

# Medikamentöse Schmerztherapie in der Onkologie

Tumorschmerzen betreffen je nach Krankheitsstadium 60–90% aller Tumorpatienten. Neben Basisschmerzen treten häufig zusätzliche unvorhersehbare Durchbruchschmerzen auf. Aufgrund der hohen Prävalenz von Schmerzen bei Tumorpatienten sind frühzeitige, wenn möglich interdisziplinäre Diagnose und den Schmerzen angepasste analgetische Therapie von großer Notwendigkeit.



A. Schlager, Innsbruck

Für eine suffiziente Behandlung von Tumorschmerzen bedarf es einer umfassenden Schmerzanamnese. Insbesondere sollten die Schmerzcharakteristik (nozizeptiver, neuropathischer Schmerz bzw. Mixed Pain), die Schmerzintensität, die genaue Lokalisation sowie die Dauer und Intensität der Schmerzen evaluiert und auch dokumentiert werden. Darüber hinaus ist eine Erfassung von möglichen Durchbruchschmerzen unbedingt notwendig. Die Therapie selbst muss individuell nach den erhobenen Befunden, sollte aber auch nach den Wünschen und Möglichkeiten der Patienten erfolgen. Anzustreben ist eine ausreichende Linderung der Schmerzen mit dem Ziel ei-

ner signifikanten Verbesserung der Lebensqualität.

## Basistherapie

Für die Behandlung des Grundschesmerzes hat sich das WHO-Stufenschema gut bewährt (Abb. 1). Wenn möglich, sollte eine orale bzw. transdermale analgetische Therapie bevorzugt werden. Eine parenterale (intravenöse bzw. subkutane) Applikation von Schmerzmitteln ist nur in Ausnahmefällen bei speziellen Indikationen sinnvoll. Da die Basistherapie auf die Behandlung von Dauerschmerzen ausgerichtet ist, ist auf eine regelmäßige Gabe von lang wirksamen (retardierten) oralen An-

algetika bzw. auch transdermalen Analgetika zu achten. Die Einnahmintervalle richten sich nach der Wirkdauer der Präparate. Einige Schmerzarten, wie neuropathische Schmerzen, sind durch die zusätzliche Gabe von sogenannten Koanalgetika zu behandeln. Darüber hinaus bedarf es je nach verwendetem Schmerzmittel einer zusätzlichen Gabe von Adjuvantien, um mögliche Neben- und Wechselwirkungen so gering wie möglich zu halten.

## WHO-Stufe I: Nichtopioid-Analgetika (NOPA)

Zu dieser Gruppe gehören neben nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) auch Paracetamol und Metamizol. Bei Verwendung dieser Analgetika ist insbesondere auf deren Nebenwirkungen zu achten. So können insbesondere NSAR zu Schädigungen des Gastrointestinaltraktes, Beeinträchtigung der Nierenfunktion, erhöhter Blutungsneigung sowie zu einem erhöhten Risiko für kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankungen führen. Paracetamol kann vor allem bei falscher Dosierung zu erhöhten Leberwerten bis hin zum Leberversagen führen. Bei Metamizol wird insbesondere das erhöhte Risiko von Blutbildveränderungen bis hin zur Agranulozytose angeführt. NOPA sollten daher nur bei fehlendem Risikoprofil eingesetzt werden. Insgesamt besitzen alle NOPA eine Dosisbeschränkung (Einzeldo-

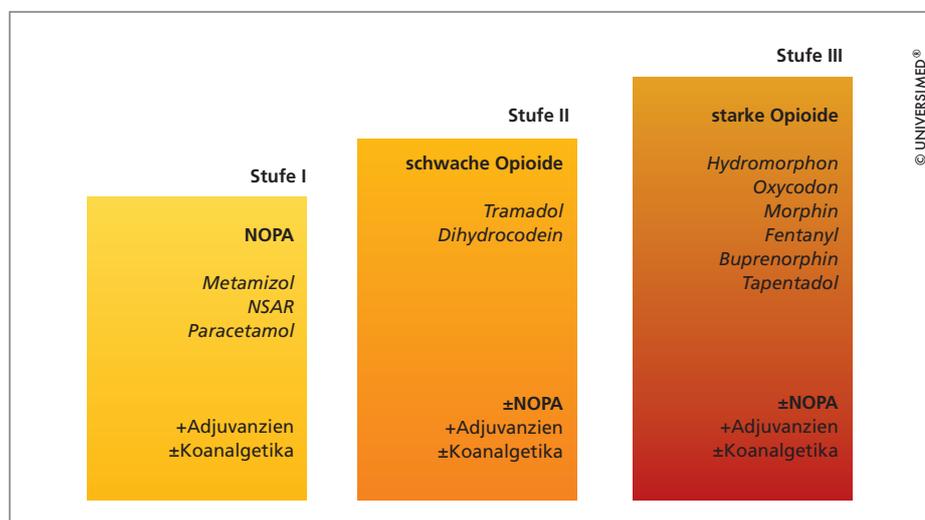


Abb. 1: WHO-Stufenschema für die Behandlung von Tumorschmerzen. NOPA: Nichtopioid-Analgetika

Wirkstoff	Handelsname	Dosisintervalle	Einzel-dosis	Tageshöchst-dosis
Paracetamol	Mexalen	6–8-stündlich	500–1.000mg	2.000mg
Naproxen	Proxen	12-stündlich	500mg	1.000mg
Dexibuprofen	Seractil	8–12-stündlich	200–400mg	1.200mg
Ibuprofen	Brufen	8–12-stündlich	400–800mg	2.400mg
Diclofenac	Voltaren	8–12-stündlich	50 oder 100mg	150mg
Lornoxicam	Xefo	12-stündlich	4–8mg	16mg
Mefenamensäure	Parkemed	8-stündlich	500mg	1.500mg
Metamizol	Novalgine	4–6-stündlich	500–1.000mg	3.000(–i.v. 4.000)mg

Tab. 1: Beispiele für Nichtopioid-Analgetika (NOPA)

Wirkstoff	Dosierung in mg (oral) bzw. µg/h (transdermal)										
	mg	150	300	450	–	–	–	–	–	–	–
Tramadol oral	mg	150	300	450	–	–	–	–	–	–	–
Morphin oral	mg	30	60	90	120	150	180	210	300	600	900
Morphin i.v.	mg	10	20	30	40	50	60	70	100	200	300
Hydromorphon oral	mg	4	8	12	16	20	24	28	40	80	120
Hydromorphon i.v./s.c.	mg	2	4	6	8	10	12	14	20	40	60
Oxycodon oral	mg	10	20	45	60	75	90	120	150	300	450
Fentanyl TTS	µg/h	12,5	25	37,5	50	62,5	75	82,5	100	200	300
Buprenorphin TTS	µg/h	–	35	52,5	70	87,5	105	122,5	140	–	–
Buprenorphin s.l.	mg	0,4	0,8	1,2	1,6	2	2,4	3,2	–	–	–

Tab. 2: Häufig verwendete WHO-II- und WHO-III-Opiode und ihre Äquivalenzdosierungen

sis wie auch Tageshöchstdosis, THD), die nicht überschritten werden darf (Tab. 1).

**WHO-Stufe II: schwache Opiode**

Ist mit der Stufe I keine ausreichende Schmerzlinderung zu erreichen, empfiehlt das WHO-Schema auf die nächste Stufe zu wechseln. In der Stufe II sind in Österreich Tramadol sowie Dihydrocodein verfügbar. Beide Präparate weisen eine eingeschränkte Tageshöchstdosis auf (Dihydrocodein 240mg/d, Tramadol 400mg/d). Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften sollte, wenn möglich, Tramadol bevorzugt werden. Um mögliche Nebenwirkungen gering zu halten und eine gute Compliance zu gewährleisten, haben sich retardierte Tramadol-Präparate mit einer 24-Stunden-Wirkung bewährt.

Bei unzureichender Wirkung oder nicht tolerablen Nebenwirkungen der WHO-Stufe-II-Analgetika sollte zügig

auf ein Opioid der WHO-Stufe III umgestellt werden.

**WHO-Stufe-III-Opiode**

Bei Einstellung mit einem starken Opioid sollte bei Tumorschmerzen ein reiner Opioidagonist verwendet werden. Auch wenn Morphin immer noch den sogenannten goldenen Standard darstellt, empfiehlt es sich, auf ein Präparat mit deutlich geringeren Neben- und Wechselwirkungen zurückzugreifen. Morphin weist aufgrund seiner aktiven Metaboliten, vor allem bei eingeschränkter Nierenfunktion, eine hohe Kumulationsgefahr auf. Modernere WHO-III-Opiode sind hier deutlich sicherer. So zeigen die Wirksubstanzen Hydromorphon und Oxycodon, aber auch die transdermalen Systeme mit Fentanyl und Buprenorphin, geringere Risiken einer Kumulation und bergen somit ein geringeres Risiko einer Atemdepression bei Beeinträchtigung der Nierenfunktion.

Um die notwendige Dosis der Opiode zu ermitteln, wird je nach Wirkung/Verträglichkeit schrittweise auftitriert, bis eine für den Patienten ausreichende analgetische Wirkung erreicht ist. Bei den reinen Agonisten besteht pharmakologisch betrachtet keine Dosislimitierung. Dennoch sollte bei Erreichen hoher Dosierungen evtl. auf eine parenterale Applikation umgestellt werden. Bei der Verwendung von Buprenorphin beträgt die Maximaldosis 140µg/h, sodass bei Notwendigkeit einer höheren Dosierung ein Wechsel auf ein anderes Opioid vorzunehmen ist. Bei einer Opioidrotation sollte die Dosis des Opioids um ca. ein Drittel des zuvor verwendeten Morphinäquivalents reduziert werden und wieder eine schrittweise Dosisanpassung erfolgen.

**Koanalgetika**

Bei zahlreichen Schmerzsyndromen, insbesondere bei neuropathischen Schmerzen, werden additiv zu NOPA

Beispiele für WHO-III-Opiode, die in der Behandlung von Durchbruchschmerzen eingesetzt werden können			
„short acting opioids“ (SAO)		„rapid onset opioids“ (ROO)	
Hydromorphon	Hydal	Fentanyl-Buccal-tablette (FBT)	Effentora
Oxycodon	OxyNorm Oxygerolan	orales trans-mukosales Fentanyl-Citrat (OTFC)	Actiq
Morphin	Vendal Morapid	intranasaler Fentanylspray (INFS)	Instanyl
		Fentanyl-Buccal-Film	Breakyl
		Fentanyl-Sublingualtablette	Vellofent

Tab. 3: WHO-III-Opiode für die Behandlung von Durchbruchschmerzen

und Opioiden, und in seltenen Fällen auch ohne Kombination, Koanalgetika eingesetzt. Zu dieser Gruppe gehören unter anderem Antikonvulsiva, Antiepileptika und auch Kortikosteroide. Bei Knochenschmerzen können Bisphosphonate und monoklonale Antikörper zu einer deutlichen Verbesserung der Schmerzsymptomatik beitragen.

#### Antikonvulsiva

Aus dieser Gruppe werden insbesondere Gabapentin (max. THD 3.600mg/d), Pregabalin (max. THD 600mg/d) und selten auch noch Carbamazepin (THD 1.200mg/d) verwendet. Bei all diesen Präparaten wird mit einer geringen Startdosis begonnen und innerhalb von 1–2 Wochen eine schrittweise Anpassung der Dosis nach Verträglichkeit/Wirkung durchgeführt. Bei Beeinträchtigung der Nierenfunktion muss eine Dosisreduktion erfolgen.

#### Antidepressiva

Antidepressiva mit schmerzlindernder Wirkung gehören in die Gruppe der SNRI (Duloxetin und Venlafaxin) und der trizyklischen Antidepressiva (Amitriptylin). Aufgrund der höheren Nebenwirkungen von Amitriptylin sind die SNRI zu bevorzugen. Zu beachten ist bei beiden, dass es in Kombination mit Tramadolpräparaten zum Auftreten eines Serotoninsyndroms kommen kann.

#### Kortikosteroide

Durch die entzündungshemmende und antiphlogistische Wirkung eignen sich

Kortikosteroide insbesondere dann als Koanalgetikum, wenn Kapselspannungsschmerzen (z.B. bei Lebermetastasen) oder auch Nervenkompressions-syndrome als Schmerzauslöser vorliegen. Die orale oder intravenöse Gabe kann bei Kapselspannungsschmerzen mit 16mg/d begonnen und schrittweise auf 2–4mg/d reduziert werden. Bei Nervenkompressionen empfiehlt sich eine initiale i.v. Dosis zwischen 40 und 100mg/d, gefolgt von einer oralen Gabe von 16mg und darauffolgender Dosisreduktion. Auch hier sollte je nach Effekt eine möglichst geringe Dosis (2–4mg/d) als längerfristige Therapie angestrebt werden.

#### Adjuvante Therapie

Diese Therapie dient dazu, Nebenwirkungen, die mit der Schmerztherapie einhergehen können, so gering wie möglich zu halten. Bei Verwendung von NSAR und Kortikosteroide sollte ein Magenschutzpräparat (PPI) verordnet werden. Zur Prophylaxe/Therapie von opioidinduzierter Übelkeit und Erbrechen werden Antiemetika, Kortikoide, aber auch Cannabinoide empfohlen. Da Opiode bei den meisten Patienten eine opioidinduzierte Obstipation hervorrufen, ist unbedingt auf eine ausreichende und wirksame stuhlregulative Prophylaxe/Therapie zu achten.

#### Behandlung von Durchbruchschmerzen

Neben Dauerschmerzen treten bei vielen Tumorschmerzpatienten (ca. 60%) trotz relativ stabilem und angemessen

behandeltem Grundschmerz vorübergehende, spontan oder ereignisabhängig auftretende Schmerzverstärkungen (Durchbruchschmerzen) auf. Diese Schmerzen müssen aufgrund der speziellen Schmerzcharakteristik gesondert behandelt werden. Dafür haben sich neben nicht medikamentösen Maßnahmen (Lageveränderungen) vor allem nicht retardierte Opiode bewährt. Bei Verwendung von kurz wirksamen Opioiden (SAO) werden Einzelgaben mit ca. einem Sechstel des Morphinäquivalents der Tagesdosis des Basisopioids empfohlen. Da der Wirkeintritt von SAO zumeist 20–30min benötigt, werden bei rascher auftretenden Durchbruchschmerzen sogenannte Rapid-Onset-Opiode (ROO) empfohlen, da diese bereits nach 6–8min einen Wirkeintritt aufweisen. Bei diesen wird in der Fachinformation angeführt, dass die passende Dosierung durch ein Titrationsverfahren zu ermitteln ist. Retardierte Opiode sind für die Behandlung von Durchbruchschmerzen generell ungeeignet.

#### Sonstige Therapieoptionen

Neben medikamentösen Behandlungsstrategien können beispielsweise auch strahlentherapeutische Behandlungen, palliative Chemotherapien, palliative chirurgische Interventionen, interventionelle Schmerzbehandlungen, aber auch physikalische Therapien zu einer Schmerzlinderung und so zu einer Verbesserung der Lebensqualität von Tumorphatienten beitragen. ■

Literatur beim Verfasser

Autor:  
Univ.-Prof. Ing. Dr. Andreas Schlager, MSc  
Anästhesiologische Schmerzambulanz  
Medizinische Universität Innsbruck  
E-Mail: andreas.schlager@i-med.ac.at  
■15