



## Fallstricke in der Schmerztherapie

Wie bei jeder medikamentösen Therapie lauern auch bei der Behandlung von Schmerzpatienten eine ganze Reihe von Fallstricken, die nicht nur eine erfolgreiche Schmerzlinderung verhindern können, sondern unter Umständen lebensbedrohliche Wirkungen entfalten. Vier klassische Fallstricke in der Schmerztherapie werden in dieser Ausgabe vorgestellt: die Pseudodiarrhoe, das Toxizitätsrisiko des vermeintlich harmlosen Paracetamols, das Serotoninsyndrom und das Paradoxon der opioidinduzierten Hyperalgesie.

### Pseudodiarrhoe

Noémi de Stoutz

#### Fallbericht

Ein 80-jähriger Patient mit schwerer Arthrose erhält neben NSAIDs seit über einem Jahr eine stabile Opioiddosis, die es ihm erlaubt, die Aktivitäten des täglichen Lebens unbehindert zu erledigen. Als Laxanzien erhält er Natriumpicosulfat und Senna, die Dosis wird nach Bedarf laufend angepasst. Nachdem

er zwei Tage keinen Stuhl hatte und die Laxanzien vorsichtig erhöht wurde, tritt dünnflüssiger Stuhlgang auf. Die Laxanziengabe wird reduziert. In den folgenden Tagen hat er weiter flüssigen Stuhl, dazu kommen Inkontinenz und zunehmend perineale Schmerzen beim Sitzen. Bei der Rektaluntersuchung finden

sich grosse Mengen harten Stuhls, eine Abdomen-Leeraufnahme zeigt Stuhlmassen im ganzen Kolon. Mittels manueller Ausräumung, hohen Einlaufs und kurzfristiger Erhöhung der Laxanzien dosis wird das Problem gelöst. Die Angehörigen lernen solche Episoden zu erkennen und verabreichen jeweils zusätzlich Paraffinöl, sobald Inkontinenz auftritt.

#### Pathophysiologie

Wenn Skybala die Rektalschleimhaut reizen, sezerniert sie Wasser und Schleim. Diese Flüssigkeit wird abgesetzt und als Diarrhoe interpretiert.

#### Inhalt

Pseudodiarrhoe; Noémi de Stoutz	1
Das «harmlose» Paracetamol; Noémi de Stoutz	2
Das Serotoninsyndrom; Ulrich W. Buettner	3
Hyperalgesie durch Opiode; Alain Borgeat	4
Impressum	2

Die Autoren dieser Ausgabe:  
Dr. med. Noémi de Stoutz, Forch  
Prof. Alain Borgeat, Universitätsspital  
Balgrist, Zürich  
Prof. Ulrich W. Buettner, Neurologische  
Klinik, Kantonsspital Aarau

## Das «harmlose» Paracetamol

Fortsetzung «Pseudodiarrhoe»:

Noémi de Stoutz

tiert, die Reduktion der Laxanzienendosis verschärft das Problem. In Extremfällen kann es zu rektalen Ulzera und Blutungen kommen.

Neben der klinischen Untersuchung ist eine einfache anterior-posterior Abdomen-Leeraufnahme besonders aussagekräftig, da sie über den Stuhlgehalt des gesamten Kolon Auskunft gibt.

### Differentialdiagnose

Pseudodiarrhoe ist eine klassische Begleiterscheinung ausgeprägter Obstipation. Sie ist bei chronischer Opioidtherapie häufig. Weitere Ursachen einer scheinbaren Diarrhoe (ohne erhöhte Stuhlmenge) sind:

- Hämorrhoiden
- Analfissuren
- vesikorektale Fisteln (z. B. bei Tumorzerfall)
- Stress
- Colon irritabile

### Bemerkungen

Diarrhoe wird als erhöhte Stuhlmenge und Stuhlfrequenz definiert. Es ist meist sehr schwierig, die Stuhlmenge richtig einzuschätzen. Flüssiger Stuhl wird häufig dann als Diarrhoe interpretiert, wenn dadurch aufwändige Reinigungsarbeiten nötig werden.

### Fallbericht 1

*Eine 56-jährige Patientin hatte nach der Resektion eines Hirntumors ein Jahr lang ausser Wortfindungsstörungen keine Beschwerden. Unter stabilen Dosen von Phenobarbital und Kortikosteroiden war sie auch antiepileptisch gut eingestellt. Nun treten neu Kopfschmerzen auf, die auf 4 x 500 mg Paracetamol gut ansprechen. Als Schmerzursache wird ein Tumorrezidiv vermutet. Im Rahmen der Abklärungen zeigt sich eine starke Erhöhung der Leberenzyme, für die keine Ursache gefunden wird.*

### Fallbericht 2

*Ein 68-jähriger Patient mit Kolonkarzinom und seit Monaten stabilen, ausgedehnten Lebermetastasen klagt über leichte Oberbauchschmerzen. Mit 4 x 500 mg Paracetamol wird eine gute Schmerzkontrolle erreicht. Innert einer Woche wird er verwirrt, dann komatös und er stirbt. Bei der Autopsie ist kein Leberparenchym zu finden.*

Beide Patienten erhielten eine scheinbar harmlose Dosis Paracetamol. Bei beiden Patienten hat dies zur Leberzellnekrose geführt, obwohl beide keine Alkoholiker waren.

### Metabolismus und Toxizität

Paracetamol erfährt einen komplexen hepatischen Metabolismus. Etwa 98% werden konjugiert, während im Normalfall nur ein geringer Anteil durch Cytochrom P450-Enzyme zum hoch reaktiven N-acetyl-benzochinonimin hydroxyliert wird. Wissenswert ist vor allem, dass dieser Metabolit mit Glutathion reagiert und dadurch seine Toxizität verliert. Leberzellnekrose tritt dann auf, wenn mehr von dem Metaboliten gebildet wird, als vom vorhandenen Glutathion aufgefangen werden kann.

Das ist erstens dann der Fall, wenn das Leberparenchym geschädigt (z. B. bei Leberzirrhose) oder reduziert ist (z. B. durch ausgedehnte Lebermetastasen) und weniger Glutathion zur Verfügung steht. Zweitens aber auch dann, wenn eine Enzyminduktion (z. B. durch einige Antiepileptika) den Anteil des hydroxylierten Paracetamol erhöht.

### Fazit

Paracetamol ist ein wirksames und ziemlich harmloses Schmerzmittel, aber die Situationen mit höherem Toxizitätsrisiko sind doch etwas zahlreicher als man denkt.

### Impressum

Redaktionskommission: Prof. Dr. med. A. Borgeat, Zürich; Prof. Dr. med. U.W. Buettner, Aarau; PD Dr. med. M. Felder, Zürich; Prof. Dr. med. P. Keel, Basel; Prof. Dr. med. dent. S. Palla, Zürich; Verantwortliche Redakteurin: Dr. Renate Bonifer, IMK Institut für Medizin und Kommunikation AG, Basel

Markennamen können warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein entsprechender Hinweis fehlen sollte. Für die Angaben zu Dosierung und Verabreichung von Medikamenten wird keine Gewähr übernommen.

Herausgegeben in Zusammenarbeit mit der Schweizerischen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes. Herausg.: Dr. Christian Jäggi, IMK, Basel; Verlag: IMK Institut für Medizin und Kommunikation AG, Münsterberg 1, 4001 Basel, Tel. 061/271 3551; Fax 061/271 3338; E-mail: dolor@imk.ch; http://www.dolor.ch; Erscheinungsweise: vierteljährlich.

Folgende Firmen unterstützen dolor:



© IMK  
31. Dezember 2005, ISSN 1422-0628

# Das Serotoninsyndrom

Ulrich W. Buettner

Ein vermutlich häufiges und wegen mangelnder Kenntnisse der meisten Ärzte wahrscheinlich unterdiagnostiziertes Syndrom stellt das sogenannte Serotoninsyndrom dar. Es ist ein potentiell lebensbedrohliches Krankheitsbild, das in seinen leichten Ausprägungen regelhaft übersehen oder fehldiagnostiziert wird.

Die Ursache dieses Syndromes ist die exzessive Stimulation verschiedener postsynaptischer Serotoninrezeptoren.

Das Syndrom ist grundsätzlich medikamenteninduziert und beruht entweder auf direkter Pharmakawirkung [1] oder dem Effekt einer Interaktion verschiedener serotoninergener Medikamente, die häufig Cytochrom P450, speziell die Isoformen CYP2D6 und CYP3A4, hemmen [2].

## Fallbericht

Eine typische Krankengeschichte sieht folgendermassen aus:

*Eine 55-jährige Patientin wird in einem Zustand mit Fieber 38.5°C, Unruhe, Tremor und Bewusstseins-trübung auf der Notfallstation eingewiesen. Es ergibt sich eine breite Differentialdiagnose, auf die hier nicht näher eingegangen werden kann.*

*Die weiteren Untersuchungen und anamnestischen Angaben führen zur Diagnose eines Serotoninsyndroms.*

*Die Patientin nahm seit geraumer Zeit wegen einer somatoformen Schmerzstörung ein SSRI und hatte wegen ungenügender Schmerzbeherrschung am Vortag der Notfallzuweisung zusätzlich ein Opioid erhalten.*

## Pharmakologie

Die Kombination eines SSRI mit einem Opioid hat zu einer verstärkten Stimulation von Serotoninrezeptoren geführt und die Kaskade des Serotoninsyndromes angeworfen.

Die unmittelbare Sistierung der Therapie führte zu einer Unterbrechung der Kaskade und zum raschen Abklingen der Krankheitserscheinungen innerhalb von 24 Stunden. Eine Fortführung der Serotoninrezeptorstimulation hätte im vorliegenden Fall möglicherweise zum Vollbild der Erkrankung mit lebensbedrohlichen intensivmedizinisch zu behandelnden Symptomen geführt.

Die alleinige Gabe eines serotoninergen Medikamentes, eine Kombination derartiger Pharmaka oder die Steigerung eines Medikamentes kann zu diesem wenig wahrgenommenen Syndrom führen (siehe Tabelle). In der Regel werden folgende Symptome in unterschiedlicher Kombination gefunden, wobei sie durch massive Muskeltonuserhöhung gelegentlich überlagert und maskiert werden können:

- Unruhe
- Schwitzen
- Tremor
- Kloni
- Bewusstseinsstörungen
- Tonuserhöhungen
- Hyperthermie

## Literatur

1. Bertoli R, Tosi M, Vanini G, Caduff P, und Cerny A: Serotonin-Syndrom bei Mirtazapin-Monotherapie. Schweiz Med Forum (5):859-861, 2005
2. Boyer EW, and Shannon M: The serotonin syndrome. N Engl J Med;352:1112-1120, 2005

### Substanzen und Substanzwechselwirkungen, die mit einem Serotoninsyndrom assoziiert sein können

**SSRI:** Sertralin, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Citalopram

**Antidepressiva:** Trazodon, Buspiron, Clomipramin, Venlafaxin

**MAO-A-Hemmer:** Moclobemid

**Antikonvulsiva:** Valproat

**Analgetika:** Fentanyl, Tramadol

**Antiemetika:** Ondansetron, Granisetron, Metoclopramid

**Migränemedikamente:** Triptane

**Appetitzügler:** Sibutramin

**Antibiotika, Virostatika:** Linezolid, Ritonavir

**Weitere Medikamente:** Lithium

**Drogenmissbrauch:** Ecstasy (MDMA), LSD

### Wechselwirkungen mit Risiko eines schweren Serotoninsyndroms

Paroxetin und Buspiron

Linezolid und Citalopram

Moclobemid und SSRIs

Tramadol, Venlafaxin und Mirtazapin

Quelle: nach Boyer und Shannon[2]; die Tabelle erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

# Hyperalgesie durch Opioide

Alain Borgeat

## Fallbericht

*Eine 58-jährige Patientin, die seit 15 Jahren unter chronischen lumbalen Schmerzen leidet, erhält seit 5 Jahren ein Opioid (Morphin 300 mg/24 h).*

*Vor 6 Monaten erforderte eine steti-ge Verschlimmerung der Schmerzen den Einsatz eines Fentanylpflasters mit 25 µg/h. Dieser war einige Tage wirksam, dann musste die trans-dermale Fentanyl-dosis rasch auf 100 µg/h erhöht werden.*

*Die Entwicklung einer opioidinduzierten Hyperalgesie wurde vermutet.*

*Die Patientin wurde hospitalisiert und erhielt eine kontinuierliche In-fusion von Ketamin (0.5 mg/kg/h) mit allmählichem Ausschleichen des Morphins und des transdermalen Fentanyls.*

*Nach 10 Tagen ist eine gute Schmerzkontrolle mit 2 x 20 mg Ketamin p.o. und Morphin 150 mg/24 h erreicht. Das Fentanylpflaster konnte am 6. Tag der Behandlung weggelassen werden.*

## Pharmakologische Aspekte

Der analgetische Effekt der Opioide beruht auf einer Modulation der nozizeptiven Transmission. Neben den bereits seit längerem bekannten sekundären Effekten bei der Behandlung mit dieser Medikamentenklasse, rücken nun die Entwicklung von Toleranz und Opioidabhängigkeit zunehmend in das Interesse klinisch tätiger Forscher.

Die Erfahrung zeigt, dass eine langfristige Behandlung mit Opioiden zu einem erhöhten Dosisbedarf führt, um eine gleichbleibende analgetische Wirkung aufrecht zu erhalten. Traditionell wurde dieses Phänomen nur der Toleranzentwicklung zugeschrieben. Neuere Studien haben jedoch sowohl im Tierversuch als auch klinisch erwiesen, dass auch der plötzliche Entzug einer Opioidbehandlung Hyperalgesie zur Folge haben kann.

Paradoxerweise belegen experimentelle und klinische Evidenz also, dass die Anwendung von Opioiden eine Erhöhung der Sensibilität gegenüber Schmerzen (Hyperalgesie) induzieren kann. Diese opioidinduzierte Hyperalgesie zeigt sich pharmakologisch als eine rechtsseitige Abflachung der Dosis-Wirkungskurve.

Dieses Phänomen muss berücksichtigt werden, da sich hieraus bedeutende klinische Konsequenzen ergeben. Es geht nicht immer um eine Erhöhung der Opioiddosis, sondern im Gegenteil um eine Verringerung.

Die wichtigsten Punkte für die Therapie bei Hyperalgesie durch Opioide sind im folgenden aufgelistet:

## Aktivierung pronozizeptiver Systeme

Die Opioide aktivieren gleichzeitig, von der ersten Anwendung an, nicht nur inhibitorische nozizeptive Systeme, sondern auch die Nozizeption fördernde Bahnen (pronozizeptive Systeme).

Die Aktivierung der pronozizeptiven Systeme kann durch NDMA-Rezeptor-Antagonisten wie das Ketamin verhindert werden.

Die Aktivierung des pronozizeptiven NDMA-abhängigen Systems dauert länger als diejenige der antinozizeptiven Systeme. Sie zeigt sich in einer dosisabhängigen Hyperalgesie, die mehrere Tage andauern kann. Sie ist umso ausgeprägter, je kürzer die Halbwertszeit des Opioides ist.

## Konsequenzen für die Praxis

Die Schmerzsensibilisierung durch pronozizeptive Systeme könnte eine gewisse Rolle bei der Chronifizierung von Schmerzen spielen.

Die langfristige opioidinduzierte Hyperalgesie ist für die Toleranz gegenüber analgetischen Effekten von Opioiden verantwortlich.

Die Behandlung der opioidinduzierten Hyperalgesie erfordert die Verringerung der Opioiddosis und die Einführung eines analgetischen Medikaments einer anderen Substanzklasse.