

# Schmerztherapie bei Nieren- erkrankungen und chronischer Niereninsuffizienz

H. Sperschneider  
Jena

Schmerzen sind so alt wie die Menschheit. In alten Kulturen glaubten die Menschen, dass der Schmerz Dämonen und böse Geister austreibt. Später waren Priester und Mönche sowohl für Schuld und Sühne aber auch für den Schmerz zuständig. 1500 v. Chr. wurde erstmals Schlafmohn, der von Ägypten nach Palästina kam, als Schmerzmittel beschrieben. Die Vorfahren der Inkas benutzten Cocablätter und »Corpus hippocraticum«, Weidenrinde. Mit Beginn der Zeitrechnung wurden Alraune, Opium und Theriac benutzt, 1500 von Paracelsus erstmalig Laudanum erwähnt und um 1800 Lachgas zur Schmerzlinderung verwendet. 1804 isolierte Sertürner Morphin (Morpheus = Gott des Schlafes) und 1899 beginnt die Produktion von ASS.

In den nachfolgenden mehr als 80 Jahren erschienen eine Unzahl von Analgetika auf dem Markt, die bis zur Veröffentlichung des ersten Stufenschemas der WHO 1986 fast ausschließlich „nach Bedarf“ gegeben wurden. Die Version von 2001 gilt noch heute. Leider wird häufig vernachlässigt, dass dieses Schema von der WHO eigentlich nur als Orientierungshilfe für die Behandlung tumorbedingter (meist bzw. überwiegend no-

zizeptiver) Schmerzen in Entwicklungsländern entwickelt und propagiert wurde.

Ende 2006 wurde in vielen Zeitschriften die Initiative »Schmerzfreie Klinik« beschrieben, und heute können wir mit geeigneten bildgebenden Verfahren bestimmte Vorgänge des Schmerzes visualisieren (Abb. 1). So sind bei schmerzempfindlichen Patienten im Vergleich zu weniger schmerzempfindlichen Menschen verschiedene Hirnregionen aktiver. Das gilt auch für Regionen, in denen Schmerzsignale aus dem Körper verarbeitet und gefühlsmäßig bewertet werden [40].

## Allgemeines zur Schmerztherapie

Schmerzen begünstigen eine Reihe von Komplikationen. Neben einer eingeschränkten Atemfunktion (Hustenstoß wird abgeschwächt), einer sympathischen Kreislaufstimulation (Tachykardie, Hypertonie, periphere Widerstandserhöhung, kardiale Mehrbelastung, Myokardischämie, Thrombosen, Embolien), einer Beeinträchtigung von Motilität und Durchblutung des Magen-Darm-Traktes und einer Reduktion der Urinausscheidung kommt es zu einer vermehrten Ausschüttung von Hormonen (Aldosteron, Katecholamine, Kortisol, ACTH), einer gesteigerten Gerinnungsaktivität und einer Suppression des Immunsystems.

Schmerz ist dabei nicht gleich Schmerz. Während der Akutschmerz stets eine organische Ursache hat und als wichtige Warn- und Schutzfunktion zu deuten ist, hat der chronische Schmerz keine Funktion und wird heute biopsychosozial als eigenständige Krankheit, sogenannte »Schmerzkrankheit« definiert. Offenbar führt eine Genexpression in den Spinalganglien zur Hyperalgesie, die sich nur schwer aus dem Gedächtnis löschen lässt, mit der Konsequenz einer Steigerung des Schmerzempfindens (Allodynie) ohne adäquaten Reiz. Dieses tief im Gehirn eingebrannte Schmerzgedächtnis muss

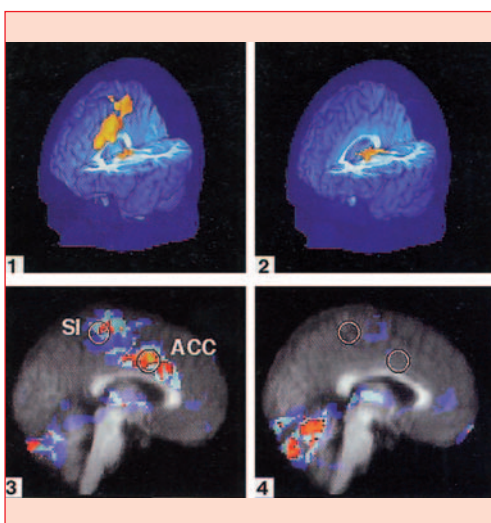


Abb. 1: Schmerzsignal (SS) bei schmerzempfindlichen Menschen – Obere Reihe: verschiedene Hirnregionen aktiver; Untere Reihe: aktiver sind Regionen, in denen SS aus dem Körper verarbeitet (SI) und gefühlsmäßig bewertet werden (ACC)

durch neue, positive Inhalte quasi überschrieben werden.

Akutschmerz und chronischer Schmerz erfordern unterschiedliche Therapieansätze. Hier soll nur der chronische Schmerz besprochen werden.

Chronisch Schmerzkrankte stellen in jeder Praxis eine Problemerklientel dar [26]. Die Patienten sind klagsam, depressiv, antriebslos, fordernd, mitunter aggressiv und haben nicht selten eine unendliche Krankengeschichte. Heute sind in Deutschland ca. 17 % der Bevölkerung, betroffen, und die assoziierten Kosten belaufen sich auf mehr als 25 Mrd. Euro im Jahr. Davon werden etwa 90 % für Arbeitsunfähigkeit und Invalidität, aber nur 10 % für die unmittelbare Behandlung ausgegeben. Entscheidend ist, eine Chronifizierung zu meiden oder zu durchbrechen [12, 14, 31].

Chronische Schmerzen können eine neuropathische Ursache haben (traumatisch, metabolisch, toxisch, viral und zentral), bei der eine Schädigung der Nervenzellen vorliegt. Ebenso häufig liegen nozizeptive Ursachen vor (mechanisch, chemisch, thermisch, elektrisch), die zu einer physiologischen Aktivierung von Schmerzrezeptoren bei intaktem Nervensystem und schmerzleitendem System führen. Schmerzfragebögen erlauben eine Differenzierung zwischen diesen beiden Formen, aber auch eine Angabe über Stärke, Lokalisationsart und Schmerzverlauf. Oft liegen auch Mischformen vor.

Neuropathische und nozizeptive Schmerzen verlangen unterschiedliche Therapiemaßnahmen, wichtig ist aber, dass eine Schmerztherapie nicht ohne die »3 x A« und die »5 x W« beginnt. »3 x A« steht für Minimalhandlung: Anamnese, Anschauen, Anfassen, und »5 x W« steht für Minimalfragen: wo, wie, wann, wodurch, warum. Auf der Grundlage dieser einfachen diagnostischen Plattform war es bisher möglich, das wissenschaftlich begründete, 2001 überarbeitete WHO-Stufenschema anzuwenden (Abbildung 2), wonach mit Stufe 1 begonnen werden soll.

Für alle 3 Stufen sind Begleitmedikationen mit Ko-Analgetika (Antidepressiva, Antikonvulsiva, Glukokortikoiden, Bisphosphonaten) möglich, bei Stufe 2- und 3-Analgetika sind in der Regel adjuvante Medikamente wie Antiemetika und Laxanzien erforderlich. Eine Kombination eines WHO-Stufe-2-Opioids mit einem WHO-Stufe-3-Opioid kann generell nicht empfohlen werden [51]. Bei den schwachen Opioiden Tilidin und Tramadol handelt es sich um so genannte gemischt wirkende Agonisten/ Antagonisten, die an Gamma-Rezeptoren neben dem agonistischen Effekt auch einen antagonistischen Effekt zeigen. Der antagonistische Effekt kann die Bindung eines reinen Stufe-3-Agonisten wie Oxycodon und Hydromorphon an den Gamma-Rezeptoren hemmen und dadurch die Wirkung abschwächen. Gleiches gilt natürlich auch für den teilweise zugesetzten reinen Antagonisten Naloxon (z. B. im Valoron® N).

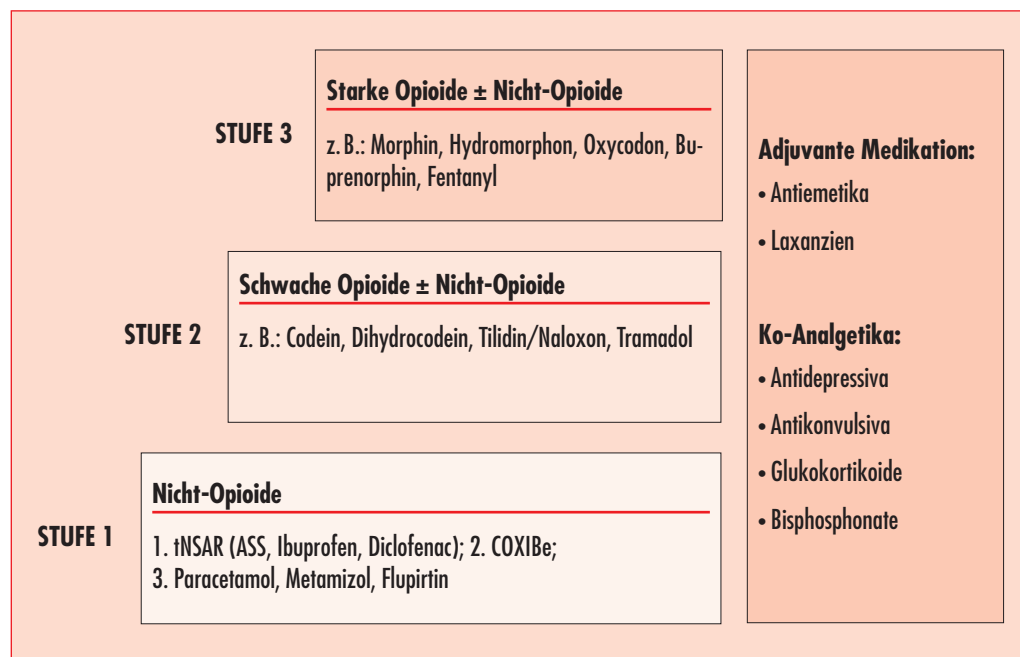


Abb. 2: WHO-Stufenschema 2001

Dieses WHO-Stufenschema hat in den letzten Jahren durch eine Reihe von wissenschaftlichen Erkenntnissen eine Neubewertung erfahren, die auf 2 Gründen beruht.

1. Bisher wurde zu lange mit Medikamenten der Stufe 1 behandelt, obwohl sie wirkungslos waren. Damit konnte eine ungebremste Chronifizierung wegen der eingeschränkten analgetischen Potenz eintreten.

2. Die Nebenwirkungen von traditionellen nicht-steroidalen Antirheumatika und COXIBen sind die häufigste Ursache von arzneimittelbedingten Nebenwirkungen, die zu Krankenhausaufenthalten führen.

Die Therapie des chronischen Schmerzes unterliegt also einem Paradigmenwechsel, der darin besteht, dass

- für die Bewertung des Therapieerfolges eher das individuelle Behandlungsziel (IBZ) herangezogen wird, während die sogenannte visuelle Analogskala (VAS) und die numerische Ratingskala (NRS) nur orientierende Aussagen liefern.
- Der Weg geht weg vom WHO-Stufenschema in Form der Step-by-Step-Therapie, hin zu einem Wechsel von Stufe 1 auf Stufe 3 oder gleich Einsatz von Stufe 2-Medikamenten bei starken Schmerzen; das WHO-Schema darf kein Dogma sein [3, 15].
- Schließlich sollten heute Opioide frühzeitig eingesetzt werden, denn starke Schmerzmittel stimulieren die körpereigene Abwehr, die das Vergessen aversiver Reize wie bei chronischen Schmerzen begünstigen [17, 19, 46, 47, 48, 50].

Es kann aber betont werden, dass es für jeden Schmerzgrad und fast jede Genese des Schmerzes eine effiziente Therapie gibt [29].

## **Besonderheiten bei Nierenerkrankungen, chronischer Niereninsuffizienz, Dialysepatienten und Nierentransplantierten**

Beim Einsatz aller 3 Stufen der Analgetika sollten bei Patienten mit Nierenerkrankungen, chronischer Niereninsuffizienz und nie-

rentransplantierten Patienten nur Medikamente eingesetzt werden, die keine zusätzliche renale Schädigung bewirken, also nicht nephrotoxisch sind. In allen Stadien der Niereninsuffizienz wird der Einsatz von der möglichen Akkumulation bei reduzierter Clearance und bei Dialysepatienten zusätzlich von der Dialysierbarkeit bestimmt. Diese Situation ist besonders bei älteren Patienten mit »alten Eliminationsorganen« und mit Polypharmakotherapie zu beachten. Und schließlich beeinflussen auch in der Niereninsuffizienz Gene [39] sowie Arzneimittelinteraktionen [36] den Erfolg oder Misserfolg einer Schmerztherapie.

### **Stufe-1-Analgetika**

Nach der pharmakologischen Klassifikation liegen uns 4 Gruppen von Analgetika vor:

1. Saure, antiphlogistische, antipyretische Analgetika, dazu gehören alle traditionellen nicht-steroidalen Antirheumatika (tNSAR)
2. Nicht-saure antipyretische Analgetika, dazu gehören Paracetamol und Metamizol
3. Spezifische COX 2-Hemmstoffe (COXIBe).
4. Analgetika ohne antipyretische und analgetische Wirkung z. B. Flupirtin.

Der Nephrologe dürfte sich von diesen Präparaten nur für Metamizol und Flupirtin interessieren, weil diese beiden Medikamente typischerweise keine renalen und gastrointestinalen Nebenwirkungen auslösen. Die maximale Dosierung bei Metamizol beträgt 3 g/Tag und bei Flupirtin 400–600 mg/Tag unter engmaschiger Kontrolle der Leberfunktion. Auch Paracetamol kann bei Nierenerkrankungen eingesetzt werden, für eine ausreichende analgetische Wirkung werden aber 2–4 g/Tag benötigt, bei über 4 g/Tag besteht die Gefahr der Lebertoxizität.

### **tNSAR und COXIBe**

Die Cox 1- und Cox 2-Hemmung ist für beide Substanzklassen dosisabhängig, das heißt, bei Überschreiten einer bestimmten Dosierung besteht ein Ceiling-Effekt.

Beide Substanzklassen haben ein ähnliches organbezogenes Nebenwirkungsprofil.

- Durch die Prostaglandinsynthesehemmung kommt es sowohl bei tNSAR als auch bei COXIBen zu einer Perfusionseinschränkung mit der Folge allergischer (interstitielle Nephritis), toxischer (chronische tubulointerstitielle Nephritis, Analgetikanephropathie) und funktioneller (Wasserretention mit Hypertonie, [41]) Störungen.
- Die kardiovaskulären Nebenwirkungen können heute bei weitem nicht nur den COXIBen angelastet werden. Gislason hat 2006 [37] jeweils einen Todesfall unter 14 Patienten mit COXIB-Therapie, 24 Patienten mit Diclofenac-Therapie und 45 Patienten mit Ibuprofen beobachtet. Cannon et al. [38] (Medal-Studie an 34.701 Patienten mit Arthrose/Rheumatoider Arthritis, über 18 Monate mit Etoricoxib oder Diclofenac behandelt) beschreiben ein nicht signifikant unterschiedliches kardiovaskuläres Ereignis-Risiko (bei 100 Patienten 1,24 unter COXIBen und 1,3 unter Diclofenac). Heute wird unter einer Langzeitanwendung mit tNSAR und COXIBen ein erhöhtes Infarktrisiko um 30–50 % beschrieben.
- Ähnlich verhält es sich bei den gastrointestinalen Nebenwirkungen. Die meisten Publikationen beschrieben bisher eine höhere Inzidenz unter tNSAR, in Kombination mit Protonenpumpenhemmern besteht kein Unterschied zu den COXIBen. Die gleichzeitige Einnahme von Protonenpumpenhemmern kann in der Tat die gastrointestinale Sicherheit erhöhen, außer bei Diclofenac [24]. Die Komplikationswahrscheinlichkeit ist bei beiden Substanzklassen sehr hoch und scheint in erster Linie mit vorbestehenden Risikofaktoren wie Ulkusanamnese, stattgehabter gastrointestinaler Blutung, Alter über 65 und Ko-Medikation mit Steroiden, gerinnungshemmenden Substanzen, selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern u. a. zu korrelieren. Von Scheimann wird 2007 beschrieben, dass auch unter einer COXIB-Therapie die Gabe von Protonenpumpenhemmern das Ulkusrezidiv bei positiver Anamnese signifikant senken kann. Bei einer Langzeittherapie mit Protonenpumpenhemmern wurden von Yang et al. [13] eine erhöhte Rate von Schenkelhalsfrakturen beschrieben.
- Schließlich darf für beide Substanzklassen nicht die Wechselwirkung mit anderen Me-

dikamenten vernachlässigt werden, die zur Wirkungsreduktion (Diuretika und Hypertonika) und Wirkungsverstärkung (Glukokortikoide, Phenytoin, Lithium, Methotrexat) führen kann.

Wenn die Wirkungen aller über Cox 1- und Cox 2-synthetisierten Prostaglandine durch Cox 1- und/oder Cox 2-Inhibitoren gehemmt werden, ist mit einer hohen Wahrscheinlichkeit mit allergischen Reaktionen, funktionellen Störungen am Magen-Darm-Trakt, Störungen der Nierenfunktion und einer Hemmung der Thrombozytenaggregation zu rechnen. Aus diesem Grunde sollten Patienten mit renalen Grunderkrankungen und Niereninsuffiziente, aber auch transplantierte Patienten nicht mit tNSAR und/oder COXIBen behandelt werden. Bei berechtigter Indikation ist eine Kurzzeitbehandlung bis zu 10 Tagen möglich, eine Langzeittherapie wird generell nicht empfohlen. Leider sind die tNSAR die am häufigsten verordneten Präparate und einige von ihnen stehen sogar dosisabhängig rezeptfrei zur Selbstmedikation zur Verfügung [16, 33]. Dazu gehören Ibuprofen bis 400 mg, Naproxen bis 250 mg, Diclofenac bis 12,5 mg und Paracetamol (ohne Dosisbegrenzung nach oben). Hier besteht Nachholbedarf von Seiten des Gesetzgebers.

### **Resümee für Stufe 1-Analgetika**

1. Einsatz von Metamizol und Flupirtin
2. tNSAR und COXIBe [30]:
  - Begrenzte Indikation für entzündungsbedingte Schmerzen in niedrigster wirksamer Dosis, kürzester notwendiger Therapiedauer (8–10 Tage) und nicht für die Langzeittherapie
  - Paracetamol 2–4 g als add on-Therapie möglich
  - nach gastrointestinalen Blutungen Einsatz beider Substanzen nur nach kritischer Prüfung des Risikos, bei relevanten kardiovaskulären Risikofaktoren generell vermeiden.

### **Stufe 2-Analgetika**

Codein und Dihydrocodein spielen heute keine große Rolle mehr, am häufigsten kommen Tramadol und Tilidin/Naloxon zum Einsatz [23]. Diesen beiden Substanzen ist

gemeinsam, dass sie in einer Retardform erhältlich sind, damit nur 2 x/Tag dosiert werden müssen, und dass bei aufsteigender Dosis nach Wirkung die Nebenwirkungen sehr gering sind, kein Abbau über das CYP<sub>450</sub>3A4-System erfolgt und damit keine Metabolite entstehen. Tilidin und Naloxon sind nicht dialysabel [43], über Tramadol gibt es keine Daten. Beiden Substanzen gemeinsam ist auch der Ceiling-Effekt (ab einer Tagesmaximaldosis von 600 mg ist nur noch eine Nebenwirkungs- und keine Wirkungsverstärkung mehr zu erwarten).

Tilidin ist ein analgetisch nicht wirksames Prodrug, dessen aktiver Metabolit, Nortilidin, durch Demethylierung in der Leber entsteht. Ein Großteil des Nortilidins wird bei oraler Aufnahme bereits bei der ersten Leberpassage (First-Pass-Metabolismus) gebildet. Die gleichzeitige Applikation des Opioid-Rezeptorantagonisten Naloxon hat keinen Einfluss auf die Metabolisierung von Tilidin zu Nortilidin.

Die orale Bioverfügbarkeit von Tilidin ist gering, sie beträgt etwa 6%. Es wird fast vollständig zu Nortilidin metabolisiert. Abhängig vom Applikationsweg werden etwa 1,6% (i.v.) bzw. < 0,1% (p.o.) unverändert als Tilidin über die Nieren ausgeschieden. Nortilidin wird unter anderem zum inaktiven Bisnortilidin weiter metabolisiert. Nur etwa 3% werden als Nortilidin und etwa 5% als Bisnortilidin mit dem Urin ausgeschieden [42]. Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Nortilidin beträgt bei oraler Applikation etwa 3,3–3,6 h und nach intravenöser Gabe etwa 4,9 h. Die entsprechenden Werte für Bisnortilidin sind 5 und 6,9 h. In einer klinischen Studie, die vom Hersteller der fixen Kombination aus Tilidin und Naloxon durchgeführt wurde, zeigte sich, dass die Clearance von Tilidin bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz im Vergleich zu gesunden Probanden reduziert ist (155 vs. 370 ml/min pro kg). Die maximale Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten Nortilidin war bei Niereninsuffizienz leicht reduziert und die Halbwertszeit etwas verlängert [42]. Die AUC war jedoch mit der gesunder Probanden vergleichbar, die insgesamt gebildete Menge an Nortilidin war also unverändert.

Seiler et al. haben bei Dialysepatienten die Pharmakokinetik von Tilidin und seinen Metaboliten sowohl während des Dialyse-

prozesses als auch im dialysefreien Intervall bestimmt. Weniger als 1% der applizierten Dosis wurden im Dialysat in Form von Tilidin, Nortilidin oder Bisnortilidin gefunden. Der Dialysevorgang beeinflusste die pharmakokinetischen Parameter von Tilidin und seinen Metaboliten nur unwesentlich [43]. Aufgrund der vorliegenden Daten, insbesondere zu dem therapeutisch relevanten Nortilidin, ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz keine Dosisadjustierung notwendig. Dies trifft auch für Patienten zu, die aufgrund einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz dialysiert werden müssen. Bei Tramadol ist eine Dosisreduktion notwendig [44], über seine Dialysierbarkeit gibt es keine Daten.

Auch Gene beeinflussen den Erfolg einer Schmerztherapie [39]. So können genetische Varianten die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik sowie die Metabolisierungsraten von Analgetika und Ko-Analgetika beeinflussen. Hier steht CYP2D6 im Fokus. In Abhängigkeit vom Vorliegen der drei Genotypen (PM: Poor-Metaboliser, EM: Extensive Metaboliser, UM: Ultrarapid Metaboliser mit unterschiedlicher Metabolisierungskapazität des Enzyms) können Wirkungsverstärkung und Wirkungsabschwächungen bis hin zum Wirkungsverlust eintreten. Hiervon sind z. B. folgende Schmerzmittel betroffen:

- **Codein:** Codein ist ein Prodrug und muss durch CYP2D6 in den aktiven Metaboliten Morphin umgewandelt werden. Bei einem PM kommt keine analgetische Wirkung zustande, da kein Morphin entsteht. Bei einem UM wird dagegen überproportional viel Morphin gebildet, damit besteht die Gefahr von unkontrollierten Opioidnebenwirkungen.
- **Trizyklische Antidepressiva:** Ein PM entwickelt durch den langsameren Abbau sehr schnell Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Tachykardien und Sedierung. Ein UM baut nur subtherapeutische Blutspiegel auf.
- **Tramadol:** Ein Teil des Tramadol wirkt direkt analgetisch, mehr als 2/3 müssen aber durch CYP2D6 in den M1-Metaboliten O-Demethyltramadol umgewandelt werden, der direkt agonistisch am Opioidrezeptor wirkt. Ein PM hat eine deutlich höhere Nonresponder-Rate. Diesen Pati-

enten wird nicht selten mangelnde Compliance unterstellt.

- Tilidin/Naloxon.

### Stufe 3-Analgetika

Als Opiate bezeichnet man die natürlichen Alkaloide und daraus abgeleitete Produkte (z. B. Morphin). Opiode schließen auch die halb- und vollsynthetischen, zentralwirksamen Analgetika auf Morphinbasis ein, die ihre Wirkung ebenso wie Opiate an den Opioidrezeptoren entfalten. Diese befinden sich mit Ausnahme der Leber in allen Geweben des Organismus, vor allem aber im Rückenmark, Gehirn und Darm, unter entzündlichen Bedingungen auch in Gelenken.

Ein Nephrologe muss bei der Entscheidung für eine Opioidtherapie die Metabolisierung, das Vorliegen von aktiven Metaboliten, das Ausmaß der Plasmaeiweißbindung, die Eliminationshalbwertszeit, die zentralen klinischen Symptome wie Somnolenz und Verwirrtheit und die mögliche tägliche Maximaldosierung (Tab. 1–6) kennen, um in der Niereninsuffizienz mit einem sicheren Präparat zu therapieren [32]. Ein minimales Potential für Arzneimittelinteraktionen besteht, wenn die Metabolisierung unabhängig von CYP3A4 erfolgt. Damit ist Morphin für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Halbwertszeit steigt von 3 auf 72 Stunden, aktive Metabolite werden renal eliminiert) und nierentransplantierte Patienten unter CYP<sub>450</sub>-abhängiger Immunsuppression ungeeignet.

Liegen keine klinisch relevanten aktiven Metabolite vor, so ist mit einem deutlich besseren Nebenwirkungsprofil zu rechnen (Tab. 1). Ein minimales Potential für Arzneimittelinteraktionen besteht somit, wenn die Metabolisierung unabhängig von CYP450/3A4 erfolgt. Damit ist Morphin aber auch Buprenorphin für den Nephrologen wenig geeignet. Je niedriger die Plasmaeiweißbindung, desto niedriger ist das Interaktionspotential, eine Bedingung, die Hydromorphon erfüllt, allerdings auf Kosten der höheren Dialysierbarkeit, die durch Bedarfsmedikation an der Dialyse kompensiert werden kann. Dagegen ist die Plasmaeiweißbindung bei Oxycodon, Morphin, Fentanyl und Buprenorphin in aufsteigender Reihenfolge deutlich höher. Obwohl die Pharmakokinetik von Buprenorphin in der Niereninsuffizienz

**Tab. 1: Metabolitenbildung bei Opioiden (Fehlen aktiver Metabolite bewirkt besseres Nebenwirkungsprofil)**

	Klinisch relevante Metabolite
Hydromorphon (Palladon®, Journista®)	–
Oxycodon (Oxygesic®)	–
Morphin (MST®)	+
Fentanyl (Durogesic® SMAT)	–
Buprenorphin (Transtec®)	+
Tramadol (Tramundin®)	–
Tilidin (Valoron® N retard)	– (Prodrug)

**Tab. 2: Plasmaeiweißbindung von Opioiden (Niedrige Bindung = niedriges Interaktionspotential, dialysabel)**

	Plasmaeiweißbindung [%]
Hydromorphon (Palladon®, Journista®)	8
Oxycodon (Oxygesic®)	40
Morphin (MST®)	30
Fentanyl (Durogesic® SMAT)	79–87
Buprenorphin (Transtec®)	96
Tramadol (Tramundin®)	20
Tilidin (Valoron® N retard)	?

unverändert ist [1] und auch die Hämodialyse die Spiegel nicht reduziert [2], ist für den Nephrologen – für die Behandlung von Dialysepatienten – Hydromorphon das sicherere Medikament.

Wir bevorzugen Medikamente mit guter Steuerbarkeit, einem schnellen Wirkungseintritt und fehlender Gefahr der Kumulati-

**Tab. 3: Eliminationshalbwertszeit von Opioiden (Kurze Halbwertszeit = gute Steuerbarkeit, schneller Anstieg, keine Gefahr der Kumulation)**

	Eliminationshalbwertszeit [h]
Hydromorphon (Palladon®, Journista®)	2,6
Oxycodon (Oxygesic®)	4,5
Morphin (MST®)	1,7–45
Fentanyl (Durogesic® SMAT)	17
Buprenorphin (Transtec®)	30
Tramadol (Tramundin®)	6
Tilidin (Valoron® N retard)	3–5

on, Bedingungen, die eine kurze Eliminationshalbwertszeit voraussetzen. Das ist der Fall bei Hydromorphon (Journista®, Palladon®), bei dem vor allem keine Akkumulation von analgetisch aktiven Metaboliten auftritt [6]. Auch ältere und polymorbide Patienten profitieren von Hydromorphon [7, 10]. Von Lee et al. [8] konnte die gute Verträglichkeit und Wirksamkeit von Hy-

**Tab. 4: Zentrale klinische Symptome Somnolenz und Verwirrtheit unter Opiodtherapie**

	Plasmaeiweißbindung [%]
Hydromorphon (Palladon®, Journista®)	sehr geeignet
Oxycodon (Oxygesic®)	sehr geeignet
Morphin (MST®)	kontraindiziert
Fentanyl (Durogesic® SMAT)	ungünstig
Buprenorphin (Transtec®)	ungünstig
Tramadol (Tramundin®)	sehr geeignet
Tilidin (Valoron® N retard)	sehr geeignet

**Tab. 5: Ceiling-Effekt bei Opioiden**

	Max. Tagesdosis
Hydromorphon (Palladon®, Journista®)	–
Oxycodon (Oxygesic®)	–
Morphin (MST®)	–
Fentanyl (Durogesic® SMAT)	–
Buprenorphin (Transtec®)	+ 4–5 mg
Tramadol (Tramundin®)	+ 600 mg
Tilidin (Valoron® N retard)	+ 600 mg

– Kein Ceiling-Effekt, keine Dosisbegrenzung

+ Ceiling-Effekt, Dosisbegrenzung

► Vorteil des fehlenden Ceiling-Effekts bei starken Schmerzen: Dosis kann dem Schmerz ohne Begrenzung angepasst werden

dromorphon bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bestätigt werden. Alle bisher genannten Forderungen wie geringe Plasmaeiweißbindung, fehlende aktive Metabolite und gute Steuerbarkeit garantie-

**Tab. 6: Eignung von Opioiden zur Schmerztherapie bei Patienten mit Niereninsuffizienz**

Hydromorphon (Palladon®, Journista®)	sehr geeignet
Oxycodon (Oxygesic®)	geeignet
Morphin (MST®)	kontraindiziert
Fentanyl (Durogesic® SMAT)	geeignet
Buprenorphin (Transtec®)	geeignet
Tramadol (Tramundin®)	ungünstig
Tilidin (Valoron® N retard)	sehr geeignet

► Eine Niereninsuffizienz ist bei älteren Patienten häufig.

► Bei geeigneten Präparaten ist keine Dosisanpassung notwendig.

ren die geringste Nebenwirkungsrate von Somnolenz und Verwirrtheit, dies gilt insbesondere für Hydromorphon [9, 11, 21], gefolgt von Oxycodon [22, 49], allerdings unter Berücksichtigung einer deutlich höheren Plasmaeiweißbindung (Interaktionspotenzial höher).

Von Vorteil bei starken Schmerzen sind Präparate ohne Ceiling-Effekt, so dass die Dosis dem Schmerz ohne Begrenzung angepasst werden kann. Diese Bedingungen erfüllen alle Opioide außer Buprenorphin.

Eine Bedarfsmedikation von Opioiden ist obsolet und fördert die Entwicklung einer psychischen Abhängigkeit [27]. Im Rahmen einer regelhaft durchgeführten Schmerztherapie mit retardierten Opioiden ist eine psychische Abhängigkeit im Sinne einer Suchtentwicklung dagegen ein äußerst seltenes Ereignis. Dies konnte sehr eindrucksvoll bereits in der retrospektiven Studie von Gostomzyk et al. [47] aus dem Jahre 1990 gezeigt werden. Analysiert wurden insgesamt 4.131 Patienten, die zwischen 1976 und 1987 verschiedene Opioide, z. T. über einen Zeitraum von 8 Jahren, erhielten. Auch Watson et al. [48] beschreiben in ihrer Publikation aus dem Jahre 2004 den langfristigen Einsatz von Opioiden, z. T. über einen Zeitraum von 22 Jahren, ohne ein nennenswertes Suchtpotential. Die Inzidenz einer möglichen psychischen Abhängigkeit ist damit keineswegs höher als in der Durchschnittsbevölkerung.

Pseudoabhängigkeit wird durch Unterdosierung bzw. Wahl eines nicht ausreichend potenten Opioides erzeugt. Der nur allzu verständliche Wunsch des Patienten nach einer ausreichenden Schmerzlinderung wird dabei als »Suchtverhalten« fehlinterpretiert [46, 51].

In der Zusammenschau aller gewünschten Eigenschaften ist Hydromorphon für niereninsuffiziente Patienten am geeignetsten. Palladon® steht als Retard-Hartgelatine kapsel zu 4, 8, 16 und 32 mg zur Verfügung. Die Gelatine kapseln sind mit retardierenden Granula gefüllt und können geöffnet werden (aber Vorsicht: Granula nicht zerkauen). Für die Rescue-Medikation, die 1/6 der Tagesdosis beträgt, stehen Palladon 1,3 und 2,6 mg als Hartkapsel mit Granula ohne Filmüberzug und Palladon injekt zur Verfügung. Eine Zerkleinerung und Suspension in Wasser ist

möglich. Journista® ist als Retardformulierung mit 8, 16, 32 und 64 mg im Handel. Hydromorphon ist auch für die Sondengabe geeignet.

Verordnende Ärzte und Patienten interessiert, ob eine Opioidtherapie zur Abhängigkeit führt. Betroffene meinen dabei nicht die *therapeutische Abhängigkeit* (von einem Medikament zur Beherrschung von Krankheitssymptomen wie z. B. Insulin) oder *physische bzw. körperliche Abhängigkeit* als natürliches Phänomen nach längerer Einnahme verschiedener Medikamente mit Entzugerscheinungen, die nach Absetzen des Substanz oder deutlicher Dosisreduktion auftreten und *Pseudoabhängigkeit* als Zeichen von zu niedriger Dosierung oder zu langen Intervallen. Gemeint ist die psychische Abhängigkeit, die Sucht. Wir haben also Angst vor der *psychischen Abhängigkeit* der Sucht. Darunter versteht man das unwiderstehliche Verlangen nach periodischer oder dauernder Einnahme eines Medikamentes, um dessen psychotrope Wirkung zu erfahren. Eine psychische Abhängigkeit stellt sich bei längerer regelmäßiger Einnahme von Opioiden ein. Dies bedeutet aber nur, dass bei abruptem Absetzen des Opioids körperliche Entzugssymptome auftreten können. Dies rechtfertigt jedoch während einer notwendigen medikamentösen Therapie keinesfalls eine Dosisreduktion oder das Vorenthalten eines Opioids. Die klinischen Erfahrungen und wissenschaftlichen Untersuchungen der letzten Jahre belegen eindeutig, dass bei richtiger Anwendung, d. h. Dosistitration gegen den Schmerz und Einhaltung eines Zeitschemas höchst selten psychische Abhängigkeiten auftreten (evtl. bei Bedarfsmedikation).

Opioide sind kontraindiziert, wirkungslos und sinnlos bei primären Kopfschmerzen (Cluster, Spannung, Migräne), sekundären Kopfschmerzen, attackenförmig auftretenden Schmerzen wie Trigeminusneuralgie und Zahnschmerzen, bei krampfartigen kolikartigen Beschwerden, bei Muskelverspannung und psychosomatischer Ko-Morbidität.

Transdermale Pflaster sollten bei Niereninsuffizienten und Dialysepatienten nur bei Schluckstörungen, gastrointestinalen Beschwerden und bei stabiler Schmerzsituation eingesetzt werden. Bei allen transdermalen Systemen tritt die Wirkung langsam ein, durch die hohe Eliminationshalbwertszeit

besteht eine schlechte Steuerbarkeit und die Wirkstofffreisetzung ist ungleichmäßig. Insbesondere besteht eine ungewisse Resorption mit zu niedriger Dosierung bei mangelndem subkutanen Fettgewebe und Kachexie. Umgekehrt ist die Resorption bei Fieber, Hitze (Sauna, Solarium, heiße Bäder, Heizdecke, Sonneneinstrahlung, etc.) sowie Hautverletzungen unter dem Pflaster erhöht. Die Folge sind schwankende, intraindividuelle Plasmaspiegel, eine mangelnde Wirkung oder auch Überdosierungen. Transdermale Systeme sind ungeeignet, tageszeitlich unterschiedliche Schmerzverläufe flexibel zu lindern.

## **Ko-Analgetika**

### **Antikonvulsiva/Antiepileptika**

Allen Medikamenten dieser Substanzklasse gemeinsam ist die Notwendigkeit einer einschleichenden Dosierung und die Kumulationsgefahr. Deshalb sollten vorzugsweise Medikamente eingesetzt werden, bei denen der therapeutische Bereich mittels Blutspiegelbestimmung überprüft werden kann, das sind Carbamazepin, Gabapentin und Valproinsäure.

Eine regelmäßige Überprüfung der Leberfunktion, des Blutbildes und der Gerinnung sind erforderlich.

Für Nephrologen sind sie ein wichtiges Medikament zur Behandlung des Restless-Legs-Syndroms in Ko-Medikation mit Substanzen aller 3 Analgetikastufen, vor allem Opioiden.

### **Antidepressiva**

Die trizyklischen Antidepressiva entfalten ihre analgetische Wirkung bereits einige Tage bis 2 Wochen nach Therapiebeginn, während die antidepressive Wirkung erst bei viel höheren Dosen und erst nach einigen Wochen eintritt. In Abhängigkeit von den psychomotorischen Effekten sollten aktivierende Medikamente wie Clomipramin und Imipramin am Morgen und dämpfende Medikamente wie Amitriptylin und Trimipramin am Abend eingenommen werden.

Sie sind nicht geeignet für Restless-Legs-Symptome, haben ihre Berechtigung bei peripheren (fokalen und diffusen) Neuropathien, vor allem bei diabetischer Polyneuropathie [52].

Tetrazyklische Antidepressiva wie Mirtazapin sind teuer, Niereninsuffiziente entwickeln sehr oft Ödeme und sie haben insgesamt keinen Vorteil gegenüber den trizyklischen Antidepressiva.

Die selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (sSNRI) blockieren die Schmerzwahrnehmung im Hinterhorn und im limbischen System. Damit haben sie Einfluss auf absteigende hemmende Schmerzbahnen und sorgen dafür, dass Serotonin und Noradrenalin länger im synaptischen Spalt wirken. Die Schmerzschwelle wird erhöht und das Schmerzempfinden reduziert.

Serotonin und Noradrenalin spielen eine zentrale Rolle in der Biochemie der Depression und der zentralen Schmerzverarbeitung. Eine duale antidepressive Medikation (sSNRI) ist damit besonders wirkungsvoll in der Therapie von Depression und chronischem Schmerz (diabetische Polyneuropathie).

## **Empfehlungen für die tägliche Praxis**

### **Nierenerkrankungen und Patienten nach Nierentransplantation**

Metamizol, Katadolon und Paracetamol können problemlos eingesetzt werden. Bei Nicht-Opioid-Analgetika besteht die Gefahr des verzögerten Erkennens von Infektionen durch die antipyretische Wirkung [20].

Analgetika der WHO-Stufe 2 und 3 sind weit weniger bedenklich [25] als ein großzügiger Einsatz von tNSAR/COXIBs (Nephrotoxizität).

Auf eine CYP-Neutralität sollte geachtet werden. Von den Stufe-1-Analgetika sind Metamizol, Flupirtin und Paracetamol, von den Stufe 2-Analgetika Tilidin/Naloxon und Tramadol, aus der Gruppe der Stufe-3-Analgetika das Hydromorphon und aus der Gruppe Ko-Analgetika das Gabapentin zu bevorzugen.

Chronisch niereninsuffiziente Patienten und Dialysepatienten sollten kein Morphin erhalten, da der M3-G- und M6-G-Metabolit kumuliert und dadurch Myoklonien, Verwirrtheit, Sedierung und Atemdepressionen

aufreten können. Auch Fentanyl sollte wegen der Gefahr des Atemstillstandes bei höheren Dosen und der Notwendigkeit der Bedarfsmedikation an der Dialyse nicht zum Einsatz kommen. Pethidin hat ebenfalls einen kumulierenden Metaboliten, der nicht analgetisch, aber atemdepressiv wirkt. Die Substanz hat heute nur noch seine Indikation bei Kältezittern nach Operation.

Dagegen sind Hydromorphon und Tilidin/Naloxon für Niereninsuffiziente und Dialysepatienten bevorzugt einzusetzen und geeignete, analgetisch wirkende, schwache und starke Opioide, die sowohl beim Phantom Schmerz als auch bei der diabetischen und urämischen Polyneuropathie wirksam sind. Ein Add-on von Antidepressiva und/ oder Antikonvulsiva ist sinnvoll und wirkungsvoll [28].

Auch bei Nierenerkrankungen ist das kleine Einmaleins der Stufentherapie und therapeutischen Grundregeln einer Schmerztherapie zu beachten:

- Möglichst orale Gabe
- Gabe nach Uhr (Zeitplan), nicht auf Schmerz warten
- Individuelle Dosierung festlegen (Titration)
- Exakte Einnahmeanleitung (schriftlich mitgeben)
- Rechtzeitige Prophylaxe von Nebenwirkungen (PPI bei tNSAR)
- Zusatzmedikation bei Durchbruchschmerz
- Regelmäßiger Kontakt zum Patienten.

Bei Opioiden ist zusätzlich zu beachten, dass die Gabe von Ko-Analgetika zu nutzen ist. Beim Restless-leg-Syndrom sind es die Antikonvulsiva und bei diabetischer Polyneuropathie die sSNRI [31, 34, 35]. Ein abruptes Absetzen soll vermieden werden, damit keine körperliche Abhängigkeit mit Entzugsphänomenen entsteht. Bei lege artis durchgeführter Therapie, das bedeutet Titration gegen den Schmerz und Gabe nach Zeitplan, ist das Suchtpotential, das heißt, die psychische Abhängigkeit sehr selten. Gerade bei Dialysepatienten ohne Diurese ist die dauer-

hafte Behandlung einer Obstipation während einer Opioid-Therapie zu empfehlen.

Ganz aktuell stehen uns die ersten innovativen Fixkombinationen zur Verfügung [18]). Ein solches Präparat ist Targin<sup>®</sup>, eine Kombination aus Oxycodon und Naloxon im Verhältnis 2:1. Im Magen-Darm-Trakt befindet sich im Plexus submukosus und Plexus myentericus die größte Ansammlung von Ganglienzellen und Nervenzellen außerhalb des ZNS. Die Bindung eines Opioides an die dort vorhandenen peripheren Opioidrezeptoren bewirkt im wesentlichen eine herabgesetzte Magenmotilität und Magenentleerung und eine reduzierte Freisetzung der Verdauungsenzyme aus Galle und Pankreas. Dagegen ist Naloxon ein potenter Opiat-Rezeptor-Antagonist ohne intrinsische Wirkung. Oral gegeben wirkt es an den peripheren Gamma-Rezeptoren des Magen-Darm-Traktes. Es hat eine wesentlich höhere Rezeptoraffinität als alle anderen Opioide. So verhindert Naloxon, das reine Opioidrezeptoragonisten wie z. B. Oxycodon an den Rezeptoren binden und dort ihre Wirkung entfalten können. Nach der oralen Einnahme blockiert Naloxon die Opioid-Rezeptoren im Darm und eliminiert damit selektiv die gastrointestinalen Nebenwirkungen der Opioide ohne Beeinträchtigung der systemischen Analgesie. Eine Laxanzienzugabe ist damit nicht mehr erforderlich und es besteht ein hohes Einsparpotential von 750 – 1.500 EUR/Patient und Jahr. Beide Substanzen gelangen über die Pfortader in die Leber. Naloxon wird zu mindestens 97% metabolisiert (= eliminiert), Oxycodon gelangt ins ZNS und entfaltet dort seine analgetische Wirkung.

## **Blick in die Zukunft**

Wird Schmerz ein komplexer Sinnesausdruck ohne »Zentrum« im Gehirn, also chronisch, behandle man ihn interdisziplinär! Eine umfassende Betreuung des Patienten und der Angehörigen verlangt ein multidisziplinäres Team, das nicht nur aus Ärzten und Pflegepersonal, sondern Sozialarbeitern, Psychologen, Seelsorgern, Physiotherapeuten, Krankengymnasten und ambulanten Diensten besteht. Diese Forderung umzusetzen, kommt einer täglichen Zerreißprobe gleich.

Aber die Schmerztherapie ist auf dem Wege zum Gipfel. Beim letzten Schmerzkongress

2006 in Deutschland wurde betont, dass die Schmerztherapie der Zukunft viel differenzierter sein muss. Entscheidend ist die Anpassung an die Mechanismen der Entstehung des Schmerzes und nicht mehr ausschließlich an die Schmerzstärke. Man muss einen Weg finden, den Chronifizierungsprozess zu durchbrechen. Dafür ist auch bei nierenkranken, niereninsuffizienten und nierentransplantierten Patienten Flupirtin eine geeignete Substanz, die verhindern soll, dass das Nervensystem aufgrund ständiger Schmerzsignale den Schmerz lernt. Auch Mydocalm, ein Natriumkanalblocker, wird diskutiert, Studien laufen zur Zeit. Ein frühzeitiger Einsatz von Opioiden sollte angestrebt werden, weil dadurch der nozizeptive Einstrom gestoppt werden kann und eine Stimulation der körpereigenen Abwehr eintritt, die das Vergessen aversiver Reize (bei chronischem Schmerz) begünstigen kann.

Auch der Nephrologe sollte nicht vergessen, dass Angst die Schmerzverarbeitung im Gehirn verändert und verhindert, dass das Schmerzgedächtnis durch neue positive Inhalte überschrieben werden kann. Nehmen Sie Ihrem Patienten die Angst!

## Literatur

1. Boger RH: Renal impairment: a challenge for opioid treatment? *Palliat Med* 2006;20 Suppl 1: 117–123.
2. Filitz J, Griessinger N, Sittl R, Likar R, Schuttler J, Koppert W: Effects of intermittent hemodialysis on buprenorphine and norbuprenorphine plasma concentrations in chronic pain patients treated with transdermal buprenorphine. *Eur J Pain* 2006; 10(8):743–748.
3. Nolte T: Schmerztherapie in der Praxis – Das WHO-Schema darf kein Dogma sein. *Kolloquium* 2007;2:10–11.
4. Christrup LL: Morphine metabolites. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:116–122.
5. Dubs A, Wiedemeier P, Caduff B: Morphin-Intoxikation bei chronischer Niereninsuffizienz. Morphine-6-Glucuronid als pharmakologisch aktiver Morphin-Metabolit. *Dtsch Med Wochenschr* 1999;124:896–898.
6. Durnin C, Hind ID, Wickens MM, Yates DB, Molz KH: Pharmacokinetics of oral immediate-release hydromorphone (Dilaudid IR) in subjects with renal impairment. *Proc West Pharmacol Soc* 2001;44: 81–82.
7. Junker U, Figge V: Retardiertes Hydromorphon bei älteren Patienten mit starken Schmerzen unterschiedlicher Ätiologie. *MMW* 2005;147:1–5.
8. Lee MA, Leng MEF, Tiernan EJJ: Retrospective study of the use of hydromorphone in palliative care patients with normal and abnormal urea and creatinine. *Palliat Med* 2001;15:26–34.
9. Linde G, Arnau H, Liefhold J: Hydromorphon – pharmakologische Eigenschaften und therapeutische Wirksamkeit unter Berücksichtigung einer oralen Zubereitung mit verlängerter Wirkdauer. *Schmerz* 1998;12:195–204.
10. Nolte T: Retardiertes Hydromorphon in der Praxis – Wirksam, verträglich und therapiesicher. *Hausarzt* 2005;42:1–6.
11. Sittig HB: Retardiertes Hydromorphon reduziert starke Schmerzen und verbessert die Lebensqualität. Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung. *MMW* 2004;146:95–98.
12. Sitte S: Opiode in der Schmerztherapie – Die heutigen Möglichkeiten der Opioidtherapie nutzen. *MMW CME Spezial* 2007;1:1–6.
13. Yang Y-X et al: Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 296 2006;24:2947–2953.
14. Nolte T: Die Zukunft der Schmerztherapie. *Schmerztherapie* 2006;1:8–9.
15. Nolte T: Das Ende des WHO-Stufenschemas. *Schmerztherapie* 2005;Sonderheft:6–7
16. Baust G: NSAR/Coxibe: eine kritische Bilanz. *Schmerztherapie* 2006;3:14–16.
17. Zenz M: Quo vadis Schmerztherapie?. *Schmerztherapie* 2006;Sonderheft:4
18. Meißner W: Starke Analgesie ohne opioidinduzierte Obstipation. *Schmerztherapie* 2006;4: 22–24.
19. Niesert N, Zenz M: Prophylaxe chronischer Schmerzen. *Dt. Ärzteblatt* 2005;102:B1329–B1331.
20. Medikamentöse Schmerztherapie. Interdisziplinär kurzgefasste Leitlinien 2002:1–12.
21. Junker U, Figge V: Retardiertes Hydromorphon bei älteren Patienten mit starken Schmerzen unterschiedlicher Ätiologie. *MMW* 2005;3:91–96.
22. Stiehl M: Retardiertes Oxycodon. *MMW* 2004; 2:61–69.
23. Junker U, Sarnow E, Tilke C: Tilidin-Naloxon-Retardtabletten bei chronischen Schmerzen infolge muskuloskelettaler Erkrankungen. *MMW* 2006; 2:77–83.
24. Hippisley-Cox J et al.: Risk of adverse gastrointestinal outcomes in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2005;331:1310–1312.
25. Mercadante S, Arcuri E: Opioids and Renal Function. *The Journal of Pain* 2004;1:2–19.
26. Köster W: Therapie chronischer Schmerzen in der internistischen Praxis. *Der Internist* 2005;4:433–444.
27. Strumpf M, Willweber-Strumpf A, Zenz M: Opiode – moderne Konzepte der Schmerztherapie. *Med Klin* 2006;101:139–145.
28. Braune S: Von Fall zu Fall – so klappt die Schmerzkontrolle. *MMW* 2004;50:1021–1023.
29. Wehling M: Schmerz. *Internist* 2005;46:1075.
30. Kneitz C, Tony H, Krüger K: NSAR und Coxibe: aktueller Stand. *Internist* 2006;47:533–540.
31. Rothstein D, Zenz M: Chronischer Schmerz im ärztlichen Alltag. *Internist* 2005;46:1122–1132.
32. Tegeder I, Geisslinger G, Lötsch J: Einsatz von Opioiden bei Leber- oder Niereninsuffizienz. *Schmerz* 1999;13:183–195.
33. Jochum E, Janssen U: Chronisch-interstitielle Nephritis bei einem 18-Jährigen durch Einnahme eines Mischanalgetikums. *Med Klin* 2006;101: 830–834.
34. Baron R: Diagnostik und Therapie neuropathischer Schmerzen. *Dt. Ärzteblatt* 2006;41:2362–2371.
35. Hajak G: Dualwirksame Wiederaufnahmehemmer in der Behandlung von Depression und Schmerz. *DMW* 2006;131:280–283.
36. Bates E R, Mukherjee D, Lau Wie C: Drug-drug interactions involving antiplatelet agents. *European Heart Journal* 2003;24:1707–1709.
37. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, Rasmussen S, Buch P, Friberg J, Schramm TK, Abildstrom SZ, Kober L, Madsen M, Torp-Pedersen C: Risk of death or reinfarction associated with the

- use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation* 2006;113(25):2906–2913.
38. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, Krum H, Kaur A, Bolognese JA, Reicin AS, Bombardier C, Weinblatt ME, van der Heijde D, Erdmann E, Laine L; MEDAL Steering Committee: Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006;368(9549):1771–1781.
  39. Stames U: Wie Gene den Erfolg der Schmerztherapie beeinflussen. *Schmerztherapie* 2006;1:16–17.
  40. Zieglgänsberger W: Verstehen, warum Hoffnung wichtig ist. *Nova* 2006;1:9–10.
  41. Forman P et al.: Health professionals Follow up-study. *Arch Intern Med* 2007;176:394–399.
  42. Tegerer I, Geisslinger G, Lötsch J: Einsatz von Opioiden bei Leber- und Niereninsuffizienz. *Schmerz* 1999;13:183–195.
  43. Seiler KU, Jähnchen E, Trenk D, Brennscheidt U, Heintz B: Pharmacokinetics of tilidine in terminal renal failure. *J Clin Pharmacol* 2001;41:79–84.
  44. Chan GI, Matzke GR: Effects of renal insufficiency on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of opioid analgetics. *Drug Intell Clin Pharmacol* 1987;21:773–783.
  45. Junker U: Das »mixed pain concept« als neue Rationale. *Dt. Ärzteblatt* 2004;20:1393–1394.
  46. Collet B-J: Chronic opioid therapy for non-cancer pain. *Brit J Anaesthesia* 2001;87:133–143.
  47. Gostomzyk J-G, Heller W-D: Langzeitanwendung von Betäubungsmitteln bei der Schmerztherapie. *DMW* 1990;115:763–770.
  48. Watson CPN, Watt-Watson RN, Chispman ML: Chronic non-cancer pain and the long term utility of opioids. *Pain Res Manage* 2004;1:19–24.
  49. Kalso E: Oxycodone. *J Pain Symp Management* 2005;5S:47–56.
  50. Lötsch J: Proceedings of the Symposium »Updates of the clinical pharmacology of opioids with special attention to long-acting drugs«. *J Pain Symp Management* 2005;5S:10–24.
  51. Willweber-Strumpf A, Zenz M, Strumpf M: Medikamentenabhängigkeit bei der Therapie chronischer Schmerzen. *Zeitschrift für die gesamte Innere Medizin, Sonderdruck* 1992;7:312–317.
  52. Tölle TR, Baron R: Neuropathische Schmerzen. *Fortschritte der Medizin* 2002;120:49–59.

## Verfasser

Prof. Dr. Heide Sperschneider  
KfH Kuratorium für Dialyse und  
Nierentransplantation e.V.  
KfH-Nierenzentrum  
Zur Lämmerlaide 1  
07751 Jena  
E-mail: heide.sperschneider@kfh-dialyse.de