



Frage des Monats November 2025

Verschiedene Opioide kombinieren?

Oft begegnet man dem Hinweis, dass eine Kombination zweier verschiedener Opioide keine ideale Basis für eine gute Schmerztherapie bildet. Hier stellen wir aktuell verfügbare Evidenz zur Opioid-Kombinationstherapie vor und beleuchten Aspekte, die bei einer solchen Therapie berücksichtigt werden sollten.

Verfügbare Evidenz zur Opioid-Kombinationstherapie

Das Kombinieren verschiedener Opioide zum Verstärken der analgetischen Wirkung ist nicht durch solide klinische Beweise gestützt und gilt deshalb als experimentell. Präklinische Studien an Tiermodellen haben gezeigt, dass bestimmte Opioidkombinationen synergistisch oder supraadditiv antinozizeptiv wirken können, möglicherweise durch Wechselwirkungen an bestimmten Subtypen von Opioidrezeptoren [Pasternak, 2012; Minervini, 2018]. Vom Wirkungsmechanismus her betrachtet, können Opioidkombinationen Unterschiede der beteiligten Wirkstoffe ausnutzen und so die Wahrscheinlichkeit verringern, dass sich Toleranz und opioidinduzierte Hyperalgesie entwickeln; diese Unterschiede betreffen das Aktivieren von Rezeptorsubtypen, Rezeptorbewegungen und die nachgeschaltete Signalübertragung [Zhang, 2025; Davis, 2012]. Es ist also pharmakologisch vorstellbar, dass sich durch Kombinieren unterschiedlicher pharmakodynamischer Profile ein entsprechender Nutzen ergeben könnte, beispielsweise durch die Kombination reiner μ -Opioid-Rezeptor-Agonisten (wie Morphin) mit Buprenorphin oder Levomethadon.

Allerdings ist die explizite Literatur zur Opioid-Kombinationstherapie sehr begrenzt. In einschlägigen Leitlinien wird die Kombinationstherapie nicht erwähnt bzw. nicht empfohlen (u. a. LONTS-Leitline 2020, CDC Guideline 2022, California Med. Board Guideline 2023, Irish Guideline 2022, NHS Palliative Guideline 2022).

Die Kombination von Levomethadon (Wirkungsmechanismus: v. a. μ -Rezeptor-Agonist, Blockade der NMDA-Rezeptoren, pot. serotonerge Effekte) mit Morphin zeigte in Untersuchungen synergistische Effekte. Hintergrund ist hier, dass sich auch die „reinen“ μ -Rezeptor-Agonisten in ihren pharmakologischen Profilen leicht voneinander unterscheiden und bspw. unterschiedliche Aktivität an den μ -Rezeptor-Subtypen zeigen [Pasternak, 2012].

In einer kleinen Cross-Over-Studie erhielten Pat. mit Schmerzen entweder retardiertes Morphin oder retardiertes Oxycodon + bei Bedarf Morphin (schnell-freisetzend). Pat. der Oxycodon+Morphin-Gruppe benötigten signifikant weniger Morphin-Bedarfsmedikation und litten seltener an Übelkeit [Lauretti et al., 2003]. Bei einem Pat. hatte sich ein „Semi-Switch“ von einer Monotherapie mit einem einzelnen Opioid hin zu einer Kombination aus diesem Opioid in reduzierter Dosis + einem zweiten Wirkstoff als vorteilhaft erwiesen [Mercadante et al., 2004].

Kombinationstherapie in der Praxis – was ist zu berücksichtigen?

Das Risiko additiver Nebenwirkungen, die Komplexität der Verschreibung und das unklare langfristige Sicherheitsprofil müssen gegen den potenziellen Nutzen abgewogen werden. Eine Kombinationstherapie

Direktorin der Klinik: Prof. Dr. med. Claudia Bausewein PhD MSc

Leitung Kompetenzzentrum Palliativpharmazie: PD Dr. rer. biol. hum. Constanze Rémi MSc

Vorstand: Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Markus Lerch (Vorsitz), Kaufmännischer Direktor: Markus Zendler,

Pflegedirektorin: Carolin Werner, Vertreter der Medizinischen Fakultät: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann (Dekan),

Institutionskennzeichen: 260 914 050, Umsatzsteuer-Identifikationsnummer gemäß §27a Umsatzsteuergesetz: DE813536017

kann schnell unübersichtlich werden – sowohl für Patient:innen als auch für die an der Versorgung beteiligten Personen. Eine transparente, gute Dokumentation ist essentiell.

Ein möglicher Grund für eine Opioid-Kombinationstherapie ist die Verfügbarkeit von Fertigarzneimitteln. So ist z. B. die Gabe von Morphin-Tropfen zu einem Fentanyl-Pflaster denkbar, wenn die sehr schnell anflutenden transmukosalen Fentanylpräparate als Bedarfsmedikation nicht geeignet erscheinen. Morphin-Tropfen bieten sich auch als Bedarfsmedikation bei einer niedrig-dosierten Hydromorphone-Retard-Therapie an, wenn das Herstellen der Hydromorphone-Tropfen in einer Apotheke nicht umsetzbar ist.

Die Kombination verschiedener Substanzen inkl. Opioidantagonisten ist noch deutlich zu experimentell, um sie routinemäßig empfehlen zu können. Gerade bei komplexen Schmerzen können womöglich extrem niedrige Dosen von Opioidantagonisten (wie Naloxon oder Naltrexon), die zusammen mit Opioidagonisten (wie Morphin) verabreicht werden, die analgetische Wirkung verstärken und dadurch das Risiko verringern, dass sich eine Opioidtoleranz entwickelt [Taylor, 2013; Mao, 2025]. Um optimale Dosierungsstrategien zu ermitteln und einen breiteren klinischen Nutzen abzusichern, sind allerdings weitere Untersuchungen notwendig.

Zusammenfassung

Die Evidenz für den Einsatz einer kombinierten Opioidtherapie ist begrenzt und zeigt keine eindeutige Überlegenheit gegenüber einer Monotherapie hinsichtlich ihrer analgetischen Wirksamkeit oder Sicherheit. In der klinischen Praxis kann eine Opioid-Kombinationstherapie in Einzelfällen denkbar und sinnvoll sein, insbesondere aus Praktikabilitätsgründen.

Literatur

1. Minervini V, Lu HY, Padarti J, Osteicoechea DC, France CP. Interactions between kappa and mu opioid receptor agonists: effects of the ratio of drugs in mixtures. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018 Aug;235(8):2245-2256.
2. Pasternak GW. Preclinical pharmacology and opioid combinations. *Pain Med*. 2012;13 Suppl 1(s1):S4-11.
3. Zhang Y, Tan W, Song X, Geng QB, Yuan P, Chen G, Zhao L. Improving opioid analgesia: Modulation of the mu-opioid receptor phosphorylation state via combination therapy. *Eur J Med Chem*. 2025 Dec 15;300:118138.
4. Davis MP. Evidence from basic research for opioid combinations. *Expert Opin Drug Discov*. 2012 Feb;7(2):165-78.
5. Lauretti G.R., Oliveira G.M., Pereira N.L. Comparison of sustained-release morphine with sustained-release oxycodone in advanced cancer patients. *Br. J. Cancer* 2003; 89: 2027–2030.
6. Mercadante S, Villari P, Ferrera P, Casuccio A. Addition of a second opioid may improve opioid response in cancer pain: preliminary data. *Support Care Cancer* 2004; 12:762-766.
7. Taylor R Jr, Pergolizzi JV Jr, Porreca F, Raffa RB. Opioid antagonists for pain. *Expert Opin Investig Drugs*. 2013 Apr;22(4):517-25.
8. Mao B, Wang X, Zhang X, Chen M. Opioids With or Without Low-Dose Naloxone During the Perioperative Period: A Systematic Review With Meta-Analysis. *Pain Res Manag*. 2025 Feb 23;2025:8380502.