oder Volumenmangel wird die Nierenfunktion durch Prostaglandine unterhalten, die durch COX-1 und -2 gebildet werden [60]. NSAR, aber auch Coxibe, verschlechtern durch Hemmung der COX-2 daher die Nierenfunktion durch Erhöhung der Wasser- und Salzretention [61–63]. Bei einer errechneten glomerulären Filtrationsrate (GFR) unter 60 ml/min sollte auf NSAR verzichtet werden. Epidemiologische Studien zeigen zudem, dass sich bei älteren Patienten unter NSAR oder Coxiben das Risiko einer Herzinsuffizienz erhöht [34, 64–68]. In einer Metaanalyse von kontrollierten Studien verdoppelte sich durch NSAR das Risiko einer Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz im Vergleich zu Placebo [38]. Bei Patienten mit bereits bekannter Herzinsuffizienz sind NSAR kontraindiziert, da sie eine Dekompensation auslösen können [67, 68] und die kardiale Mortalität bei diesen Patienten drastisch erhöhen [51]. Weitere wichtige unerwünschte Wirkungen der NSAR sind schwere Hautreaktionen, Hepatopathie und Blutdyskrasien [69].

Metamizol

Der Wirkmechanismus von Metamizol (Novaminsulfon, Dipyron) ist nicht bekannt. Metamizol ist ein effektives, starkes Analgetikum und Antipyretikum ohne antiinflammatorische Wirkung. Es ist bei akuten Schmerzen gleich wirksam wie NSAR [70, 71] oder schwache Opioiden [72]. Metamizol wirkt auch spasmolytisch auf die glatte Muskulatur [73] und wird daher bei Kolikschmerzen eingesetzt [72, 74].

Unerwünschte Wirkungen

Metamizol ist im Gegensatz zu den NSAR nicht mit einem relevanten gastrointestinalen Blutungsrisiko assoziiert [75]. Bei höheren Dosen konnten aber gastrointestinale

Mukosaläsionen nachgewiesen werden [76], und das Risiko für Blutungen war leicht erhöht [77]. Hinweise für kardiovaskuläre Probleme gibt es nicht. Im Gegensatz zu den NSAR beeinflusst Metamizol die Nierenfunktion kaum. Metamizol kann aber, wie die NSAR, selten eine interstitielle Nephritis auslösen [78].

Agranulozytose:

Die wichtigste und gefürchtetste Komplikation einer Behandlung mit Metamizol ist die Agranulozytose. Die Patienten sollten informiert werden, das Medikament bei Fieber oder Entzündungen zu stoppen und einen Arzt aufzusuchen. Metamizol ist einer der häufigsten medikamentösen Auslöser einer Agranulozytose [79, 80]. Die Abschätzung der Inzidenz dieser Komplikation ist entscheidend für die Bewertung des sinnvollen Einsatzes von Metamizol in der Schmerztherapie. Kritische Stellungnahmen sind wegen der dürftigen Datenlage häufig [1]. Tatsache ist, dass der Einsatz von Metamizol in der Schweiz zwischen 2000 und 2010 um das Achtfache zugenommen hat, überproportional zu allen anderen Schmerzmitteln [1]. Es scheint also ein Bedarf für dieses Analgetikum zu bestehen. Im gleichen Zeitraum wurde Rofecoxib vom Markt zurückgezogen und der Einsatz der NSAR in der Fachliteratur zunehmend kritisch beurteilt. Mangels Alternativen ist es wichtig, die unerwünschten Wirkungen von Metamizol relativ zu jenen anderer Schmerzmittel kritisch zu betrachten. Angaben zur Inzidenz der Agranulozytose variieren beträchtlich. Sie liegt zwischen 1:1439 und weniger als 1:1 Million Anwendungen von Metamizol [80–83]. In einer schwedischen Studie war die Letalität in den Jahren 1966–1972 mit 29% noch sehr hoch, 1973–1999 starben gar keine Patienten mehr [81]. Dies wurde auf die Verfügbarkeit von Breitspektrum-Antibiotika und Blutzell-stimulierenden Faktoren sowie auf die Bekanntheit der Nebenwirkung zurückgeführt [81]. Die geschätzte Inzidenz einer Agranulozytose war bei einer Behandlungsdauer unter 12 Tagen tiefer (1:5230), bei einer Dauer über 13 Tage höher (1:810) [81]. Eine neue Studie zeigte jedoch, dass rund die Hälfte der Agranulozytose-Fälle innert der ersten Woche nach Metamizol-Start auftrat [84]. Andererseits traten 92–98% der Fälle innerhalb der ersten zwei Monate auf [81, 84]. Patienten mit mehrmonatiger Behandlung sind vermutlich einem geringen Risiko ausgesetzt, sofern es nicht am Therapieanfang zu einer Blutbildungsstörung kam. Damit könnte Metamizol bei betagten Patienten mit starken chronischen Schmerzen sinnvoll sein, da NSAR kontraindiziert sind und Opioiden oft nicht gut vertragen werden. Schliesslich können auch andere Analgetika wie Diclofenac oder Indometazin eine Agranulozytose oder aplastische Anämie auslösen [79, 80]. Die Letalität einer Agranulozytose wird heute auf 5–7% geschätzt [79, 85]. Bei einer sehr hoch geschätzten Inzidenz für eine Agranulozytose von 1:810 [81, 86] läge die Mortalität bei einer Letalität von 7% bei ca. 2:1000 Metamizol-Anwendungen pro Jahr. Bei einer tiefer geschätzten Inzidenz von 3,3 Agranulozytose-Fällen pro Million bei einer 14-tägigen Behandlung mit Metamizol [80] läge die Mortalität bei ca. 0,09:1000 Anwendungen pro Jahr. Bei Verwendung neuerer Inzidenz-Angaben [82–84] ist

die Mortalität ebenfalls tiefer als 0,01:1000 Anwendungen pro Jahr. Bei einer Behandlungsdauer von mehr als 14 Tagen sinkt zudem die Inzidenz. Damit ist das Risiko, an einer Metamizol-induzierten Agranulozytose zu versterben, kleiner als das Risiko eines kardiovaskulären Todesfalles bedingt durch ein NSAR. Bei diesem Vergleich wurden die Morbidität der nichtfatalen kardialen Ereignisse und die gastrointestinale Toxizität der NSAR noch nicht berücksichtigt. In der Schweiz wurden in den letzten 21 Jahren (1991–2012) 7 Todesfälle durch Agranulozytosen in Assoziation mit Metamizol gemeldet, mit Häufung in den letzten Jahren [84]. Neben Blutdyskrasien kann die parenterale Verabreichung von Metamizol zu schweren anaphylaktischen/hypotonen Reaktionen führen [69]. Schwere Hautreaktionen sind eine weitere unerwünschte Wirkung von Metamizol [69].

Danksagung

Ich danke Herrn PD Dr. med. Andreas Zeller, Institut für Hausarztmedizin Basel, für die Durchsicht des Manuskripts.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Matthias E. Liechti
Abteilung für Klinische Pharmakologie & Toxikologie
Departement Innere Medizin
Universitätsspital Basel
CH-4031 Basel
[matthias.liechti\[at\]usb.ch](mailto:matthias.liechti[at]usb.ch)

Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.

Pharmakologie von Schmerzmitteln für die Praxis – Teil 2: Opioide

Matthias E. Liechti

Abteilung für Klinische Pharmakologie & Toxikologie, Universitätsspital Basel

Quintessenz

- Bei schwerer Niereninsuffizienz (GFR <30 ml/min) kommen primär Buprenorphin, Hydromorphon, Fentanyl und Methadon in Betracht. Andere Opioide sollten nur in reduzierter Dosis oder gar nicht verwendet werden.
- Die schwachen Opioide Codein und Tramadol sind Medikamente mit komplexen, interindividuell unterschiedlichen Metabolismus und Wirkprofilen, hohem Interaktionspotential und Akkumulationsgefahr bei Niereninsuffizienz.
- Aktive Metaboliten des Morphins können bei Niereninsuffizienz akkumulieren.
- Buprenorphin ist bei älteren Patienten oder bei Niereninsuffizienz das Opioid erster Wahl. Allerdings ist Buprenorphin in retardierter Formulierung nur als Pflaster verfügbar.
- Fentanyl kann trotz des Abbaus über die Leber bei Niereninsuffizienz akkumulieren. Bei transkutanem Fentanyl müssen Dosisänderungen und Opioidrotationen wegen der langen Halbwertszeit langsam erfolgen. Erst nach mehreren Tagen stellen sich stabile Plasmaspiegel ein.
- Hydromorphon ist ein für geriatrische und polymorbide Patienten speziell geeignetes Opioid.
- Wegen der langen und variablen Halbwertszeit mit Akkumulationsgefahr und möglichen Interaktionen ist beim Einsatz von Methadon als Schmerzmittel oder Substitution generell Vorsicht geboten.



Matthias E. Liechti

Der Autor deklariert finanzielle Unterstützungen durch folgende Firmen ohne Bezug zu dieser Arbeit:

Astra Zeneca, Gruenthal, Lundbeck, Mundipharma, Novartis, Nycomed, Pfizer, Robapharma, Roche, Sandoz, Sanofi Aventis.

Opioide

Wirksamkeit

Es werden niedrig-potente (schwache) Opioide und hoch-potente (starke) Opioide unterschieden. Opioide sind sowohl bei starken Tumorschmerzen als auch bei Nicht-Tumorschmerzen und chronischen Schmerzen wirksam [87–89]. Opioide zeigen im Vergleich mit anderen Schmerzmitteln geringe Organotoxizität und sind daher wichtige Schmerzmittel bei polymorbiden und älteren Patienten. Wie in anderen Ländern werden in der Schweiz zunehmend Opioide verwendet [1]. Opioide sind bei neuropathischem Schmerz mindestens ebenso wirksam wie andere Schmerzmittel (Co-Analgetika) [90–93]. Opioide sind zudem bei neuropathischen Schmerzen in Kombinationen mit Co-Analgetika additiv wirksam [94–96]. Sie gelten aber bei der meist langjährigen Behandlungsbedürftigkeit der Neuropathie wegen ungenügend dokumentierten Langzeitwirkungen nicht als Medikamente 1. Wahl [5, 97]. Bei Kopfschmerzen, Fibromyalgie

und zum Teil auch bei Rückenschmerzen wirken Opioide schlecht und sollten vermieden werden. Die Langzeiteffektivität und Verträglichkeit der Opioide in der chronischen Schmerztherapie sind zwar in der Praxis gezeigt, aber in kontrollierten Studien nur bis ca. sechs Monate nachgewiesen [10, 98].

Dosierung:

Wie andere Analgetika sollten Opioide wenn möglich oral verabreicht werden. Sie sollten in fixen Intervallen und nicht «on demand» gegeben werden, um eine konstante Schmerzreduktion zu erreichen. Auch perioperativ können retardierte Opioide als Basisanalgesie in fixen Intervallen eingesetzt werden; dadurch wird die Analgesie und Verträglichkeit gegenüber einer Therapie «on demand» verbessert [99, 100]. Eine ungenügende Analgesie mit ständig wiederkehrendem Verlangen nach Schmerzlinderung und dem Opioid (Pseudoaddiction) sollte verhindert werden [101]. Als Reserve für akute Schmerzpitzen (Durchbruchschmerzen) sollte maximal 1/3 der Tagesdosis zur Verfügung stehen [102]. Reicht dies nicht, ist die Basisdosis zu erhöhen. Für hoch-potente Opioide gibt es weder Standarddosis noch Maximaldosis. Die richtige Dosis ist jene, die den Schmerz genügend (10er Skala unter 3–5) lindert. Bei hohen Tagesdosen über 160–200 mg Morphin-Äquivalent ist aber Vorsicht geboten, da Studien fehlen [87, 103].

Schwache Opioide:

Obwohl im WHO-Stufenschema zuerst schwache und dann starke Opioide empfohlen werden [102], ist das Überspringen der Stufe II und die Anwendung starker Opioide – in anfangs tiefer Dosis – oft sinnvoller. Die niedrig-potenten Opioide haben gegenüber den hoch-potenten pharmakologische Nachteile. So kann die Dosis der schwachen Opioide wegen unerwünschter Wirkungen nur wenig gesteigert werden. Tramadol zeigt unerwünschte zentrale serotonerge Effekte. Codein und Tramadol sind Prodrugs, die durch individuell stark unterschiedlich aktive Cytochrom-(CYP-)Enzyme aktiviert werden. Die Einstellung wird dadurch erschwert und Arzneimittel-Interaktionen werden begünstigt. Codein zeigte trotz geringerer Potenz eine höhere Mortalität bei älteren Patienten [104, 105]. Wie bei allen Opioiden besteht auch bei Codein und Tramadol ein Missbrauchspotential [106–108].

Unerwünschte Wirkungen

Opioide zeigen im Vergleich zu Nicht-Opioiden keine Organotoxizität. Subjektiv unerwünschte Wirkungen sind aber häufig.

Nausea und Obstipation:

Unerwünschte gastrointestinale Wirkungen führen bei ca. einem Drittel der Patienten zum Therapieabbruch [89]. Nausea oder Erbrechen tritt bei einem Viertel bis zu einem Drittel der Patienten bei Therapiebeginn auf [10, 69, 92, 109]. Eine anfängliche Gabe von Antiemetika ist empfohlen. Zur Obstipation kommt es unter Opioid-Therapie fast immer (60–100%). Für diese unerwünschte Wirkung besteht keine Toleranz [110]. Eine Behandlung mit Laxantien ab Beginn ist damit obligat, sofern nicht ein Opioid mit einem enteralen Opioid-Antagonisten (z.B. Oxycodon mit Naloxon) verwendet wird [110].

Die Oxycodon/Naloxon-Kombinationstablette reduziert die Obstipation und damit die häufigste Nebenwirkung der Opiode und verbessert damit die Verträglichkeit, ohne Nachteile zu haben. Naloxon wird bei oraler Gabe in der Leber zu über 97% abgebaut. Mit der fixen Kombination von Oxycodon und Naloxon wird daher eine volle analgetische Wirkung erreicht, die Opioid-Wirkung auf den Darm wird aber vom Opioid-Rezeptorantagonisten Naloxon blockiert, womit die Darmtransitzeit normal bleibt [111]. Unter Oxycodon/Naloxon haben 51–65% der Patienten keine Obstipation im Vergleich zu 26–39% unter Oxycodon alleine [112, 113]. Unter Oxycodon/Naloxon benötigen 37–43% der Patienten Laxativa, verglichen mit 60–64% unter Oxycodon [112, 113]. Beim Umstellen auf Oxycodon/Naloxon sollten die Laxativa gestoppt werden.

Sedation:

Die sedierende Wirkung und die Übelkeit verschwinden meistens innert weniger Tage. Opiode beeinflussen die Vigilanz und kognitive Leistungsfähigkeit bei Schmerzpatienten kaum [114]. Autofahren ist damit nach Einstellung in der Regel gut möglich [6].

Atemdepression:

Atemdepression ist bei Schmerzpatienten, die Opiode benötigen, nicht sehr häufig (ca. 1,5%) [109, 115]. Bei älteren Patienten steigt aber das Risiko für eine Atemdepression [109]. Die atemdepressive Wirkung der Opiode nimmt vor allem bei zusätzlicher Gabe sedierender Substanzen, wie z.B. Benzodiazepinen, stark zu [116, 117]. Atemdepression ist beim Opioid-Missbrauch ein Problem, wobei Todesfälle in der Regel durch den Mischkonsum mit anderen ZNS-dämpfenden Substanzen bedingt sind [118–120]. Im Vergleich mit anderen Opioiden führt Buprenorphin zu weniger Atemdepression. Buprenorphin ist ein partieller Agonist an Opioidrezeptoren. Im Vergleich zum vollen Agonisten Fentanyl zeigt sich bei Buprenorphin entsprechend ein Deckeneffekt mit geringerer respiratorischer Depression bei hohen Dosen [121, 122]. Dies ist bei älteren Patienten oder Patienten mit Lungenerkrankungen von Vorteil, allerdings nur, sofern nicht zusätzlich Sedativa verwendet werden.

Delir und Stürze:

Typische ZNS-Nebenwirkungen aller Opiode sind Schwindel, Delirien, Verwirrung und Halluzinationen [69, 123]. Opiode sind bei älteren Patienten mit Stürzen und Frakturen assoziiert [124].

Missbrauch und Sucht:

Alle Opiode bergen ein Missbrauchspotential [125]. Eine Suchtentwicklung ist bei Patienten, die Opiode als Schmerzmittel benötigen, aber selten (0,2–0,3%) [126–128]. In den letzten Jahren wurde über eine Zunahme von Todesfällen im Zusammenhang mit verschreibungspflichtigen Opioiden in den USA und Kanada [107], aber nicht in Europa [108] berichtet. In über 90% waren zusätzlich Benzodiazepine, Alkohol oder trizyklische Antidepressiva involviert [107]. Für dieses Problem kommen mehrere Gründe in Betracht. Opiode wurden in den USA im Vergleich zu europäischen Ländern häufiger und freizügiger verschrieben. Auch kulturell unterschiedliche Erwartungen an Medikamente und finanzielle Anreizsysteme werden diskutiert [129]. Nichtmedikamentöses Strassen-Heroin ist in den USA zudem teuer, und ein Zugang zur Opiat-Substitution für Opiatsüchtige ist, im Vergleich zu vielen europäischen Ländern, nur erschwert verfügbar. Anders als in Nordamerika besteht in europäischen Ländern keine Missbrauchsproblematik von Opioid-Medikamenten [108, 129], trotz einer deutlichen Zunahme der Verschreibungen. Dennoch ist bei Risikopatienten Vorsicht geboten. Die wichtigsten für eine Sucht prädisponierenden Faktoren sind eine Anamnese einer Abhängigkeitserkrankung und/oder eine psychiatrische Begleiterkrankung [106, 125, 130–134]. Die Verschreibung von Opioiden bei psychiatrischen Patienten sollte daher sehr zurückhaltend erfolgen, was in Anbetracht der Überlappung von Schmerzen mit psychischen Erkrankungen nicht einfach ist. Das Risiko für eine Opioid-Abhängigkeit liegt unter 0,3%, bei psychiatrischer Co-Morbidität oder Suchtanamnese aber um 5% [126]. Weitere Faktoren, die mit einem erhöhten Missbrauchspotential assoziiert sind, sind z.B. eine hohe Fettlöslichkeit (Heroin), rasche und kurze ZNS-Wirkung (Heroin) [135] und intravenöse Formulierbarkeit (Zermörserbarkeit, nicht retardierte Formulierungen) [125, 136]. So ist beispielsweise Pethidin sehr lipophil, hat eine kurze Wirkdauer und damit möglicherweise ein höheres Risiko für Abhängigkeit [137]. Ein Schutz vor Missbrauch bieten z.B. nichtmörserbare Retardformulierungen oder Kombinationen mit einem Opioidantagonisten, die eine IV-Gabe verhindern oder ineffektiv machen. Allerdings ist Missbrauch für alle Opiode beschrieben, wobei die Verfügbarkeit und ländertypische Aspekte von Bedeutung sind. So steht in den USA [106] und Kanada [107] der Missbrauch von Codein, in Grossbritannien jener von Tramadol im Vordergrund [108]. Wichtige Faktoren, die den Missbrauch von Opioid-Medikamenten in der Schweiz vermutlich tief halten, sind eine kontrollierte Abgabe als Betäubungsmittel und auf Verordnung durch Ärzte, die ihre Schmerzpatienten und ihren sozialen Kontext gut kennen [129]. Hinzu kommt die Verfügbarkeit der Opiat-Substitution als Suchthilfe, womit weniger auf Medikamenten-Missbrauch ausgewichen wird. Hinweise auf eine Sucht sind Craving (Verlangen) nach der Substanz und Kontrollverlust der Einnahme bezüglich Dosis und Häufigkeit [138, 139].

Toleranz:

Toleranz beschreibt eine abnehmende Wirkung gleicher Dosen oder eine Dosissteigerung ohne zusätzliche Wir-

kung. Toleranz ist generell ein Zeichen einer Anpassung an eine Substanzwirkung und ist im Kontext der Schmerztherapie, bei fehlendem Verlangen nach der psychotropen Substanzwirkung, nicht Ausdruck einer Sucht. Ausgeprägte Toleranz ist in der Schmerztherapie mit Opioiden relativ selten [140]. Zeigt sich eine klare Toleranz gegenüber einem Opioid, sollte die Indikation neu gestellt werden. Wirkt ein Opioid nicht in einer sinnvollen Dosis, muss es gestoppt resp. gewechselt werden [11, 87, 103, 108]. Liegt primär eine psychosomatische Problematik oder eine Suchterkrankung vor, ist das Opioid klar fehl am Platz [139]. Bei eindeutiger Schmerzproblematik mit Opioid-Indikation sollte auf ein anderes Opioid in anfangs 30–50% tieferer Dosis gewechselt werden.

Unterschiede in der Verträglichkeit verschiedener Opiode:

Grundsätzlich haben alle Opiode bei gleicher analgetischer Dosierung eine ähnliche Verträglichkeit [141–143]. Dies gilt auch für unterschiedliche Formulierungen, wie z.B. orale Retardform versus Pflaster [142, 144]. Allerdings können Unterschiede im Metabolismus der verschiedenen Substanzen im Rahmen von Arzneimittel-Interaktionen oder bei Niereninsuffizienz die Verträglichkeit durchaus unterschiedlich beeinflussen [145, 146].

Opiode bei älteren Patienten

Bei älteren Patienten ist die Anfangsdosis generell zu halbieren. Ein 80-jähriger Patient ist doppelt so empfindlich für die zentral sedierende Opioid-Wirkung wie ein 40-jähriger bei gleichen Plasmakonzentrationen des Medikaments [147–149]. Die für eine ausreichende Analgesie nötige Dosis sinkt mit zunehmendem Alter ebenfalls linear [150]. Je nach Opioid ist eine erhöhte Plasmakonzentration des Opioids oder seiner aktiven Metabolite bei Niereninsuffizienz [146, 151] oder bei Interaktionen mit anderen Medikamenten zu beachten.

Diese bei betagten Patienten wichtigen Aspekte werden daher nachfolgend besprochen.

Medikamenten-Interaktionen

Im Vordergrund stehen pharmakodynamische Interaktionen. So wird die sedierende und respiratorisch deprimierende Wirkung der Opiode durch andere Sedativa potenziert. Nichtatemdepressive Dosen von Opioiden und Benzodiazepinen können zusammen synergistisch eine Atemdepression erzeugen [116, 117] und somit potentiell letal wirken. Bei den pharmakokinetischen Interaktionen sind vor allem jene mit den Cytochrom-P450-3A4-(CYP3A4)-Inhibitoren von Bedeutung. Die Gabe von CYP3A4-Inhibitoren erhöht die Plasmaspiegel von Opioiden, die CYP3A4-Substrate sind (Tab. 1 ) . Es kann damit zu Zeichen einer Opioid-Intoxikation mit Erbrechen, Sedation und Bradykardie kommen [152].

Opiode bei Leberinsuffizienz

Bei einer Leberinsuffizienz findet sich eine höhere systemische Exposition der meisten Opiode [153–155]. Eine Reduktion der Dosis aller Opiode um 50–75% ist bei den Child-Pugh-Stadien B und C notwendig [153, 156, 157]. Codein und Tramadol werden nicht empfohlen, da unklar ist, wie stark bei Leberfunktionsstörung die Konversion durch CYP2D6 zum aktiven Wirkstoff vermindert ist [153]. Bei einer mässigen bis schweren Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Stadium >5) ist die Oxycodon/Naloxon-Kombination kontraindiziert [69], da dann das Naloxon in der Leber weniger stark präsystemisch eliminiert wird und damit die analgetische Wirkung des Oxycodons vermindern könnte.

Opiode bei Niereninsuffizienz

Nachfolgend werden die pharmakologischen Charakteristika verschiedener Opiode und speziell ihre Anwendung bei Niereninsuffizienz beschrieben (Tab. 1).

Tabelle 1

Opiode: Metabolismus und Ausscheidungen bei Niereninsuffizienz.

	Metabolismus	Aktiver Metabolit, welcher bei Niereninsuffizienz akkumuliert	Probleme bei Niereninsuffizienz	Vorgehen bei Niereninsuffizienz
Tramadol	CYP2D6	O-Desmethyltramadol	Übelkeit und Sedation	Vorsicht, Dosis reduzieren
Codein	CYP2D6-Aktivierung zu Morphin	Morphin-6-Glukuronid	Sedation	Wechsel auf ein anderes Opioid
Tapentadol	Glukuronidierung	Tapentadol-O-Glukuronid	mögliche Krampfanfälle	Wechsel auf ein anderes Opioid
Morphin	Glukuronidierung	Morphin-6-Glukuronid und Morphin-3-Glukuronid	Sedation, Verwirrung	Wechsel auf ein anderes Opioid
Oxycodon	CYP3A4 (CYP2D6)	Noroxycodon (?)	Sedation	Vorsicht, evtl. Dosis reduzieren
Buprenorphin	CYP3A4	Norbuprenorphin	problemlos, mögliche Sedation (?)	meist keine Dosisanpassung nötig
Hydromorphon	Glukuronidierung	Hydromorphon-3-Glukuronid	relativ problemlos, Verwirrung	Vorsicht, Dosis reduzieren
Fentanyl	CYP3A4	Fentanyl	relativ problemlos, Sedation	evtl. Dosis reduzieren
Pethidin	CYP3A4	Norpethidin	Krampfanfälle	Wechsel auf ein anderes Opioid
Methadon	CYP3A4, CYP2B6	keiner	relativ problemlos, Sedation	Vorsicht, Dosis evtl. reduzieren

Schwache Opiode

Codein:

Codein ist eine Prodrug und wird erst durch O-Demethylierung durch CYP2D6 zu aktivem Morphin umgewandelt [158]. CYP2D6 ist ein polymorphes Enzym, wobei in der Schweiz etwa 7% der Personen zu «CYP2D6 poor metabolizer» gezählt werden und dadurch Codein nicht aktivieren können, gegenüber 1% an Personen, die als «CYP2D6 ultrarapid metabolizer» viel mehr Morphin aus Codein produzieren [159–163]. Bei Niereninsuffizienz akkumuliert Morphin-6-Glukuronid [164], der aktive Metabolit von Morphin. Codein ist damit wie Morphin bei schwerer Niereninsuffizienz nicht empfohlen [165, 166].

Tramadol:

Tramadol ist ein niedrig-potenter Opioid-Rezeptoragonist und hemmt zudem den Serotonin- und Noradrenalin-Transporter und damit die neuronale Aufnahme dieser Transmitter [167]. Tramadol kann daher ein Serotonin-Syndrom und Krampfanfälle auslösen [168, 169]. Risikofaktoren sind höheren Dosen, ältere Patienten wie auch die Kombination mit anderen serotonergen Substanzen wie MAO-Inhibitoren, SSRI und anderen Antidepressiva oder mit CYP2D6-inhibierenden Medikamenten [169–172]. Tramadol führt im Vergleich zu reinen Opioiden zu mehr Nausea [173], was durch die serotonerge Wirkung erklärt ist. Tramadol wird durch CYP2D6/2B6 zum aktiven O-Desmethyltramadol umgewandelt. Die polymorphe CYP2D6-Funktion beeinflusst die Pharmakokinetik von Tramadol und dessen pharmakologische Wirkung und Verträglichkeit deutlich [174–178]. Bei «CYP2D6 poor metabolizer» wirkt Tramadol nicht analgetisch [177]. CYP2D6/2B6-Inhibitoren erhöhen die Plasmaspiegel von Tramadol und senken jene von O-Desmethyltramadol [172]. Daraus resultiert eine verstärkte serotonerge und weniger analgetische Wirkung [172, 179, 180]. Tramadol und glukuronidiertes O-Desmethyltramadol werden zu 90% renal eliminiert [69]. Bei schwerer Niereninsuffizienz kann sich die Halbwertszeit von Tramadol von 6 h auf 12–20 h erhöhen [69, 181]. Die Dosis von Tramadol sollte daher bei einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von 15–30 ml/min auf maximal 100 mg alle 12 h und bei einer GFR <15 ml/min auf maximal 50 mg alle 12 h reduziert werden [166].

Starke Opiode

Tapentadol:

Tapentadol ist ein mittelstarkes Opioid und wirkt als Opioid-Rezeptoragonist und Noradrenalin-Aufnahmehemmer [182, 183]. Beides trägt zum analgetischen Effekt bei, womit bei gleicher Analgesie wie mit einem reinen Opioid die Opioid-assoziierten unerwünschten Wirkungen vermindert werden können [184, 185]. Tapentadol wird hepatisch glukuronidiert und interagiert damit nicht mit CYP-Hemmern. Der Metabolit Tapentadol-O-Glukuronid kann bei Niereninsuffizienz akkumulieren und vermutlich zu Krampfanfällen führen.

Morphin:

Morphin wird in der Leber durch Glukuronidierung zu Morphin-3-Glukuronid und Morphin-6-Glukuronid abgebaut [145, 186]. Morphin-6-Glukuronid ist pharmakologisch am Opioidrezeptor aktiv und wird renal eliminiert [165]. Bei Nierenfunktionseinschränkung akkumuliert Morphin-6-Glukuronid und wirkt dann analgetisch, sedativ und atemdepressiv [145, 187–191]. Morphin-3-Glukuronid kann ebenfalls bei Niereninsuffizienz akkumulieren und möglicherweise neuroexzitativ wirken [192, 193]. Morphin sollte daher ab einer GFR <30 ml/min in der Dosis reduziert oder besser vermieden werden [166, 194, 195].

Buprenorphin:

Das hoch-lipophile und sehr potente Buprenorphin ist als rasch wirksame sublinguale und als transdermale retardierte Formulierung vorhanden [69]. Die Buprenorphin-Metaboliten akkumulieren bei Niereninsuffizienz [196]. Dennoch kann bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit oder ohne Nierenersatzverfahren die Behandlung mit Buprenorphin in der Regel in normaler Dosis erfolgen [69, 197, 198]. Obwohl Buprenorphin über CYP3A4 metabolisiert wird [199], haben CYP3A4-inhibierende Medikamente auf die Plasmakonzentrationen von transdermal verabreichtem Buprenorphin keinen relevanten Einfluss [200]. Buprenorphin ist pharmakologisch zwar nur ein partieller und nicht ein voller Agonist am Opioid-Rezeptor; dies führt klinisch aber nicht zu einer eingeschränkten analgetischen Wirkung [121, 201].

Fentanyl:

Fentanyl liegt in der Schweiz als intravenöse und transkutane Formulierung vor sowie als Lutsch-, Sublingual- oder Buccaltablette mit speziell rascher Resorption des hoch-lipophilen Wirkstoffs zur Behandlung von Durchbruchschmerzen [69]. Fentanyl wird in der Leber primär über CYP3A4 zum inaktiven und nichttoxischen Norfentanyl demethyliert [165, 203]. Die Gabe von CYP3A4-Induktoren erhöht den Fentanyl-Bedarf [204]. Inhibitoren von CYP3A4 oder eine Leberinsuffizienz senken den Fentanyl-Bedarf und begünstigen eine Intoxikation [204, 205]. Bei Niereninsuffizienz ist Fentanyl ein geeignetes Opioid [166]. Allerdings kann Fentanyl trotz des hepatischen Abbaus akkumulieren [69, 165, 206]. Die Dosis sollte daher bei einer GFR <15 ml/min halbiert werden [166]. Bei Patienten mit Nierenersatzverfahren wird Fentanyl dialysiert und muss nach Dialyse ersetzt werden. Im Alter ist die Halbwertszeit von Fentanyl mehrfach verlängert [207]. Sowohl bei Niereninsuffizienz als auch bei älteren Patienten ist somit wegen Akkumulationsgefahr Vorsicht geboten. Nach mehrtägiger Therapie ist nach Pflasterentfernung die Elimination von Fentanyl bei noch anhaltender Resorption aus der Haut langsam (mittlere Halbwertszeit 20–27 h).

Hydromorphon:

Hydromorphon ist ein potentes Opioid. Hydromorphon liegt sowohl als schnell und retardiert wirksame orale

Formulierung als auch als Injektionslösung für subkutane und intravenöse Anwendung vor [69]. Eine Metaanalyse von acht Studien zeigte eine bessere analgetische Wirksamkeit für Hydromorphon im Vergleich zu Morphin, bei gleich guter Verträglichkeit [208]. Hydromorphon wird primär zu Hydromorphon-3-Glukuronid abgebaut. Es gibt keine CYP-vermittelten Arzneimittel-Interaktionen [209]. Hydromorphon kann auch bei Niereninsuffizienz sicher angewendet werden [210]. Hydromorphon ist damit bei geriatrischen und polymorbiden Patienten ideal [210, 215–217]. Es gibt keine Akkumulation von opioiderg wirksamen Metaboliten. Allerdings ist die Ausscheidung von Hydromorphon verlangsamt, und Hydromorphon-3-Glukuronid kann bei eingeschränkter GFR akkumulieren [211–213]. Somit ist eine Dosisreduktion angezeigt. Hydromorphon-3-Glukuronid kann wie Morphin-3-Glukuronid neuroexzitativ wirken [192, 193, 214]. Hydromorphon wird unter Dialyse entfernt [213].

Oxycodon:

Oxycodon wird durch CYP3A4 zu inaktivem Noroxycodon abgebaut [218]. Oxycodon wird zudem durch CYP2D6 zum aktiven Oxymorphon metabolisiert [218, 219]. CYP3A4-Inhibitoren erhöhen die Plasmakonzentration von Oxycodon und Oxymorphon und verstärken die analgetische Wirkung und die unerwünschten Wirkungen [152, 220–222]. CYP2D6-Inhibitoren führen hingegen nicht zu klinisch bedeutenden Interaktionen mit Oxycodon [220, 221, 223, 224]. Auch der CYP2D6-Polymorphismus hat keinen relevanten Effekt auf die Wirkung von Oxycodon [219, 225]. Die Elimination von Oxycodon ist bei urämischen Patienten vermindert [226]. Die Halbwertszeit ist zwar im Mittel nur wenig, bei einzelnen Patienten aber doch deutlich verlängert [226]. Oxycodon und seine Metabolite sind dialysierbar, weshalb die Gabe nach Dialyse erfolgen sollte [195].

Oxycodon/Naloxon:

Bei schwerer Niereninsuffizienz ist wie bei Oxycodon Vorsicht geboten.

Pethidin:

Pethidin wird durch CYP2B6-, 3A4- und 2C19-vermittelte N-Demethylierung zu Norpethidin metabolisiert [227],

das bei einer Nierenfunktionsstörung akkumuliert und Krampfanfälle auslösen kann [165, 228]. Pethidin ist deshalb bei Niereninsuffizienz kontraindiziert.

Tilidin:

Tilidin ist eine Prodrug, die vermutlich durch CYP3A4 zu Nortilidin aktiviert wird [229]. Die Elimination von Nortilidin ist bei terminalem Nierenversagen kaum verändert, wodurch eine Dosisanpassung nicht nötig ist [230].

Methadon:

Methadon wird hauptsächlich durch CYP3A4 und CYP2B6 abgebaut, weniger auch durch CYP2D6 [231, 232]. CYP3A4- oder CYP2D6-Inhibitoren oder -Induktoren verändern die Plasmakonzentration von Methadon [231–233]. Methadon wird geringfügig auch unverändert renal eliminiert [69, 234]. Bei schwerer Niereninsuffizienz ist Methadon in der Schweiz gemäss Arzneimittelinformation nicht indiziert [69], anderweitig aber sogar empfohlen [166]. Methadon zeigt eine lange Halbwertszeit von im Mittel 25 h, mit interindividuell starken Unterschieden (13–47 h) [69, 232]. Die Dosierung ist daher erschwert. Es besteht auch bei tiefen Dosen ein Risiko für eine QT-Zeit-Verlängerung und Arrhythmien [235]. Methadon sollte daher nicht mit andern Medikamenten, die die QT-Zeit verlängern, gegeben werden [69].

Danksagung

Ich danke Herrn PD Dr. med. Andreas Zeller, Institut für Hausarztmedizin Basel, für die Durchsicht des Manuskripts.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Matthias E. Liechti
Abteilung für Klinische Pharmakologie & Toxikologie
Departement Innere Medizin
Universitätsspital Basel
CH-4031 Basel
[matthias.liechti\[at\]usb.ch](mailto:matthias.liechti[at]usb.ch)

Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.