

Medikamentöse Tumorschmerztherapie



Univ.-Prof. Dr. Rudolf Likar (Foto), Univ.-Prof. Dr. Günther Bernatzky

In fortgeschrittenen Tumorstadien leiden 70–90% der Patienten unter behandlungsbedürftigen Schmerzzuständen. Schmerzen sind das häufigste Symptom maligner Erkrankungen. Deshalb ist eine frühzeitige interdisziplinäre Diagnostik und Therapie von Schmerzen bei Tumorpatienten notwendig. Neben einer Kausaltherapie muss parallel mit einer symptomatischen medikamentösen Schmerzbehandlung begonnen werden. Nach wie vor existieren Vorurteile und Informationsdefizite über die Wirkung von Morphin.

Ätiologie und Pathogenese von Tumorschmerzen

60–90% der Schmerzzustände bei Tumorpatienten sind durch Infiltration, Kompression mit konsekutiver Durchblutungsstörung, Ödem, Ulzeration oder Perforation direkt tumorbedingt. 10–25%

der Schmerzzustände sind therapiebedingt. Operation, Chemo-, Hormontherapie oder Radiatio können schmerzhaft Folgezustände wie z.B. Neuralgien, Phantomschmerz, Fibrose, Mukositis oder Ödem verursachen. Außerdem unterscheidet man zwischen tumorassoziierten Schmerzursachen wie z.B. Pneumonie, Pilzinfektion, Venenthrombose, Dekubitus (5–20 %) und tumorunabhängigen Schmerzursachen wie z.B. Migräne oder Arthritis (3–10%). Neben somatischen Ursachen beeinflussen kulturelle, psychosoziale und spirituelle Faktoren das Schmerzerleben. Pathophysiologisch unterteilt man den Karzinomschmerz in Nozizeptorschmerz und neuropathischen Schmerz.

Therapieprinzipien

Eine erfolgreiche Schmerztherapie setzt eine gründliche Schmerzanamnese

und Dokumentation voraus. Der Charakter, die Lokalisation, die Dauer und Intensität des Schmerzes müssen festgehalten werden.

Die Schmerztherapie sollte nach ausführlicher Aufklärung individualisiert erfolgen. In jeder Phase der Erkrankung muss erneut die Möglichkeit einer kausalen Therapie erwogen werden. Eine transdermale oder orale Medikamentenverabreichung ist zu bevorzugen, während eine parenterale Applikation einer besonderen Indikation bedarf. Die Medikamenteneinnahme soll regelmäßig und nach einem festen Zeitschema und nicht erst beim Eintritt der Schmerzen erfolgen, da sonst die Gefahr der Entwicklung einer physischen Abhängigkeit erhöht ist. Zu bevorzugen sind langwirksame Retardpräparate, da diese die Compliance des Patienten steigern. Für Schmerzspitzen muss dem Patienten eine kurzwirksame Bedarfsmedikation zur Verfügung stehen. Begleitsymptome und Nebenwirkungen müssen konsequent, teilweise auch prophylaktisch behandelt werden. Eine regelmäßige Kontrolle der medikamentösen Schmerztherapie ist notwendig, um eine effektive Dosisanpassung auch bei Veränderung der Schmerzsymptomatik zu ermöglichen.

Erst wenn die orale bzw. transdermale Applikation nicht mehr wirkungsvoll genug ist, sollten invasive Verfahren, d. h. eine subkutane, intravenöse, epidurale bzw. spinale Medikamentengabe bzw. Nervenblockaden zum Einsatz kommen, begleitend Anwendung physikalischer und psychotherapeutischer Maßnahmen. Für diese Maßnahmen sind Schmerz- und Palliativzentren notwendig.

Abbildung 1

WHO-Stufenschema zur Schmerztherapie bei chronischen Tumorschmerzen	
Aufgaben für spezielle Schmerz- und Palliativzentren	4: starke Opioide (rückenmarksnahe Appl.)
Bei persistierenden und stärker werdenden Schmerzen	3: starke Opioide ± Nichtopioidanalgetika ± Adjuvantien Buprenorphin Fentanyl Hydromorphon oral Morphin oral Oxycodon oral
Bei persistierenden und stärker werdenden Schmerzen	2: schwache Opioide ± Nichtopioidanalgetika ± Adjuvantien Tramadol Dihydrocodein
Bei persistierenden und stärker werdenden Schmerzen	1: Nichtopioidanalgetika ± Adjuvantien Metamizol Diclofenac, Naproxen, Ibuprofen, Paracetamol

Tabelle 1

Nichtopioid-Analgetika					
Wirkstoff	Handelsname	Einzel-dosis KG mg/kg	Wirkdauer/h	Dosierung mg/die	Tageshöchstdosis THD in mg
Ibuprofen	Brufen®/Avallone®	10	8	3–4 x 400–600	2.400
Diclofenac	Voltaren®	1	8	3–4 x 50	200
Naproxen	Miranax®	5	12	2 x 550	1100
Metamizol	Novalgine®	10	4	4–6 x 500–1.000	6000
Paracetamol	Mexalen®	15	6	4–6 x 500–1.000	6 g (THD: max. 72 h)
Celecoxib	Celebrex®	1,5–3	12	1–2 x 100–200	400

WHO-Stufenplan

Die WHO nennt für das von ihr vorgeschlagene Stufenschema zur medikamentösen Behandlung der Schmerzen Erfolgsraten von bis zu 90%, eingeteilt wird in drei Stufen:

Stufe I: Nichtopioid-Analgetika

Zu den Nichtopioid-Analgetika gehören die nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) wie Azetylsalicylsäure, Ibuprofen und Diclofenac, Anilinderivate wie Paracetamol und Pyrazolderivate wie Metamizol. Bei den meisten dieser Medikamente treten ab bestimmten Dosierungen verstärkt Nebenwirkungen ohne Steigerung des analgetischen Effektes auf (Ceiling-Effekt). Beim Risiko von gastrointestinalen Nebenwirkungen sollten nichtsteroidale Antirheumatika mit Protonenpumpenhemmer oder Prostaglandin analog und E2-Ciprostol kombiniert werden.

Tabelle 2

Nichtopioid-Analgetika (Angabeneempfehlungen für Erwachsene)			
	Pyrazolone, z. B. Metamizol	Analgetische Säuren, z. B. Diclofenac, Ibuprofen	Anilinderivate z. B. Paracetamol
analgetisch	+++	++	+
antipyretisch	++	+	+
antiinflammatorisch	(+)	++	0
spasmolytisch	+	0	0

Stufe II und III: schwache und starke Opioide

Kann mit den Nichtopioid-Analgetika keine akzeptable Schmerzreduktion erzielt werden, ist die zusätzliche Verschreibung eines Opioids (meist reiner Agonist) erforderlich. Eine Kombination von retardierten Opioiden ist nicht ratsam. Zur Stufe II gehören Tramadol (Tageshöchstdosis = THD 600 mg/d) und Dihydrocodein (THD 240 mg/d). Aufgrund der Metabolisierung und Elimination sollte bei Leberschädigung Tramadol bevorzugt werden. Aufgrund dessen, dass

Tramadol in den ersten 14 Tagen Übelkeit und Erbrechen hervorrufen kann, sollte in diesem Zeitraum eine Kombination mit einem Antiemetikum erfolgen. Tramadol-Präparate mit einer Wirksamkeit von 24 Stunden berücksichtigen auch die Chronobiologie des neuropathischen Tumorschmerzes (Adamon® long retard). Dihydrocodein ist bei einer zusätzlich erwünschten antitussiven Wirkung indiziert. Allerdings ist wegen ausgeprägter Obstipation eine prophylaktische Gabe eines Laxans notwendig. Bei unzureichender Wirkung sollte zügig auf ein starkes Opioid der Stufe III umge-

Umrechnungstabelle für ausgewählte Opiode									
Wirkstoff	Handelsname	Angabe im mg							
		Tramadol oral	Adamon® long retard	150	300	450	600		
Tramadol s.c., i.v.	Tramal®	100	200	300	400	500			
Morphin Sulfat – oral	Mundidol®	30	60	90	120	150	180	210	240
Morphin Hcl – oral	Vendal®	30	60	90	120	150	180	210	240
Morphin Hcl – s.c. i.v.	Vendal®	10	20	30	40	50	60	70	80
Oxydodon oral	Oxycontin®		30		60		90		120
Hydromorphon oral	Hydal®	4	8	12	16	20	24	28	32
Fentanyl TTS (µg/h)	Durogesic®		25		50		75		100
Buprenorphin s.l.	Temgesic®	0,4	0,8	1,2	1,6	2,0	2,4	2,8	3,2
Buprenorphin s.c., i.v.	Temgesic®	0,3	0,6	0,9	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4
Buprenorphin TTS (µg/h)	Transtec®		35	52,5	70	87,5	105	122,5	150

stellt werden. Hierbei sind die äquianalgischen Umrechnungsregeln zu beachten (Tab. 3). Aufgrund einer inkompletten Kreuztoleranz wird bei der Opioidrotation eine Dosisreduktion von bis zu 30% empfohlen.

Auf der Stufe III ist Morphin nach wie vor das Standardmedikament. Bei Niereninsuffizienz und älteren Patienten empfiehlt sich eine Dosisreduktion oder eine Opioidrotation, da es zu einer Kumulation der Morphinmetaboliten Morphin-3- und Morphin-6-Glucuronid kommen kann. Alternativpräparat wäre in diesem Fall das Hydromorphon. Es weist im Vergleich zu Morphin im Trend geringere Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen auf. Eine weitere Alternative stellt das transdermale Fentanyl (Agonist) oder das transdermale Buprenorphin (Partialagonist) dar. Die Akzeptanz erhöht sich durch den nur jeden dritten Tag notwendigen

Pflasterwechsel und einer Reduktion von Übelkeit bzw. Erbrechen gegenüber Morphin. Bei kachektischen Patienten kann es notwendig sein, dass das transdermale Fentanyl alle 48 Stunden gewechselt werden muss. Die Wirkung der Pflaster tritt durchschnittlich erst nach 12 Stunden ein. Die Abklingzeit beträgt nach Entfernung des Pflasters ca. 16 Stunden.

Bei Morphin, Hydromorphon, transdermalem Fentanyl und transdermalem Buprenorphin gibt es keine THD. Allerdings liegt unserer Erfahrung nach die Grenze beim transdermalen Fentanyl bei 300–400 µg/h.

Als Bedarfsmedikation für Schmerzsitzen kann u.a. auch bei transdermalem Buprenorphin jedes schnellwirksame Morphin verwendet werden. Für die Therapie von Schmerzsitzen steht orales transmukosales Fentanyl zur Verfüg-

ung – Behandlungsbeginn mit 400 µg – nach 15 Minuten können bei unzureichender Wirksamkeit zusätzlich 200 bzw. 400 µg transmukosal appliziert werden.

Die Behandlung eines opioidnaiven Patienten sollte grundsätzlich mit der niedrigsten Pflasterstärke begonnen werden. Entgegen früherer Vorstellungen kann aufgrund der geringen Anzahl von Rezeptoren, die durch Buprenorphin besetzt werden, ohne Unterbrechung der analgetischen Versorgung bei Notwendigkeit auf einen reinen Opioidagonisten (z. B. Morphin) umgestellt werden. Neben der oralen und transdermalen Opioidanwendung ist bei entzündlichen Schleimhaut- und Hautschäden die lokale Anwendung von 0,1%igem Morphingel eine therapeutisch sinnvolle Option.

Koanalgetika bei Tumorschmerz

Bei vielen Schmerzsyndromen ist eine Kombination von Opioiden und Nicht-Opioiden nicht ausreichend effektiv (Abb. 2). Daher sollte zusätzlich zum WHO-Stufenschema zur Behandlung verschiedener Symptome der Tumorerkrankung immer die Gabe von adjuvanten Medikamenten und Koanalgetika erwogen werden. Vor allem bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen ist der zusätzliche Einsatz von Koanalgetika in Kombination mit Opioiden zu empfehlen.

Trizyklische Antidepressiva

Trizyklische Antidepressiva wie Amitriptylin (25–75 mg/Tag) oder Clomipramin (1–2x 10–25 mg/Tag) werden vor allem bei neuropathischen, brennenden Dauerschmerzen verwendet. Ihre Wirkung beruht auf einer Verstärkung der schmerzhemmenden serotonergen und noradrenergen Bahnen. Die wesentli-

Abbildung 2

WHO-Stufenschema der Schmerztherapie	
Aufgaben für spezielle Schmerz- und Palliativzentren	4: starke Opiode parenteral (subkutan, intravenös, peridural, intrathekal)
Bei starken Opioiden antiemetische Prophylaxe und Obstipationsprophylaxe!	3: starke Opiode oral/transdermal ± Nichtopioid – Analgetika ± Adjuvantien z. B. Morphin retard 3 x 30 mg/die Bedarfsmedikation: nicht retardiertes Morphin 1/10 – 1/6 der Tagesdosis Bedarfsmedikation: z.B. Buprenorphin sublingual 0,2 mg
Bei starken Opioiden antiemetische Prophylaxe und Obstipationsprophylaxe!	2: schwache Opiode ± Nichtopioid-Analgetika ± Adjuvantien z. B. Tramadol retardiert 3 x 100 mg/die bis 3 x 200 mg/die Bedarfsmedikation: nicht retardiertes Tramadol, z.B. Tramadol Tropfen, 20 gtt = 50 mg
1: Nichtopioidanalgetika	Viszeraler Nozizeptorschmerz bei Koliken
Somatischer Nozizeptorschmerz	
Knochenschmerz	
z.B. Ibuprofen 3 x 600 mg/die	z.B. Metamizol 20–40 gtt alle 4 h
z.B. Diclofenac 3 x 50–100 mg/die	z.B. Butylscopolamin

Tabelle 4

chen Nebenwirkungen sind Mundtrockenheit, Sedierung, Schwindel und Tachykardie. Die analgetische Wirkung der Antidepressiva setzt erst nach drei bis vier Tagen ein.

Antikonvulsiva

Antikonvulsiva wie Carbamazepin (600–1.200 mg/Tag), Gabapentin (Neurontin®) (1.200–2.700 mg/Tag) und Pregabalin (Lyrica®) (150–600 mg/Tag) kommen bei blitzartig einschließenden neuropathischen Schmerzattacken zum Einsatz. Antikonvulsiva können Müdigkeit und Schwindel verursachen.

Kortikosteroide

Kortikosteroide wie Dexamethason (Fortecortin®) finden bei Nerven- und Weichteilkompressionen, Leberkapselspannung, Ödemen und Knochenmetastasen Anwendung und wirken antiphlogistisch. Gleichzeitig wirkt Dexamethason appetitsteigernd, euphorisierend und antiemetisch. Die Therapie sollte mit einer initialen i.v.-Bolusgabe von 40–100 mg begonnen werden. Danach folgt eine orale Gabe von 16 bzw. 8 mg Dexamethason. Zur Appetitsteigerung und Hebung der Stimmung empfiehlt sich eine Dauertherapie mit 4 mg Dexamethason p.o.

Koanalgetika: Auswahl nach Schmerzart

Medikamente	Dosierung mg/die	Anwendung
Amitriptylin (Saroten®)	25–100	Neuropathische Dauerschmerzen
Gabapentin (Neurontin®)	900–2.700	Neuropathische Dauerschmerzen
Pregabalin (Lyrica®)	150–600	Neuropathische Dauerschmerzen
Carbamazepin (Tegretol®)	600–1.200	Neuropathische Dauerschmerzen
Dexamethason (Fortecortin®)	Bolus 40–100 i.v., danach oral, über 2–3 Wochen	Nervenschmerzen oder Weichteilkompression, Hirnödem, Kapselschmerz, Knochenmetastasen, Übelkeit
Zoledronsäure (Zometa®)	4 i.v. alle 4 Wochen	Knochenschmerzen z. B. osteolytische Knochenmetastasen
Pamidronsäure (Aredia®)	30–90 i.v. 2–4 Wochen	alle Knochenschmerzen z. B. Osteolytische Knochenmetastasen
Butylscopolamin (Buscopan®)	Akut: 20 mg i.v., 3–5 x 10 mg oral	Kolikschmerzen z. B. Spasmen glatter Muskulatur
Midazolam (Dormicum®)	10–25 mg	Unruhezustände, Angst, Übelkeit

Zusammenfassung

Auch eine optimale Schmerztherapie kann nicht immer zu Schmerzfreiheit/Schmerzlinderung führen. Die Behandlung von Tumorschmerzen wird dann eine interdisziplinäre Aufgabe. Bei neu aufgetretenem Schmerz muss primär geklärt werden, ob eine kausale Behandlung der Schmerzen, wie z. B. die chirurgische Entfernung von Metastasen, eine Bestrahlung bzw. eine hormonell/zytostatische Behandlung möglich ist. Bei stärkeren Schmerzen sollte jedoch be-

reits parallel zur Diagnostik mit einer suffizienten medikamentösen Schmerztherapie begonnen werden.

*Univ.-Prof. Dr. Rudolf Likar
Abteilung für Anästhesiologie und
Allgemeine Intensivmedizin
A.ö. LKH Klagenfurt
St. Veiter Straße 47, A-9020 Klagenfurt
Tel.: +43/463/538-24 403
Fax-Dw: - 23 070
rudolf.likar@lkh-klu.at*