

Pain treatment in cancer patients – an update

C. Hennig · T. Koch · R. Sabatowski



Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
und Intensivtherapie, Universitätsklinikum
„Carl Gustav Carus“ Dresden
(Direktorin: Prof. Dr. T. Koch)



PIN-Nr. 140611

Schlüsselwörter

Tumorschmerz – Therapie –
Durchbruchschmerz –
Opioide – Palliativmedizin

Keywords

Cancer Pain – Treatment –
Breakthrough Pain –
Opioids – Palliative Care

Zusammenfassung

Schmerzen zählen zu den häufigsten Symptomen bei Patienten mit Tumor-erkrankungen. Intensität und Ausprägung sind abhängig von Tumorätiologie, -lokalisation, -stadium und dem Ausmaß der Metastasierung. Pathophysiologisch werden Nozizeptorschmerzen von neuropathischen und deren Mischform, dem sog. „Mixed pain“ unterschieden. Neben chronischen Schmerzen leidet ein Teil der Patienten an sog. Durchbruchschmerzen. Um Schmerzen bei Tumorpatienten adäquat behandeln zu können, bedarf es neben einer gründlichen Anamnese und Untersuchung der genauen Kenntnis der vorliegenden Schmerzform(en) sowie medikamentöser und nicht-medikamentöser Behandlungsstrategien. Hierzu gehören neben der Gabe von Analgetika nach festen Zeitschemata die richtige Dosierung, eine individuelle und dem Krankheitsverlauf angepasste Dosistitration sowie die Gabe von sog. Coanalgetika. Zusätzlich zur Basistherapie muss eine ausreichende Bedarfsmedikation für evtl. auftretende Durchbruchschmerzen verschrieben werden. Des Weiteren gibt es eine Reihe anderer krankheitsbedingter Symptome und Nebenwirkungen der medikamentösen Dauertherapie, die zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität von Tumorpatienten führen können. Daher darf die Erfassung und Therapie von krankheitsbedingten Symptomen und Nebenwirkungen bei Tumorpatienten nicht vernachlässigt werden.

Tumorschmerztherapie – ein Update

Summary

Pain is one of the most common symptoms in cancer patients. Its intensity and character correlate with the aetiology, site and stage of the cancer, as well as the extent of metastases. Pathophysiologically, nociceptive, neuropathic and mixed (nociceptive and neuropathic) pain syndromes can be differentiated. In addition to chronic pain, some patients also suffer from cancer-related breakthrough pain. To ensure adequate pain control in such patients, a detailed medical history and a meticulous physical examination, together with a broad knowledge of the pain syndromes presenting, and also multidisciplinary pain management strategies, are essential. In addition to analgesics administered in accordance with a rigid time schedule, proper dosing, individual dose titration and the prescription of co-analgesics are important. In addition to the basic therapy, adequate medication must also be available to the patient for the treatment of possible breakthrough pain. Furthermore, since the quality of life of cancer pain patients may be compromised by other cancer- and/or treatment-related symptoms such as constipation, fatigue, vomiting, etc. a comprehensive therapeutic approach is needed.

Epidemiologie des Tumorschmerzes

Die medikamentöse Schmerztherapie führt bei 80-90 % der Betroffenen zu einer deutlichen Schmerzlinderung [34].

Trotzdem bleibt bislang ein großer Teil der Tumorschmerzpatienten deutschland- und europaweit analgetisch unterversorgt. So berichteten in einer kürzlich veröffentlichten europaweiten Studie zur Erfassung von Tumorschmerzen 56 % von 5.084 befragten Patienten, unter mittelstarken bis starken Schmerzen – numerische Rangskala (NRS) ≥ 5 – zu leiden, obwohl 77 % der Patienten mit mittelstarken bis starken Schmerzen regelmäßig Analgetika einnahmen. 41 % erhielten hochpotente Opioide, zum Teil in Kombination mit anderen Analgetika. 69 % der Patienten berichteten über eine schmerzbedingte Einschränkung im Alltag; 63 % klagten über Durchbruchschmerzen [5].

Nach einer Angabe des Robert Koch-Instituts lebten im Jahr 2010 in Deutschland ca. 1,45 Millionen Patienten mit einer Krebserkrankung [43]. Häufigstes Symptom bei Krebspatienten ist mit 82 % der Schmerz [32]. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bestehen bereits bei 30-40 % der Patienten Schmerzen mittlerer bis schwerer Intensität [8]. 50-70 % der Tumorpatienten leiden während einer tumorspezifischen Behandlung (z.B. Chemotherapie oder Radiatio) an Schmerzen. Bis zu 95 % der Patienten mit fortgeschrittenen malignen Erkrankungen haben Dauerschmerzen [39].

Definition und Pathophysiologie von Tumorschmerzen

Chronische Tumorschmerzen

Der Pathomechanismus von Tumorschmerzen ist nicht immer eindeutig zu klären. Grundsätzlich werden nozizeptive und neuropathische Schmerzen unterschieden.

Nozizeptive Schmerzen entstehen durch direkte Effekte des Tumors auf das umliegende Gewebe.

Tumorzellen setzen Prostaglandine, Bradykinin, Substanz P, Histamin und Wachstumsfaktoren frei, die zur Einwanderung von inflammatorischen Zellen und durch Aktivierung der Nozizeptoren zum sog.

Nozizeptorschmerz führen [39,49]. Ebenso lösen Metastasen durch Freisetzung der o.g. Mediatoren und Dehnung des Periosts Schmerzen aus [14]. Eine erhöhte Aktivität von Osteoklasten mit lokaler Azidose kann zusätzlich säureempfindliche Nozizeptoren aktivieren. Die nozizeptiven Schmerzen werden in somatisch-nozizeptive (tief; von Muskeln, Knochen oder Gelenken ausgehende) und viszeral-nozizeptive (oberflächlich; von Haut, Schleimhaut oder Eingeweiden ausgehende) Schmerzen differenziert.

Neuropathische Schmerzen entstehen durch rasches Tumorwachstum sowohl aufgrund einer direkten Kompression als auch durch Minderperfusion oder durch direkte Proteolyse zur Nervenschädigung [7,25].

Ursächlich für neuropathische Schmerzen ist somit eine Läsion des somatosensorischen Systems. Sie können von dauerhaftem brennendem, mit Dys- und Parästhesien einhergehendem oder einschneidend-stechendem Charakter sein [30].

Neben rein nozizeptiven und neuropathischen Schmerzen treten bei 25 % der Patienten beide Schmerzformen in einer Mischform auf – „mixed pain“ [18].

Zusätzlich zu tumorbedingten Schmerzen, unter denen ca. 60-90 % der Tumorpatienten leiden, entwickeln 10-15 % therapiebedingte Schmerzen (z.B. Chemotherapie, Radiotherapie, Operation). Bei 5-20 % der Patienten entstehen im Laufe der Erkrankung weitere Schmerzen aufgrund von Folgezuständen der malignen Grunderkrankung wie Dekubitalulzera bei Bettlägerigkeit oder Muskelschmerzen durch Immobilität, welche als tumorassoziierte Schmerzen bezeichnet werden. Des Weiteren leiden 3-10 % der Patienten unter tumorunabhängigen Schmerzen aufgrund einer weiteren, vom Tumor unabhängigen Erkrankung, z.B. Migräne [4].

Durchbruchschmerzen

Neben konstant vorhandenen sog. chronischen Schmerzen kommt es je nach Krebsart und Metastasierungsmuster bei 19-95 % der Patienten zusätzlich zu einer transienten Exazerbation von Schmerzen, den sog. Durchbruchschmerzen [17,45].

Dabei kommt es trotz stabiler Analgesie und entsprechend stabilem Schmerzniveau zu einer temporären Steigerung der Schmerzintensität auf sehr starke bis stärkste vorstellbare Schmerzen. Die maximale Schmerzintensität wird dabei innerhalb von 3-25 min erreicht. Die Dauer einer solchen Episode beträgt durchschnittlich 15-30 min, kann aber auch mehrere Stunden anhalten; die Frequenz liegt bei 4-7 Ereignissen pro Tag [30,46]. Neben bewegungsabhängigen Durchbruchschmerzen, die entweder willentlich (z.B. durch Gehen), unabsichtlich (z.B. durch Husten) oder durch Interventionen (z.B. Wundtoilette) ausgelöst werden, können sie auch spontan auftreten [11].

End-of-dose-failure

Bei Schmerzen, die im Rahmen des sog. „End-of-dose-failure“ auftreten, handelt es sich nicht um eine Unterform der Durchbruchschmerzen. Diese Schmerzform korreliert vielmehr direkt mit der Wirkdauer der Analgetika; am Ende der normalen Wirkdauer des Analgetikums treten verstärkt Schmerzen auf. Das Phänomen ist z.B. bei ca. 20 % der mit transdermale Fentanyl behandelten Patienten zu beobachten. Durch entsprechende Anpassung der Applikationszeiten (z.B. 2-tägiger Wechsel des transdermalen Fentanyls) kann diesem Problem begegnet werden.

Der Begriff „total pain“

Obwohl organische Ursachen bei Schmerzzuständen häufig im Vordergrund stehen, sind Schmerzen primär subjektive Erfahrungen im Verhaltens- und Erlebensbereich des Menschen.

Tumorerkrankungen beeinflussen sowohl die physische als auch die psychische Verfassung der Patienten. Bereits 1967 führte Dame Cicely Saunders in diesem Zusammenhang den Begriff „total pain“ ein, der die Interrelationalität physischer, psychischer, sozialer und religiös-spirituelle Komponenten von Schmerzen bezeichnet. Neben der rein biologischen Schmerzursache ist es notwendig, den Patienten auch in seinem psychosozialen Kontext zu erfassen, um eine dauerhafte Linderung seines Leids zu erreichen.

Diagnosestellung

Den Tumorschmerz als solchen gibt es nicht. Vielmehr handelt es sich bei Schmerzzuständen von Tumorpatienten um einen umfassenden Symptomkomplex.

Die exakte Schmerzanamnese ist die Voraussetzung für eine sichere Einschätzung der Schmerzen durch den Arzt. Dabei sollten folgende Fragen bei der Erfassung der Schmerzsymptomatik geklärt werden [12]:

- Wo sind die Schmerzen? (Lokalisation und Ausstrahlung)
- Wie stark sind die Schmerzen? (Intensität)
- Wie fühlen sie sich an? (Qualität)
- Wann treten sie auf? (zeitlicher Verlauf, dauernd oder episodisch)
- Wodurch können sie beeinflusst werden? (modulierende Faktoren, die eine Abnahme oder Zunahme der Schmerzen bewirken)
- Warum treten sie auf? (Kausalzusammenhänge)
- Gibt es Begleitbeschwerden? (z.B. Übelkeit, Obstipation, Unruhe, Abgeschlagenheit).

Alle Fragen sind sowohl auf den Dauerschmerz als auch auf den Durchbruchschmerz anzuwenden. In der Literatur mehren sich die Hinweise, dass bei gleicher Schmerzsymptomatik unterschiedliche pathophysiologische Muster dahinter stehen können, so dass bei „gleicher“ Schmerzsymptomatik durchaus individuell unterschiedliche schmerztherapeutische Konzepte zum Erfolg führen können [33].

Zur Schmerzmessung haben sich im klinischen Alltag numerische Rangskalen (NRS) und verbale Ratingskalen (VRS) be-

währt. Die numerische Rangskala reicht von 0 (= kein Schmerz) bis 10 (= stärkster vorstellbarer Schmerz). Die Erfassung der Einnahme der Medikation mit Zeitpunkt, Dosis und Applikationsform mit Hilfe eines Schmerztagebuches kann zeitliche Zusammenhänge zwischen dem Auftreten der Schmerzepisode und der Einnahme der Medikamente sowie dem Eintreten der Wirkung verdeutlichen. Als ergänzende Instrumente können u.a. der painDETECT-Fragebogen (Patientenfragebogen zum Screening neuropathischer Schmerzen), der Brief Pain Inventory (BPI; Erfassung schmerzbedingter Beeinträchtigung der Lebensqualität und der Alltagsfunktionalität) [8,9,31] sowie das Beck-Depressions-Inventar (BDI) zur Evaluation psychischer Symptome wie Depression eingesetzt werden [3]. All diese Instrumente können jedoch die ausführliche Anamnese und gründliche körperliche Untersuchung nicht ersetzen, die für eine exakte Diagnosestellung und zur Schaffung einer stabilen Arzt-Patienten-Beziehung unabdingbar sind.

Kausale Therapiestrategien

Vor Beginn einer medikamentösen Schmerztherapie soll geprüft werden, ob mittels kausaler Therapiestrategien eine Linderung der Schmerzen zu erreichen ist.

So kann durch eine gezielte Bestrahlung, eine Chemotherapie oder durch chirurgische Maßnahmen eine Tumorreduktion herbeigeführt werden, welche sich schmerzlindernd auswirken kann. Des Weiteren ist z.B. mit Hilfe von Radionuklidien bei osteoblastischen Knochenmetastasen eine Schmerzreduktion von bis zu 80 % über einen Zeitraum von bis zu 35 Wochen zu erreichen [15].

Medikamentöse Therapiestrategien

Grundlagen

Zu Beginn einer jeden Schmerztherapie ist es essentiell, gemeinsam mit dem Patienten realistische Therapieziele zu formulieren.

Hier gilt es vor allem, mit dem Patienten auch über Therapiebegrenzungen aufgrund von Nebenwirkungen zu reden und die sich daraus ableitenden Behandlungsstrategien zu diskutieren.

Um eine optimale analgetische Wirkung zu erreichen, ist es neben der Wahl der richtigen Substanzen wichtig, die Compliance des Patienten in Bezug auf die Medikamenteneinnahme zu gewährleisten – der Patient ist daher vor der Verschreibung von Substanzen ausreichend über Wirkungen und Nebenwirkungen aufzuklären. Neben der Aufklärung über organspezifische Nebenwirkungen (z.B. gastrointestinale Nebenwirkungen von nicht-steroidalen Antiphlogistika) und ihrer Prävention soll der Fokus vor allem auf die Lebensqualität-beeinträchtigenden Nebenwirkungen gelegt werden. Auch Ängste des Patienten vor diesen Substanzen sollen

wahrgenommen und ausführlich mit ihm erörtert werden.

Das vom Arzt empfohlene medikamentöse Behandlungsschema soll so einfach wie möglich umsetzbar sein. Die Basisanalgesie soll nach einem festen Zeitschema erfolgen, um Unter- und Überdosierungen zu vermeiden und eine möglichst kontinuierliche Schmerzlinderung zu erreichen. Die Intervalle zwischen den einzelnen Medikamentengaben sollen so gewählt sein, dass der schmerzstillende Effekt der vorangegangenen Applikation noch nicht erloschen ist.

Daher sind zur Behandlung von chronischen Schmerzen bei Tumorpatienten retardierte oder kontinuierliche Applikationsformen vorteilhaft, zudem der Patient hier nicht durch zu hohe Einnahmefrequenzen der Medikation zusätzlich belastet wird. Die zum Erreichen einer suffizienten Basisanalgesie benötigte Dosis soll für jeden Patienten mittels Titration bestimmt werden.

Bezüglich der Applikation lassen sich invasive und nicht-invasive Methoden unterscheiden. Die nicht-invasive ist der invasiven vorzuziehen, da sie die höchste Autonomie des Patienten gewährleistet. Vorzugsweise sollen orale-retardiert oder transdermal zugeführte Substanzen zum Einsatz kommen. Invasive Applikationsformen (intravenös, subkutan, rückenmarknah) bleiben regelmäßig speziellen Behandlungssituationen vorbehalten. Die intramuskuläre Analgetika-Applikation ist im Bereich der Schmerztherapie obsolet geworden.

Wahl des Analgetikums

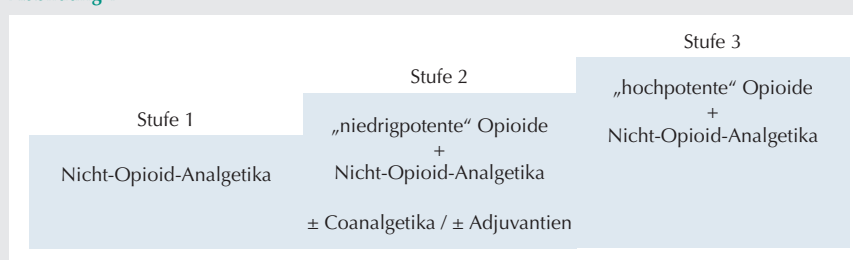
Laut Empfehlung der WHO (World Health Organisation; Weltgesundheitsorganisation) richtet sich die Wahl der Substanzklasse, mit der die Schmerzen behandelt werden sollen, nach der Schmerzstärke (Abb. 1).

Leichte Schmerzen werden mit Substanzen aus der Stufe 1, mittelstarke Schmerzen mit Substanzen aus der Stufe 2 und starke sowie stärkste Schmerzen mit Substanzen aus der Stufe 3 therapiert [42]. Bei einem Fortschreiten der Erkrankung mit entsprechendem Analgetikamehrbedarf sollen auch immer wieder alternative palliative Optionen erwogen werden. So ist in Einzelfällen auch eine invasive Schmerztherapie (z.B. Coeliacus-Neurolyse) zu diskutieren.

Bei bereits initial hohem Schmerzniveau oder rasch progredienter Schmerzintensität ist es möglich – und oft nötig – schon zu Therapiebeginn sog. hochpotente Opioide einzusetzen.

Das Stufenschema ist daher nur als Orientierungshilfe zu betrachten und die Dosis regelmäßig zu überprüfen und anzupassen. Des Weiteren wird die Wahl des Analgetikums durch die Pathophysiologie des Schmerzes bestimmt. So sollen neuropathische Schmerzen primär mit sog. Coanalgetika behandelt werden – Opioide sind hier nur Mittel der zweiten Wahl, und Nicht-Opioide sind nicht indiziert. Generell soll der Arzt sich auf wenige Medikamente beschränken, um deren

Abbildung 1



WHO-Stufenschema zur Tumorschmerztherapie.

Wirkspektrum voll ausnutzen zu können und Nebenwirkungen rechtzeitig zu erkennen.

Nicht-Opioide

Allgemeines

Zu den im WHO-Stufenschema der Stufe 1 zugeordneten Nicht-Opioide-Analgetika zählen nsNSAID (non-selective non steroidal antiinflammatory drug), Coxibe, Metamizol, Paracetamol und Flupirtin. Sie sind sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit Opioiden ein wertvoller Baustein in der systemischen Schmerztherapie.

nsNSAID und Coxibe

In der Therapie von chronischen Schmerzen bei Tumorpatienten werden nsNSAID und Coxibe hauptsächlich zur Behandlung von Knochenschmerzen verwendet. Sie sind oral und intravenös applizierbar und können sowohl als Basismedikation zur Therapie von Dauerschmerzen als auch bedarfsweise zur Therapie von Durchbruchschmerzen verwendet werden [41]. Die Wahl der Substanz wird dabei nicht nur durch das Wirkungsspektrum, sondern auch durch das Nebenwirkungsprofil bestimmt. Hauptnebenwirkungen sind gastrointestinale, kardiovaskuläre und renale Effekte.

- Ohne zusätzlichen medikamentösen Magenschutz treten gastrointestinale Komplikationen beim Gebrauch von Coxiben signifikant seltener auf als bei nsNSAID. Die niedrigste Komplikationsrate auch bei Hochrisikopatienten wird unter Therapie mit einer Kombination aus Coxiben (z.B. Celecoxib) und Protonenpumpeninhibitoren (PPI) erreicht [23].
- Die Datenlage bezüglich kardiovaskulärer Komplikationen bei nsNSAID und Coxiben bezieht sich nahezu ausschließlich auf die Langzeitanwendung dieser Substanzen und besitzt daher für die kurzzeitige Anwendung nur geringe Aussagekraft. Im Vergleich der beiden Substanzgruppen ist die Inzidenz von kardiovaskulären Komplikationen vergleichbar. Trotz noch widersprüchlicher Datenlage mehrten sich jedoch die Hinweise, dass es innerhalb der Sub-

stanzgruppen große Unterschiede geben könnte, wobei das Risiko kardiovaskulärer Komplikationen unter der Therapie mit Naproxen am geringsten zu sein scheint [1].

- Cyclooxygenase-2 (COX-2) wird unter anderem in der Niere exprimiert und nimmt bei der Regulation des renalen Blutflusses, der Freisetzung von Renin und bei der Regulation der Natriumausscheidung einen zentralen Stellenwert ein. Alle COX-Hemmer – unselektive wie selektive – können daher zu einer akuten Verschlechterung der Nierenfunktion mit konsekutiver Natriumretention, Ödembildung und Hypertonie bis hin zum akuten Nierenversagen führen [22].

Bei gleichzeitig erhöhtem kardiovaskulärem und gastrointestinalem Risikoprofil soll von einer Therapie mit nsNSAID oder Coxiben möglichst Abstand genommen und eine alternative Medikation verordnet werden. Für Patienten mit mittlerem bis niedrigem gastrointestinalem, aber gleichzeitig hohem kardiovaskulärem Risiko gilt die Medikation mit Naproxen in Kombination mit einem PPI als unbedenklich und wird empfohlen [23]. Bei Patienten mit deutlich eingeschränkter Nierenfunktion oder Volumenmangel ist die Indikation zur Verabreichung von COX-Hemmern streng zu stellen.

Metamizol

Metamizol ist in Deutschland – trotz des potentiellen Risikos der Agranulozytose – wegen seiner hohen analgetischen Potenz und guten Verträglichkeit eines der wichtigsten Nicht-Opioide in der Tumorschmerztherapie. Der Wirkmechanismus von Metamizol ist nicht vollständig geklärt: es wird eine zentrale Prostaglandinhemmung diskutiert [21]. Seine Hauptindikation ist der viszerale Nozizeptorschmerz. Neben den oralen Applikationsformen (Tabletten, Tropfen) ist auch eine intravenöse Verabreichung möglich, so dass es sowohl in der Dauertherapie als auch in der Bedarfsmedika-

tion Verwendung findet. In Ermangelung einer retardierten Form ist das Applikationsintervall mit ca. 4 h relativ kurz.

Paracetamol

Paracetamol ist ein mäßig potentes Analgetikum. Neben der oralen ist auch die rektale und intravenöse Applikation möglich. Die Wirkung erfolgt über verschiedene Rezeptorsysteme sowie die Cyclooxygenase (COX)-2 [44]. Sowohl mit Paracetamol allein als auch in Kombination mit Opioiden bzw. nsNSAID können Tumorschmerzen behandelt werden. In Kombination mit meist oral oder rektal appliziertem Paracetamol sinkt der Opioid-Bedarf um 20-30 %. [35]; eine Verminderung Opioid-induzierter Nebenwirkungen konnte jedoch nicht nachgewiesen werden [16,36]. Ob die Kombination von Paracetamol und nsNSAID einer nsNSAID-Monotherapie überlegen ist, konnte bislang nicht eindeutig geklärt werden [20]. Paracetamol hat jedoch deutlich weniger Nebenwirkungen als nsNSAID und kann auch dann Verwendung finden, wenn diese kontraindiziert sind (z.B. bei Patienten mit Ulcus ventriculi in der Anamnese). Es soll allerdings nicht verwendet werden, wenn sich in der Anamnese Hinweise auf eine aktive Lebererkrankung, starken Alkoholkonsum oder Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel finden. Wegen der relativ geringen therapeutischen Breite soll eine Tageshöchstdosis von 60 mg/kg/d nicht überschritten werden [44].

Insgesamt ist Paracetamol wegen seiner im Vergleich zu anderen Substanzen deutlich geringeren analgetischen Potenz sowie der potentiellen Hepatotoxizität in der Tumorschmerztherapie nur ein Ausweichpräparat.

Flupirtin

Bei Flupirtin handelt es sich um einen selektiven neuronalen Kalium-Kanal-Öffner mit funktionell antagonistischer Wirkung am N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor; zusätzlich verfügt es über eine agonistische Wirkung am gamma-aminobutyric acid (GABA)-Rezeptor. Ne-

ben seiner analgetischen Wirkung wird darüber hinaus auch ein muskelrelaxierender Effekt postuliert, der in der Tumorschmerztherapie bei der Behandlung chronischer Schmerzen in Bereich des Bewegungsapparats vorteilhaft sein könnte. Die Wirkdauer beträgt 6-8 h bzw. 24 h in retardierter Form. Laut einer Recherche der UAW-Datenbank der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (UAW = unerwünschte Arzneimittelwirkungen) scheint die Inzidenz von Flupirtin-induzierten Leberschäden bislang unterschätzt worden zu sein. Daher soll neben einer regelmäßigen Kontrolle der hepatischen Laborparameter bei längerer Anwendung eine Tageshöchst-dosis von 600 mg (oral) bzw. 900 mg (rektal) nicht überschritten werden. Bei vorbestehenden Lebererkrankungen oder Alkoholabusus ist die Substanz kontraindiziert [2]. Randomisierte Studien zur Therapie von Tumorschmerzen mit der Substanz liegen bislang nicht vor.

Opiode

Allgemeine Pharmakologie

Zur Therapie von Schmerzen bei Tumorpatienten steht eine Reihe von Opioiden in unterschiedlichen Applikationsformen zur Auswahl.

Bei der Wahl des Opioids sollen neben dem individuellen Haupt- und Nebenwirkungsprofil auch die Komorbiditäten des Patienten und – insbesondere bei Durchbruchschmerzen – die Anschlagzeit und Wirkdauer der Substanz berücksichtigt werden.

Im Vergleich zu den Nicht-Opioid-Analgetika sind Opiode wegen ihrer geringeren Organtoxizität in der Dauertherapie deutlich besser verträglich. Allerdings gibt es in der Literatur Hinweise, dass Tumorzellproliferation und Tumorangiogenese durch die Applikation von μ -Rezeptoragonisten gefördert werden könnten; ein Effekt, der sich in vitro durch die Applikation von Methylaltnrexon deutlich abmildern lässt [47]. Des Weiteren wurde eine Opioid-induzierte, μ -Rezeptor-vermittelte Immunsuppres-

sion durch inhibitorische Effekte auf nahezu alle immunkompetenten Zelltypen nachgewiesen [6]. Obwohl große randomisierte Studien fehlen gibt es Hinweise, dass bei immunsupprimierten Patienten die Applikation von Buprenorphin oder Oxycodon aufgrund einer geringeren Einschränkung der Immunkompetenz vorteilhaft sein könnte [6].

Die meisten Opioid-bedingten Nebenwirkungen unterliegen einer Toleranzentwicklung und sind daher nur in der Einstellungsphase von Bedeutung. Eine Ausnahme bildet die Opioid-induzierte Obstipation, die nur einer geringen Toleranzentwicklung unterliegt und in der Dauertherapie mit Opioiden bei einer Prävalenz von 80-100 % zur bedeutsamsten Nebenwirkung wird.

Eine prophylaktische Gabe von Laxantien ist daher unabdingbar, sofern keine Kombinationstherapie mit oralem Naloxon erfolgt.

Mit 20-60 % sind Übelkeit und Erbrechen die zweithäufigste Nebenwirkung von Opioiden. Da Opioid-induzierte Übelkeit und Erbrechen normalerweise einer Toleranzentwicklung unterliegen, ist eine antiemetische Therapie meist nur in den ersten Wochen notwendig und soll aufgrund des nicht unerheblichen Nebenwirkungsprofils im weiteren Verlauf einer Dauertherapie regelmäßig auf ihre Indikation überprüft und ggf. beendet werden.

Weitere typische Nebenwirkungen der Opiode betreffen das zentrale Nervensystem. Dazu zählt vor allem Müdigkeit, während Verwirrtheit, Halluzinationen und Myoklonien äußerst selten sind. Eine Atemdepression ist bei fachgerechter Opioid-Therapie nicht zu erwarten. Leider sind die Fehleinschätzungen des zentralen Nebenwirkungspotentials der Opiode immer noch eine Hauptursache für suboptimale Therapie und mangelnde Akzeptanz und Compliance des Patienten. Gerade die Einschränkung der Atemfunktion bis hin zur Atemdepression wird seitens der Ärzte als Komplikation der Opioid-Therapie befürchtet [29].

Schmerzen sind der „physiologische Antagonist“ einer durch Opiode verursachten zentralen Atemdepression.

Opioid-Rotation

Bei unbeherrschbaren Nebenwirkungen bzw. insuffizienter Analgesie kann eine Opioid-Rotation vorteilhaft sein. Mit dem Wechsel auf ein anderes Opioid soll bei gleicher oder optimierter Schmerzreduktion eine Abnahme der Nebenwirkungen erzielt werden [13].

Mit Hilfe einer Äquipotenz-tabelle (Tab. 1) kann die Dosis des neuen Opioids errechnet werden – wobei es sich hier nur um Näherungswerte handeln kann. Wegen der individuell unterschiedlichen Pharmakodynamik und -kinetik wird empfohlen, im Vergleich zur errechneten zunächst mit einer um 30-50 % reduzierten Opioid-Dosis zu beginnen. Bei einer Rotation wegen unzureichender Analgesie ist eher mit einer um 30 % reduzierten Dosis zu beginnen, während bei einer Rotation aufgrund von Nebenwirkungen eher eine Reduktion um 50 % zu erwägen ist. Ein Beispiel zur Opioid-Rotation findet sich in Abbildung 2.

Tabelle 1

Äquipotenz-tabelle zur Berechnung des oralen Morphinäquivalents.

Opioid	Analgetisches Morphinäquivalent
Morphin	1
Buprenorphin	50-60
Hydromorphon	5-7,5
Oxycodon	2
Fentanyl	100
Levomethadon	Individuelle Dosistitration erforderlich

Stufe-2-Opiode

In Deutschland sind Tilidin/Naloxon und Tramadol als „niedrigpotente“ Opiode verfügbar. Bei beiden Substanzen han-

delt es sich um Agonisten am μ -Rezeptor. Im Gegensatz zu Tilidin führt Tramadol zusätzlich zu einer Wiederaufnahmehemmung von Serotonin und Noradrenalin, was bei der Behandlung von neuropathischen Schmerzen oder „mixed pain“ vorteilhaft sein könnte. Allerdings muss bei ca. 10 % der „kaukasischen“ Bevölkerung wegen eines genetischen Polymorphismus mit herabgesetzter Aktivität des Cytochrom P450-Enzyms (CYP) 2D6 mit einem verminderten Ansprechen auf Tramadol gerechnet werden [38]. Aufgrund seiner Interaktion mit dem noradrenergen und serotoninen System kann Tramadol in Kombination mit anderen Psychopharmaka ein serotonerges Syndrom induzieren. Außerdem ist in Kombination mit Medikamenten, die zu einer Senkung der Krampfschwelle führen, eine erhöhte Inzidenz

an Krampfanfällen beobachtet worden. Tilidin/Naloxon und Tramadol stehen in retardierten und unretardierten Formen zur Verfügung. Eine Tageshöchstdosis von 600 mg soll nicht überschritten werden.

Codein wird aufgrund seiner guten antitussiven Wirkung allenfalls noch zur Behandlung von respiratorischen Problemen eingesetzt.

Stufe-3-Opiode

Allgemeines

Zur Therapie von Schmerzen bei Tumorkranken stehen an „hochpotenten“ Opioiden für die orale Applikation Morphin, Hydromorphon, Oxycodon, Tapentadol und Levomethadon, für die transdermale Applikation Buprenorphin und Fentanyl zur Verfügung.

Als Goldstandard wird sowohl von der WHO als auch von der European Association for Palliative Care [19] Morphin genannt, da es aufgrund seiner Pharmakokinetik eine individuell angepasste Dosierung und gute Steuerbarkeit gewährleistet, in den meisten Ländern der Welt verfügbar ist und umfangreichste Erfahrungen in der Therapie von Tumorschmerzen existieren.

Wegen des synergistischen Effekts wird die Kombination mit einem Nicht-Opioid empfohlen, während die Kombination mit einem Opioid der Stufe 2 keinen synergistischen Effekt hat und daher nicht empfohlen wird. Da in der Tumorschmerztherapie die nicht-invasive Pharmakotherapie der invasiven vorzuziehen ist, wird im Weiteren nur auf nicht-invasive Applikationsformen der Opiode eingegangen.

Morphin

Bei Morphin ist ein wasserlösliches Opioid und liegt in unterschiedlichen retardierten und nicht-retardierten Applikationsformen vor. Ein Wechsel zwischen den einzelnen Applikationsformen ist unproblematisch. Die orale Bioverfügbarkeit von Morphin beträgt 30-50 %. Nach Absorption wird Morphin in der Leber zu Morphin-6- (M6G) und Morphin-3-Glukuronid (M3G) metabolisiert.

Abbildung 2

Opioidrotation am Beispiel der Umrechnung von Fentanyl auf Hydromorphon

- | | |
|---|--|
| 1. Evaluiere die Gesamtopioidtagesdosis der akt. Opioidtherapie. | • Zu 1: Fentanyl TTS 25 μ g/h (Basistherapie) + 10 mg Morphin oral b. Bedarf (akt. 2x/d) |
| 2. Errechne die tägliche orale Morphingesamtdosis nach Äquivalenztabelle. | • Zu 2: 60 Morphin + 20 mg Morphin = 80 mg/d |
| 3. Halbiere die Morphindosis. | • Zu 3: 80 mg : 2 = 40 mg |
| 4. Errechne die Äquivalenzdosis des neuen Opioids zu der halben Morphindosis mittels Tabelle. | • Zu 4: 40 mg : 5 = 8 mg Hydromorphon |

Beispiel für eine Opioid-Rotation. TTS = Transdermales Therapeutisches System.

M6G hat eine höhere analgetische Potenz als Morphin und wird renal eliminiert. Bei Niereninsuffizienz besteht daher die Gefahr der Kumulation mit konsekutiver Toxizität von M6G. Nicht-retardiertes Morphin hat eine Wirkdauer von 4 h, retardiertes Morphin von 8-12 (-24) h.

Hydromorphon

Hydromorphon ist ein reiner μ -Rezeptor-Agonist; seine analgetische Potenz ist 5-7,5fach höher als die von Morphin. Es stehen retardierte und nicht-retardierte Applikationsformen zur Verfügung. Die orale Bioverfügbarkeit liegt bei 37-62 %. Nach Metabolisierung entstehen im Gegensatz zu Morphin keine analgetisch wirksamen Substanzen, so dass Hydromorphon auch bei Patienten mit Niereninsuffizienz sicher eingesetzt werden kann. Die Wirkdauer der nicht-retardierten Form beträgt 4 h. Als Retardpräparate stehen eines mit 12 h- und eines mit 24 h-Wirksamkeit zur Verfügung. Der Einfluss der Cytochrom-P450-Enzyme auf den Metabolismus von Hydromorphon ist gering.

Oxycodon

Oxycodon ist ein semisynthetisches Opioid mit Wirkung am μ - und κ -Rezeptor. Bei oraler Applikation ist die analgetische Potenz wegen der deutlich höheren Bioverfügbarkeit von ca. 60 % doppelt so hoch wie die von Morphin; parenteral ist die analgetische Potenz beider Substanzen dagegen vergleichbar. Oxycodon wird in der Leber durch CYP2D6 zu Noroxycodon und durch CYP3A4 zu dem analgetisch wirksamen Oxymorphon metabolisiert. Daher ist auf CYP-Polymorphismen bzw. auf eine Komedikation mit Substanzen, die mit diesem System interagieren, zu achten. Es stehen retardierte und nicht-retardierte orale und parenterale Zubereitungen zur Verfügung. Etwa 30 % der applizierten Dosis des Retardpräparats werden infolge einer biphasischen Galenik schnell freigesetzt, so dass die Wirkung des Retardpräparats im Vergleich zu Morphin deutlich schneller eintritt. Die Wirkdauer von Oxycodon beträgt 6-12 h (nicht-retardierte bzw. retardiert Form). Das Kombinationspräparat mit Naloxon redu-

ziert die Obstipationsrate deutlich [27]. Da sowohl bei Leber- als auch bei Niereninsuffizienz bis zu 50 % höhere Plasmaspiegel von Oxycodon auftreten können, ist bei Patienten mit diesen Komorbiditäten eine Dosisanpassung erforderlich.

Fentanyl

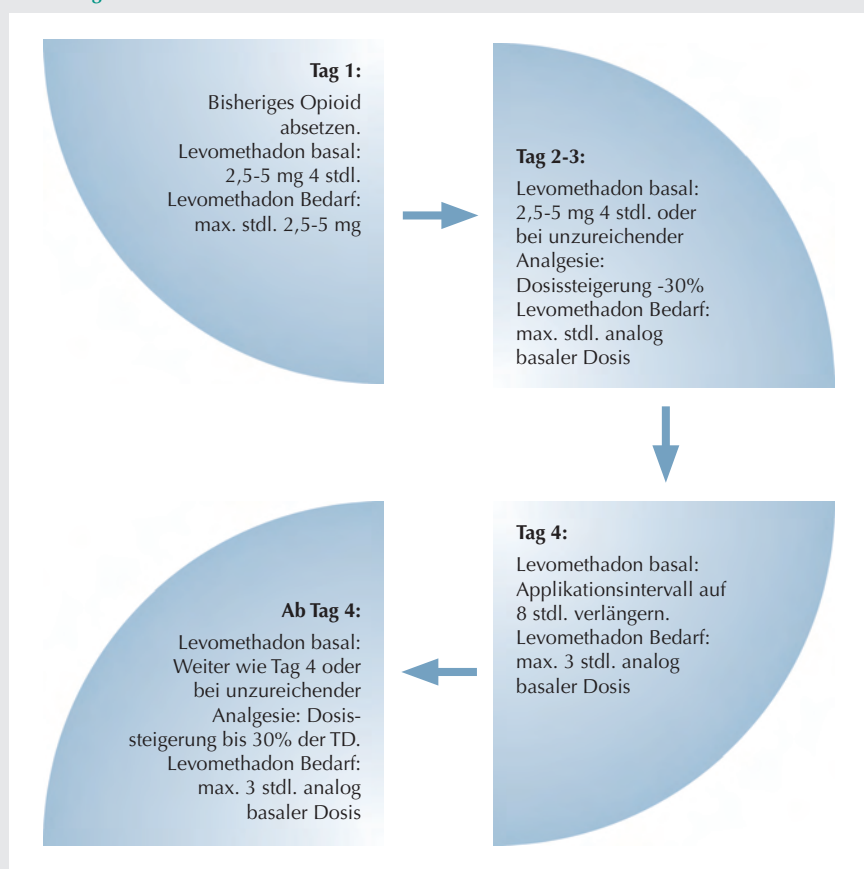
Fentanyl ist ein synthetisches Opioid mit Wirkung am μ -Rezeptor. Im Vergleich zu Morphin besitzt es eine ca. 100fach höhere analgetische Potenz. Seine ausgeprägte Lipophilie ermöglicht neben intravenösen und subkutanen Applikationswegen auch die Aufnahme über Haut und Schleimhäute. Die transdermale Applikationsform erfordert einen dreitägigen Wechsel des Zufuhrsystems. Die initiale Anflutungszeit liegt bei 12-24 h; entsprechend lange ist die zu erwartende Wirkdauer nach Entfernen

des Systems. 25 μ g/h transdermalen Fentanyls entspricht einer Tagesdosis von ca. 60 mg oralem Morphin. Da die Clearance von Fentanyl bei Niereninsuffizienz reduziert ist, soll bei diesen Patienten eine Dosisanpassung erfolgen. Neben der transdermalen Applikation wird Fentanyl zunehmend auch bukal, sublingual oder intranasal zur Behandlung von Durchbruchschmerzen appliziert.

Buprenorphin

Buprenorphin ist ein schwacher Agonist am δ -Rezeptor, ein partieller Agonist am μ -Rezeptor sowie Antagonist am κ -Rezeptor mit einer 50-60fach höheren analgetischen Potenz als Morphin. Auch wenn in tierexperimentellen Studien ein partieller Agonismus am μ -Rezeptor nachgewiesen wurde und damit in Bezug auf den analgetischen Effekt ein Ceiling-Effekt zu erwarten wäre, konnte dies bei

Abbildung 3



Algorithmus zur Titration von Levomethadon modifiziert nach F. Nauck [28].

klinischer Anwendung am Menschen bislang nicht beobachtet werden. Es gibt jedoch Hinweise, dass die durch Buprenorphin induzierte Atemdepression einem Ceiling-Effekt unterliegen könnte, so dass diesbezüglich eine höhere Sicherheit als bei anderen Opioiden diskutiert wird. Es stehen sublinguale und transdermale Applikationsformen zur Verfügung. Die Bioverfügbarkeit liegt bei 50-60 % (transdermal bzw. sublingual). Die Wirkdauer ist je nach Applikationsform unterschiedlich und beträgt 6-8 h (sublingual) und 72-96 h (transdermal). Der Abbau erfolgt zu ca. 40 % über CYP3A4. Dabei entsteht das inaktive Norbuprenorphin, das renal eliminiert wird; die restlichen 60 % werden unverändert über den Stuhl ausgeschieden.

Eine Dosisanpassung bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist nicht erforderlich.

Levomethadon

Levomethadon dient als Reservesubstanz bei therapieresistenten Opioid-Nebenwirkungen, Toleranzentwicklung oder sonst nicht zu beherrschenden neuropathischen Schmerzen. Das synthetische Opioid wirkt am μ -Rezeptor; zusätzlich verfügt es über eine antagonistische Wirkung am NMDA-Rezeptor und hemmt präsynaptisch die Wiederaufnahme von Serotonin. Die äquianalgetischen Dosierungen zu Morphin variieren stark. Die Bioverfügbarkeit von Levomethadon beträgt 40-100 %. Aufgrund der klinischen Wirkdauer (6-24 h) eignet sich die Substanz sowohl als Dauermedi-

kation als auch zur Therapie kurzfristiger Schmerzexazerbationen. Wegen der sehr variablen Plasmahalbwertszeit von 8-80 h und der interindividuell stark unterschiedlichen Plasmaspiegel aktiver Metabolite besteht vor allem in der Phase der adäquaten Dosisfindung eine große Kumulationsgefahr; daher soll nach 3-7 Tagen eine Reduktion der Dosis um 20-30 % versucht werden. In der Literatur finden sich mehrere Algorithmen zur Dosisfindung. Als Beispiel ist in Abbildung 3 ein Algorithmus modifiziert nach F. Nauck dargestellt [28]. Bei der Therapie neuropathischer Schmerzen kann Levomethadon im Gegensatz zu reinen Opioidrezeptor-Agonisten vorteilhaft sein. Die Besonderheiten der Substanz lassen Levomethadon aber für

schmerztherapeutisch Unerfahrene eher ungeeignet erscheinen – eine Einstellung auf Levomethadon sollte nur vom Erfahrenen und unter stationären Bedingungen erfolgen.

Tapentadol

Bei Tapentadol handelt es sich um eine Substanz mit agonistischer Wirkung am μ -Rezeptor und gleichzeitiger hemmender Wirkung auf die Wiederaufnahme von Noradrenalin. Dieser duale Wirkmechanismus scheint für die nur 2-3fach geringere analgetische Potenz im Vergleich zu Morphin verantwortlich zu sein, auch wenn die Opioidrezeptor-Affinität um den Faktor 50 erniedrigt ist. Nach oraler Gabe wird die Substanz schnell absorbiert und nach Metabolisierung in der Leber überwiegend renal eliminiert. Studien zur Therapie von Tumorschmerzen liegen bislang nicht vor.

Therapie von Durchbruchschmerzen

Grundlagen

Gegen Durchbruchschmerzen ist immer eine effiziente Bedarfsmedikation mit schnellem Wirkeintritt zu verordnen.

Dies bedeutet, dass die Therapie einer Durchbruchschmerzepisode immer mit einem nicht-retardierten Präparat erfolgen soll (z.B. 8-16 Morphin-Tropfen 2 % = 10-20 mg). Alternativ können nicht-retardierte orale Applikationsformen von Hydromorphon oder Oxycodon eingesetzt werden. In letzter Zeit wird zunehmend Fentanyl als sog. „rapid-onset-opioid“ (ROO) in unterschiedlichen Applikationsformen (bukal, transnasal, sublingual) mit deutlich schnellerem Wirkeintritt und kürzerer Wirkdauer verwendet. Bereits nach 5-15 min ist damit eine klinisch relevante Schmerzlinderung zu erzielen.

Neben parenteraler Applikation von Opioiden über die Schleimhäute können diese auch subkutan oder intravenös verabreicht werden. Nachteile dieser Applikationswege sind der höhere technische und personelle Aufwand, der

Verlust an Patientenautonomie und die Ablehnung von Injektionen durch die meisten Patienten.

Dosisfindung

Zur Therapie von Durchbruchschmerzen kann orales nicht-retardiertes Morphin, das in Tropfen- und Tablettenform zur Verfügung steht, verordnet werden.

Als klinische Faustregel gilt, eine Durchbruchschmerzepisode mit 1/10 bis 1/6 der oralen Morphin-Tagesdosis zu behandeln, wobei die genaue Dosis individuell zu ermitteln ist.

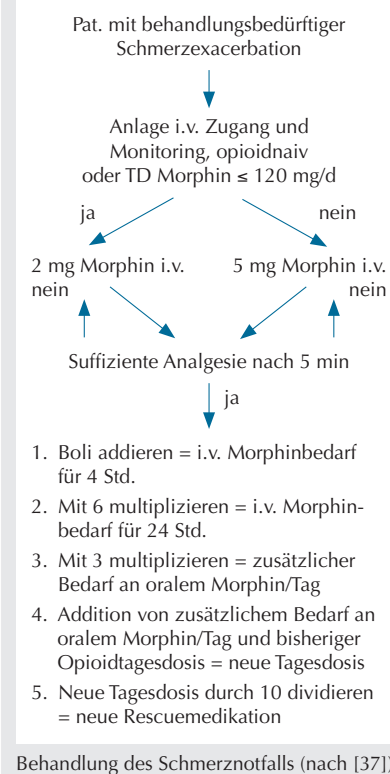
Sollte die errechnete Einmaldosis zu keinem ausreichenden Therapieerfolg führen, ist die Dosis entsprechend zu steigern. Als limitierender Faktor gilt hierbei das Auftreten von Nebenwirkungen wie Sedierung oder Übelkeit und Erbrechen. Sollte es zu einer sehr häufigen Einnahme der Bedarfsmedikation kommen, könnte dies ein Hinweis auf eine nicht ausreichende Basisanalgesie sein. Die Basistherapie soll dementsprechend überprüft und gegebenenfalls angepasst werden.

Das lipophile Fentanyl stellt aufgrund seines schnelleren Wirkeintritts bei transmukosaler Applikation eine zunehmende Alternative zum oralen Morphin dar. Für beide Substanzen konnte in Studien keine ausreichende Korrelation zwischen der Opioid-Tagesdosis und der effektiven Einmaldosis gefunden werden. Das bedeutet, dass bei beiden Substanzen eine individuelle Titration erforderlich ist [48].

Behandlung des Schmerznotfalls

Trotz einer länger bestehenden befriedigenden analgetischen Dauertherapie kann es zu einer akut behandlungsbedürftigen Schmerzexazerbation kommen. Wegen ihres verzögerten Wirkeintritts ist die orale Applikation von Analgetika nicht indiziert; vielmehr soll in diesen Fällen eine intravenöse (behelfsweise auch subkutane) Titration mit einem potenten Opioid – in der Regel Morphin – erfolgen. Ein Algorithmus zur intravenösen Behandlung des

Abbildung 4



Schmerznotfalls modifiziert nach Sabatowski et al. [37] findet sich in Abbildung 4.

Coanalgetika

Coanalgetika (Tab. 2) sind Substanzen, die für andere klinische Indikationen entwickelt und zugelassen wurden, aber bei speziellen Schmerzformen analgetisch wirksam sind. In der Regel werden sie in Kombination mit Medikamenten der Stufe 1 - 3 eingesetzt, da sie allein nur selten ausreichend analgetisch wirksam sind. Ihre Verwendung orientiert sich am Schmerztyp. Neben Antikonvulsiva und Antidepressiva werden Kortikosteroide, Bisphosphonate, Cannabinoide, Sedativa, Calcitonin sowie Esketamin und Ketamin in der Gruppe der Coanalgetika zusammengefasst [26]. In der Therapie neuropathisch verursachter Durchbruchschmerzen haben z.B. Antikonvulsiva wegen ihrer Verminderung der täglichen Attackenfrequenz einen hohen Stellenwert.

Bei neuropathischen Schmerzsyndromen soll stets an den Einsatz von Antidepressiva und/oder Antikonvulsiva gedacht werden [24].

Adjuvantien

Substanzen, die zur Behandlung von krankheits- und therapiebedingten Symptomen bzw. Nebenwirkungen dienen, werden unter dem Begriff Adjuvantien zusammengefasst. Es handelt sich dabei um Laxantien, Antiemetika, Gastroprotektiva, Spasmolytika und Sedativa.

Die Erfassung und Therapie von Symptomen und Nebenwirkungen – z.B. mit Hilfe eines Schmerztagebuchs – darf nicht vernachlässigt werden. Bei zu erwartenden Nebenwirkungen sollen Medikamente zu deren Prophylaxe und Therapie angesetzt werden.

Tabelle 3

Häufiger verwendete Adjuvantien.

Wirkstoffklasse	Indikation	Wirkung	Dosierung/Hinweise
Gastroprotektiva	Ulkusprophylaxe bei Therapie mit sNSAID und Coxiben	Irreversible Hemmung der H ⁺ -K ⁺ -ATPase	z.B. Pantoprazol 20-40 mg/d
Spasmolytika	Parasympathisch bedingte Spasmen im Bereich des GIT, der Gallen- und Harnwege, Tenesmen von Blase und Darm	Parasympatholyse	z.B. Butylscopolamin 3-6 x täglich 10-20 mg Tageshöchstdosis 100 mg
Sedativa und Hypnotika	Schlafstörungen Anxiolyse Dyspnoe	Verstärkung der dämpfenden Wirkung von GABA	z.B. Lorazepam 0,5-1 mg

Übelkeit, Erbrechen und Obstipation gehören zu den häufigeren Symptomen. Daher wird an dieser Stelle auf sie besonders eingegangen. Da in der Palliativmedizin keine evidenzbasierten Leitlinien zur Therapie von Übelkeit

und Erbrechen existieren, basieren die hier vorgestellten Algorithmen auf der Meinung von Experten.

Bei Übelkeit und Erbrechen richtet sich die Wahl des Antiemetikums nach dem zu Grunde liegenden Pathomechanismus. Die Applikation soll in Abhängigkeit von der Wirkdauer nach einem festen Zeitschema mit einer zusätzlichen Bedarfsmedikation zur Dosisanpassung erfolgen. Initial ist das Antiemetikum rektal, subkutan oder intravenös zu applizieren, da Patienten mit manifester Übelkeit oder Erbrechen eine orale oder sublinguale Applikation häufig als unangenehm empfinden. Sollte nach 24 h kein ausreichender Therapieerfolg eingetreten sein, ist die Medikation mit einem zusätzlichen Antiemetikum zu ergänzen. Als Beispiel ist in Abbildung 5 ein Stufenschema modifiziert nach Clemens und Klaschik [10] dargestellt.

Bei Vorliegen einer Obstipation sollen Diagnostik und Therapie ebenfalls einem Algorithmus folgen. Als Beispiel ist in Abbildung 6 der Algorithmus modifiziert nach Clemens und Klaschik [10] dargestellt. Sollte eine rein Opioid-induzierte Obstipation vorliegen, ist ein Therapieversuch mit Methylnaltrexon, einem peripheren Opioid-Antagonisten, zu erwägen [40]. Eine orientierende Übersicht weiterer Substanzen der Gruppe der Adjuvantien findet sich in Tabelle 3.

Tabelle 2

Häufiger verwendete Coanalgetika. PPI = Protonenpumpeninhibitor.

Wirkstoffklasse	Indikation	Wirkung	Dosierung/Hinweise
Antidepressiva	Neuropathische Schmerzen	Stimmungsaufhellend, sedierend oder antriebssteigernd Verstärkung der körpereigenen Schmerzhemmung	Sedierend z.B.: Amitriptylin 10-75 mg/d Antriebssteigernd z.B.: Duloxetin 30-60 mg/d Cave höhergradige AV-Blockierung und erhöhte Krampfbereitschaft
Antikonvulsiva	Neuropathische Schmerzen	Additiver Synergismus zu verschiedenen Analgetika Analgetische Eigenwirkung bei neuralgischen Schmerzen Sedierend, teilweise anxiolytisch	z.B. Gabapentin 300-3.600 mg/d oder Pregabalin 75-600 mg/d Langsame Dosistitration wegen Sedierung Cave BZ bei Gabapentin + Diabetes mellitus, cave Abhängigkeitspotential bei Pregabalin
Bisphosphonate	Knochenmetastasen Hyperkalzämie	Verminderung der Osteoklastenaktivität und Hemmung der Knochenresorption, evtl. direkter analgetischer Effekt	z.B. Alendronsäure 70 mg/Woche Cave BON (Bisphosphonat assoziierte Osteonekrose der Kiefer)
Kortikosteroide	Inappetenz Hirndruck Leberkapselspannungsschmerz	Antiödematös antiphlogistisch appetitsteigernd stimmungsaufhellend	z.B. Dexamethason 2-40 mg/d Dosierung abhängig von Indikation, in Kombination mit nsNSAID obligat PPI

Abbildung 5

	Bei Gastrostase	Bei Gabe von Opioiden	Bei gastrointestinaler Obstruktion
1.	Metoclopramid	Haloperidol	Spez. Maßnahmen (Buthylscopolamin, Octreotid, Dexamethason)
2.	Domperidon	Metoclopramid	Haloperidol
3.		Haloperidol + Metoclopramid	Dimenhydranit/Cyclizin
4.		Haloperidol + Domperidon	5-HT3-Antagonisten
5.		Haloperidol + Metoclopramid + Ondansetron	Levomepromazin

Stufenschemata zur Therapie von Übelkeit und Erbrechen in der palliativen Situation (nach [10]).

Nicht-medikamentöse Therapie- strategien

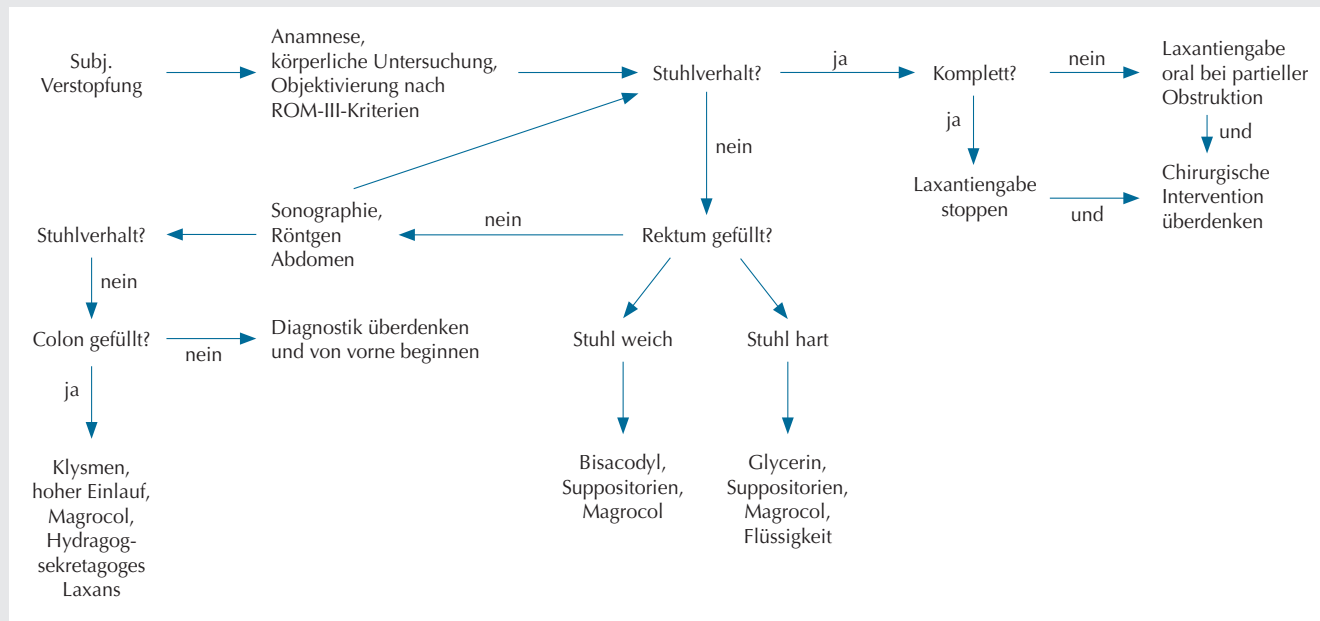
Neben medikamentösen Möglichkeiten zur Schmerztherapie bei Tumorpatienten gibt es auch eine Reihe nicht-medikamentöser Therapieoptionen (z.B. Physiotherapie, neuromodulatorische Verfahren), die zu einer Schmerzreduktion und Verminderung der Frequenz von Durchbruchschmerzattacken beitragen können. Hierdurch können Nebenwirkungen vermindert und die soziale Integration gefördert werden. Außerdem ist

die durch eine Tumorerkrankung bedingte psychosoziale Belastung nicht zu unterschätzen. Da sowohl somatische als auch psychische, soziale und religiös-spirituelle Faktoren bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Schmerzen eine Rolle spielen, soll neben der medikamentösen Schmerztherapie dem Patienten auch immer eine psychoonkologische Behandlung angeboten werden. Daher ist die frühzeitige Initiation eines multimodalen schmerztherapeutischen Behandlungskonzepts anzuraten.

Fazit

Die Lebensqualität von Tumorpatienten kann durch Schmerzen stark beeinträchtigt sein. Um die Lebensqualität zu verbessern, ist eine differenzierte, am Schmerztyp und an Komorbiditäten orientierte Schmerztherapie und effektive Symptomkontrolle erforderlich. Bei einer erheblichen Anzahl von Patienten führt eine konsequente Anwendung des WHO-Stufenschemas zu einer deutlichen Schmerzreduktion. Starke Schmerzen können jedoch den sofortigen Einsatz von hochpotenten Opioiden notwendig machen. Neben einer nach festem Zeitschema verordneten Basisanalgesie in retardierter Galenik sollen dem Patienten zur Therapie von Durchbruchschmerzen schnell und kurz wirk-same Applikationsformen hochpotenter Opioiden zur Verfügung gestellt werden. Zusätzlich soll die medikamentöse Therapie in ein ganzheitliches Behandlungskonzept, das auch die psychosozialen und religiös-spirituellen Bedürfnisse der einzelnen Patienten intensiv berücksichtigt, integriert werden, um eine optimale Lebensqualität zu gewährleisten.

Abbildung 6



Algorithmus zur Diagnostik und Therapie der Obstipation bei palliativen Patienten (modifiziert nach Clemens und Klaschik [10]).

Literatur

1. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, et al. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2007;115:1634-1642.
2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Aus der UAW-Datenbank: Leberschäden unter Flupirtin. *Dtsch Ärztebl* 2007;104:A-3200.
3. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-571.
4. Bonica JJ, Wall PD, Melzack R (eds). *Textbook of pain*. Edinburgh: Livingstone; 1985.
5. Breivik H, Chemy N, Collet B, et al. Cancer-related pain: a pan-European survey of a prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann Oncol* 2009;24:1-14.
6. Budd K. Pain, the immune system and opioidimmunotoxicity. *Rev Analg* 2004; 8:1-10.
7. Cain DM, Wacnik PW, Eikmeier L, et al. Functional interactions between tumor and peripheral nerve in a model of cancer pain in the mouse. *Pain Med* 2001;2:15-23.
8. Caraceni A, Portenoy RK. An international survey of cancer pain characteristics and syndromes. IASP Task Force on Cancer Pain. *International Association for the Study of Pain. Pain* 1999;82:263-274.
9. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: Global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore* 1994;23:129-138.
10. Clemens KE, Klaschik E. Übelkeit, Erbrechen und Obstipation in der palliativen Situation cme.aerzteblatt.de/kompakt 2009(1):16a.
11. Davies A. Current thinking in cancer breakthrough pain management. *Europ J Pall Care* 2005;12:[Suppl]4-6.

12. Deutsche Krebsgesellschaft. Leitlinie medikamentöse Schmerztherapie. Interdisziplinäre kurz gefasste Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin, der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Schmerztherapie. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien. 3. Aufl 2002.
13. De Stoutz ND, Bruera E, Suarez-Almazor M. Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. *JPSM* 1995;10: 378-384.
14. Diener KM. Bisphosphonates for controlling pain from metastatic bone disease. *Am J Health Syst Pharm* 1996; 53:1917-1927.
15. Etchebehere EC, Pereira Neto CA, Lima MC, et al. Treatment of bone pain secondary to metastases using samarium-153-EDTMP. *Sao Paulo Med J* 2004;122: 208-212.
16. Elia N, Lysakowski C, Tramer MR. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. *Anesthesiology* 2005;103:1296-1304.
17. Ferrel BR, Juarez G, Borneman T. Use of routine and breakthrough analgesia in home care. *Oncology Nursing Forum* 1999;26:1655-1661.
18. Grond S, Zech D, Diefenbach C, et al. Assessment of cancer pain: A prospective evaluation in 2266 cancer patients referred to a pain service. *Pain* 1996;64:07-114.
19. Hanks GW, de Conno F, Cherny N, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: The EAPC recommendations. *Br J Cancer*. 2001;84:587-593.
20. Hyllested M, Jones S, Pedersen JL, et al. Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review. *Br J Anaesth* 2002;88:199-214.
21. Jage J, Laufenberg-Feldmann R, Heid F. Medikamente zur postoperativen Schmerztherapie: Bewährtes und Neues. Teil 1: Nicht-opioide. *Anaesthesist* 2008;57: 382-390.
22. Kramer BK, Kammerl MC, Komhoff M. Renal cyclooxygenase-2 (COX-2). Physiological, pathophysiological, and clinical implications. *Kidney Blood Press Res* 2004;27:43-62.
23. Lanza FL, Chan FKL, Quigley EMM M and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:728-738.
24. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 4. Aufl 2008,654 ff.
25. Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain* 2008;137:473-477.
26. Lussier D, Portenoy RK. Adjuvant analgesics in pain management. In: Doyle D, Hanks G, Cherny N, Calman K (eds) *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. Oxford: Oxford University Press; 2004:349-378.
27. Meissner W, Leyendecker P, Müller-Lissner S, et al. A randomised controlled trial with prolonged release oral oxycodone and naloxone to prevent and reverse opioid-induced constipation. *Eur J Pain* 2009;13:56-64.
28. Nauck F, Ostgathe C, Dickerson ED. A German model for methadone conversion. *Am J Hospice Palliat Care* 2001; 18:200-202.
29. Pflughaupt M, Scharnagel R, Goßrau G et al. Kenntnisse und Einstellung zu Opioiden und der BtmVV bei Ärzten. *Schmerz* 2010;24:267-275.
30. Portenoy RK, Forbes K, Lussier D, Hanks G. Difficult pain problems: An integrated approach. In Doyle D, Hanks G, Cherny N, Calman K (eds) *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. Oxford: Oxford University Press 2004;438-458.
31. Radbruch L, Loick G, Kiencke P, et al. Validation of the German version of the Brief Pain Inventory. *J Pain Symptom Manage* 1999;18:180-187.
32. Radbruch L, Nauck F, Ostgathe C, et al. What are the problems in palliative care? Results from a representative survey. *Support Care Cancer* 2003;11:442-451.
33. Rassmussen PV, Sindrup SH, Jensen TS, Bach FW. Symptoms and signs in patients with suspected neuropathic pain. *Pain* 2004;81:129-134.
34. Rees E. The role of oral transmucosal fentanyl citrate in the management of breakthrough cancer pain. *Int J Palliat Nurs* 2002;8:304-308.
35. Remy C, Marret E, Bonnet F. Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth* 2005;94:505-513.
36. Romsing J, Moynich S, Dahl JB. Rectal and parenteral paracetamol, and paracetamol in combination with NSAIDs, for postoperative analgesia. *Br J Anaesth* 2002;88:215-226.
37. Sabatowski R, Elsner F, Scharnagel R et al. Tumorschmerztherapie. In: Standl T, Schulte am Esch J, Bardenheuer HJ, Treede RD, Schäfer M (Hrsg): *Schmerztherapie*. Stuttgart: Thieme; 2010:384-396.
38. Stamer U, Lehnen K, Höhtker F, et al. Impact of CYP2D6 on postoperative tramadol analgesia. *Pain* 2003;105:231-238.
39. Svendsen KB, Andersen S, Arnason S, et al. Breakthrough pain in malignant and non-malignant diseases: A review of prevalence, characteristics and mechanisms. *Eur J Pain* 2005;9:195-206.
40. Thomas J, Karver S, Cooney GA, et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med* 2008;358:2332-2343.
41. Twycross R, Wilcock A, Charlesworth S, Dickmann A. *Palliative care formulary*. Abington: Radcliff Medical Press;2002.
42. World Health Organisation (WHO). *Cancer pain relief, with a guide to opioid availability*. Geneva: WHO 1996.
43. Deutsches Krebsforschungszentrum. Krebsinformationsdienst, Krebsstatistiken. Siehe <http://www.krebsinformationsdienst.de/themen/grundlagen/krebs-statistiken> (17.3.2010).
44. Zahn PK, Sabatowski R, Schug SA et al. Paracetamol für die perioperative Analgesie - Alte Substanz - Neue Erkenntnisse. *Anaesthesist* 2010;59:940-952.
45. Zepetella G, Riberio MD. Pharmacotherapy of cancer related episodic pain. *Exp Opin Pharmacother* 2003;4:493-502.
46. Bhatnagar S, Upadhyay S, Mishra S. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in patients with head and neck cancer: A cross-sectional study. *J Palliativ Med* 2010;13:291-295.
47. Singleton PA, Moss J. Effect of Perioperative opioids on cancer recurrence: A hypothesis. *Future Oncology* 2010;6:1237-1242.
48. Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JD, et al. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediately release (MSIR) *Pain* 2001;91:123-130.
49. Nauck F. Tumorschmerztherapie. *Urologe* 2009;48:1175-1181.

Korrespondenz- adresse

**Dr. med.
Carla Hennig**



Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie
Universitätsklinikum „Carl Gustav Carus“ Dresden
Fetscherstraße 74
01307 Dresden, Deutschland
Tel.: 0351 45818035
E-Mail:
Carla.Hennig@uniklinikum-dresden.de

MULTIPLE-CHOICE-FRAGEN**CME 6/2011**

1. Bei Tumorpatienten stehen häufig bestimmte Symptome im Vordergrund. Welches der folgenden Symptome zählt nicht zu den typischen Begleitbeschwerden bei Patienten mit Tumorschmerzen?
 - a. Abgeschlagenheit
 - b. Übelkeit
 - c. Obstipation
 - d. Unruhe
 - e. Durchbruchschmerz
2. Der Pathomechanismus von Tumorschmerzen ist nicht immer eindeutig zu klären. Welche der folgenden Aussagen zum Pathomechanismus von Tumorschmerzen trifft zu?
 - a. Erhöhte Aktivität von Osteoklasten mit lokaler Alkalose kann säureempfindliche Nozizeptoren aktivieren
 - b. Tumorzellen inhibieren Nozizeptoren und lösen damit den sog. Nozizeptorschmerz aus
 - c. Als tumorassoziierter Schmerz wird der Schmerz durch Kompression von umliegenden Nerven bezeichnet
 - d. Grundsätzlich werden nozizeptive und neuropathische Schmerzen unterschieden
 - e. Als „mixed pain“ wird die Kombination von Tumorschmerzen und tumorunabhängigen Schmerzen, etwa einer Migräne, bezeichnet
3. Schmerzen sollen nach dem Stufenschema der WHO behandelt werden. Welche der folgenden Substanzen ist nicht der Stufe 1 zuzuordnen?
 - a. Metamizol
 - b. Flupirtin
 - c. Tapentadol
 - d. Paracetamol
 - e. Celecoxib
4. Die Schmerztherapie bei Tumorpatienten soll sorgfältig geplant und überwacht werden. Welche der folgenden Aussage zur Verordnung von Analgetika trifft nicht zu?
 - a. Das verordnete Medikationsschema soll so einfach wie möglich sein
 - b. Grundsätzlich ist eine invasive Applikationsform zu bevorzugen
 - c. Die Applikationsintervalle sollen so gewählt sein, dass der schmerzstillende Effekt der vorangegangenen Gabe noch nicht erloschen ist
 - d. Neben der Basisanalgesie soll dem Patienten zusätzlich eine Bedarfsmedikation verordnet werden
 - e. Die für die Basisanalgesie benötigte Dosis soll individuell titrierend ermittelt werden
5. Die Schmerztherapie bei Tumorpatienten greift über die Verordnung von Analgetika hinaus und muss zahlreiche weitere Aspekte berücksichtigen. Welche der folgenden Aussagen trifft in diesem Zusammenhang nicht zu?
 - a. Dem Patienten kann Schmerzfreiheit in allen Lebenslagen und ohne beeinträchtigende Nebenwirkungen zugesichert werden
 - b. Vor Beginn der medikamentösen Therapie sollen mit dem Patienten realistische Ziele formuliert werden
 - c. Vor der Verschreibung eines Medikaments ist der Patient über Wirkungen und Nebenwirkungen aufzuklären
 - d. Neben der medikamentösen Therapie soll rechtzeitig an ein multimodales Behandlungskonzept gedacht werden
 - e. Bei erwartbaren Nebenwirkungen sollen Medikamente zu deren Prophylaxe und Therapie verordnet werden
6. Welche der nachfolgenden allgemeinen Aussagen zur Schmerztherapie bei Tumorpatienten trifft nicht zu?
 - a. Die Wahl des Analgetikums richtet sich nach dem WHO-Stufenschema sowie nach der patientenspezifischen Komorbidität und Pathophysiologie
 - b. Bei Therapie mit nsNSAID und Coxiben tritt die niedrigste Rate an gastrointestinalen Komplikationen bei der Kombination eines Coxibs mit einem Protonenpumpeninhibitor auf
 - c. Naproxen wird zu Langzeitanwendung bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risikoprofil empfohlen
 - d. Bei Anwendung von Flupirtin ist keine regelmäßige Kontrolle hepatischer Laborparameter erforderlich
 - e. Die Hauptindikation für Metamizol ist der viszerale Nozizeptorschmerz
7. Opioide sind Standardsubstanzen zur Behandlung von Tumorschmerzen. Welche der folgenden Aussagen zur Therapie mit Opioiden trifft nicht zu?
 - a. Bei unbeherrschbaren Nebenwirkungen bzw. insuffizienter Analgesie kann eine Opioid-Rotation vorteilhaft sein
 - b. Morphin ist die Referenzsubstanz der Stufe 3 des WHO-Stufenschemas
 - c. Eine Opioid-Rotation ist unsinnig, weil die Opioid-Rezeptoren mit allen Substanzen gleichsinnig reagieren
 - d. Für Buprenorphin wurde im Tierexperiment ein Ceiling-Effekt nachgewiesen
 - e. Codein wirkt vorwiegend antitussiv

8. Die Schmerztherapie mit Opioiden setzt pharmakologische Grundkenntnisse voraus. Welche der folgenden Aussagen trifft zu?

- a. Bei Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung von Morphin erforderlich
- b. Cytochrom-P450-Enzyme haben ausgeprägten Einfluss auf den Metabolismus von Hydromorphon
- c. Fentanyl wird wegen seiner hohen Lipophilie gut über die Schleimhäute resorbiert
- d. Zur Behandlung einer Durchbruchschmerzepisode genügt regelmäßig 1/20 der oralen Opioid-Tagesdosis
- e. Bei neuropathischen Durchbruchschmerzen sind Coanalgetika regelmäßig nicht indiziert

9. Opiode haben ein beträchtliches Nebenwirkungspotential. Welche der folgenden Aussagen trifft in diesem Zusammenhang nicht zu?

- a. Bei Opioid-Therapie ist häufig die Gabe von Laxanzien und Antiemetika geboten

- b. Wegen der substanzspezifischen Pharmakokinetik soll Methadon nur von einem Umgang mit dieser Substanz erfahrenen Arzt eingesetzt werden
- c. Ein Wechsel von Substanzen der WHO-Stufe 1 zu Opioiden der WHO-Stufe 3 (mit Überspringen der Stufe 2) ist kontraindiziert
- d. Schmerzen sind der „physiologische Antagonist“ einer durch Opiode verursachten zentralen Atemdepression
- e. Als „End-of-dose-failure“ wird die Zunahme der Schmerzen bei nachlassender Wirkung der analgetischen Medikation bezeichnet

10. Die Zuordnung und exakte Beschreibung von Schmerzereignissen kann schwierig sein. Welche der folgenden Aussagen zu Durchbruchschmerzen trifft in diesem Zusammenhang zu?

- a. Der „End-of-dose-failure“ gehört zu den Durchbruchschmerzen

- b. Als Durchbruchschmerz wird die dauernde Erhöhung der Schmerzintensität bezeichnet
- c. Die Frequenz von Durchbruchschmerzen liegt bei 2 - 3 Ereignissen pro Woche
- d. Retardpräparate sind nicht zur Behandlung von Durchbruchschmerzen geeignet
- e. Eine Durchbruchschmerzepisode dauert meist nur 2-3 min.

Antworten CME

Heft 6/2010

FRAGE

1 d	2 a	3 c	4 e	5 b
6 c	7 e	8 d	9 d	10 e

TEILNAHMEBEDINGUNGEN an der zertifizierten Fortbildung

Zur kostenfreien Teilnahme müssen Sie den o.a. Kurs mit der folgenden **PIN-Nummer** buchen: **140611**

Je Fortbildungsbeitrag ist ein Satz von Multiple-choice-Fragen zu beantworten. Entsprechend den Bewertungskriterien der Bayerischen Landesärztekammer erhalten Sie zwei Fortbildungspunkte, wenn Sie mindestens 70% der Fragen zutreffend beantwortet haben. Bei 100% richtiger Antworten erhalten Sie drei Fortbildungspunkte.

Die richtigen Antworten werden unmittelbar nach Einsendeschluss in dieser Zeitschrift bekanntgegeben.

Die Fortbildungspunkte werden auch von den anderen Ärztekammern, gemäß den jeweiligen Bestimmungen, anerkannt.

Einsendeschluss: 01.06.2012

Weitere Informationen: Stephanie Peinlich, Tel. 0911 9337823, E-Mail: speinlich@dgai-ev.de

www.my-bda.com

