

Pharmakologisches Management von Tumorschmerzen

NEUE WHO-RICHTLINIEN

Schmerzen bei Tumorerkrankungen sind eine große Belastung für Patienten. Absolute Schmerzfreiheit kann nur in seltenen Fällen erzielt werden. Durch forcierte Zusammenarbeit verschiedener Disziplinen kann aber versucht werden, eine Erleichterung der Schmerzen zu erreichen.

Die frühzeitige Erkennung und Behandlung von Tumorschmerzen haben in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. 55 Prozent der Patienten, die sich einer Krebsbehandlung unterziehen, und 66 Prozent aller Patienten mit fortgeschrittener, metastasierter oder terminaler Krebserkrankung leiden unter Schmerzen.

Die rezenten Richtlinien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für das pharmakologische und strahlentherapeutische Management von Tumorschmerzen konzentrieren sich auf Schmerzen, die durch direkte Gewebszerstörung von Krebs verursacht werden (Ausdehnung in Weichteile, viszerale Beteiligung, Knochenbeteiligung, Nervenkompression oder Verletzung, erhöhter Hirndruck oder eine Kombination). Die Hauptsäule der Tumorschmerztherapie sind pharmakologische Interventionen, aber auch radiotherapeutische, anästhesiologische, neurochirurgische, psychologische und physiotherapeutische Interventionen sowie eine spirituelle und soziale Betreuung spielen eine wesentliche Rolle.

Obwohl orales Morphin von der WHO auf die Liste der essenziellen Medikamente („Model list of essential medicines“) gesetzt wurde, gaben 2015 nur 43 Prozent der Länder an, dass Morphine in öffentlichen Einrichtungen verfügbar waren. Während Patienten in den meisten Ländern unter unzureichendem oder keinem Zugang zu Opioidanalgetika leiden, wurde in den USA in den letzten zwei Jahrzehnten eine Epidemie von Opioidüberdosierungen beobachtet.

Grundlegende Prinzipien

Eine absolute Eliminierung von Tumorschmerzen ist in den meisten Fällen nicht möglich. Daher muss es das Ziel einer adäquaten Tumorschmerztherapie sein, die Schmerzen auf ein erträgliches Maß zu reduzieren, sodass noch eine bestmögliche Lebensqualität gewährleistet werden kann. Die Diagnose „refraktärer Schmerz“ sollte nicht zu rasch gestellt werden, da mutmaßliche refraktäre Schmerzen häufig auf einen Mangel an Zugang zu Standardschmerztherapien zurückzuführen sind.

- **Umfassendes Schmerzassessment und individuelle Schmerztherapie:** Der erste Schritt bei der Behandlung von Tumorschmerzen sollte immer die Beurteilung der Patienten sein. Diese Beurteilung (Assessment) sollte die Schmerzanamnese inklusive Schmerzskalen, Anamnese, körperliche Untersuchung, psychisches Befinden und gegebenenfalls weiterführende diagnostische Maßnahmen umfassen.
- **Gewährleistung der Sicherheit für Patienten, An- und Zugehörige, Betreuende und Gesundheitseinrichtungen:** Die Bereitstellung von Analgetika zur Behandlung von Tumorschmerzen kann Risiken für die Sicherheit von Patienten, ihren Familien und die Gesellschaft bedeuten. Vor der Verschreibung von Opioiden sollte die Anamnese der Patienten genau berücksichtigt werden. Die sichere Lagerung von Opioiden sollte auf Haushaltsebene optimiert und Vorkehrungen für die sichere Entsorgung oder Rückgabe nicht verwendeter Opioiden an eine Apotheke nach dem Tod der Patienten oder bei Nichtgebrauch getroffen werden.



- **Erstellung eines Schmerzmanagementplans unter Berücksichtigung pharmakologischer, psychosozialer und spiritueller Aspekte:** Schmerzempfinden setzt sich zusammen aus biologischen, psychologischen, sozialen, kulturellen und spirituellen Aspekten einer Person. Daher sind neben pharmakologischen Interventionen auch Aspekte psychosozialer und spiritueller Versorgung ein wesentlicher Bestandteil eines multimodalen Therapiekonzeptes. Kulturelle Aspekte sollten unbedingt mit einbezogen werden.

Applikation der analgetischen Medikamente

Oral („by the mouth“): Analgetika sollten nach Möglichkeit oral verabreicht werden, um eine maximale Patientenautonomie zu gewährleisten.

Nach der Uhr (“by the clock“): Analgetika sollten in angemessenen, festgelegten Zeitintervallen verabreicht werden. Die Dosis sollte schrittweise erhöht werden, bis die Patienten eine Besserung verspüren. Die nächste Dosis sollte gegeben werden, bevor die Wirkung der vorherigen Dosis nachgelassen hat.

Individuell: Die Schmerzbehandlung erfordert eine sorgfältige Anamnese und ein Assessment. Eine Differentialdiagnose der

Art des Schmerzes (zum Beispiel nozizeptiv somatischer, nozizeptiver viszeraler oder neuropathischer Schmerz) sowie die Evaluation der genauen Lokalisation helfen bei der Erstellung eines optimalen Behandlungskonzeptes. Die alten WHO-Guidelines inkludierten die Verwendung der WHO-Schmerzleiter zur Erstellung von Therapiekonzepten gegen Tumorschmerzen. Neue Erkenntnisse bescheinigen der Schmerzleiter lediglich eine begleitende Funktion. Vor allem bei starken Tumorschmerzen ist die zweite Stufe zu vernachlässigen. Das Ansprechen der Patienten auf Opioide kann aufgrund biologischer und biopsychosozialer Aspekte stark variieren. Nebenwirkungsprofile und Patientenwünsche können die Wahl des Opioids beeinflussen.

Basistherapie: Die Basis der analgetischen Therapie ist die regelmäßige Einnahme lang wirksamer Substanzen, meist in retardierter Form. Diese Medikamente werden unter Berücksichtigung einer individuell gegebenen Tagesrhythmik des Schmerzes nach einem festen Therapieplan verordnet. Die analgetische Therapie wird stufenweise in der Dosierung angepasst, bis eine adäquate Schmerzlinderung erreicht ist. Bei Erwachsenen, älteren Menschen und Jugendlichen mit Tumorschmerzen sollten generell zu Beginn der Therapie nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), Paracetamol und Opioide verwendet werden, entweder alleine oder in Kombination, um eine schnelle, wirksame →



Tab. 1: Strategie zur Opioidreduktion

Klinische Situation	„Tapering“ (Ausschleich)-Strategie	Anmerkungen
Bei kurzem Gebrauch von Opioiden (Dauer weniger als zwei Wochen)	Tapern (ausschleichen) nur wenn noch ein Restschmerz besteht Wurde die Ursache des Schmerzes erfolgreich und restlos behandelt, kann die Opioidtherapie abrupt beendet werden.	Körperliche Abhängigkeit sehr unwahrscheinlich
Langzeittherapie mit Opioiden (länger als ein Monat)	Tapern (ausschleichen) um 10 % pro Woche Tretan Symptome eines Opioidentzuges auf (Opioidverlangen, Angstzustände, Schlaflosigkeit, Bauchschmerzen, Übelkeit, Diarrhoe, Schwitzen, Mydriasis, Zittern, Tachykardie, Gänsehaut) – wieder auf die ursprüngliche Dosis erhöhen und alle zwei Wochen um 10 % tapern	Ein gewisses Maß an körperlicher Abhängigkeit wahrscheinlich
Opioidgebrauch zwischen zwei bis vier Wochen	Tapern (ausschleichen) um 10 % - 50 % pro Woche Tretan Symptome eines Opioidentzuges auf – wieder auf die ursprüngliche Dosis erhöhen und sukzessive Tapern	Körperliche Abhängigkeit unklar
Langzeitgebrauch von Opioiden	Wenden Sie sich nach Möglichkeit an Spezialisten für Opioidmissbrauch. Betrachten Sie die Behandlung der Opioidmissbrauchsstörung als Teil des Taperns	

(adaptiert nach Dowel)

→ und sichere Schmerzkontrolle zu erreichen. Wie es die klinische Praxis zeigt, sollten NSAR an die Organfunktionen (Herz, Nieren) angepasst und in einem onkologischen Setting möglichst kurzfristig eingesetzt werden. Metamizol wird in den neuen WHO-Guidelines nicht erwähnt, da es in den USA und Großbritannien nicht erhältlich ist. Es gibt aber genügend Evidenz, um auch Metamizol zum Beginn und zur Fortführung einer adäquaten Tumorschmerztherapie zu verwenden.

Durchbruchschmerzen: Für Durchbruchschmerzen muss eine schnell wirksame Zubereitung eines Analgetikums als Bedarfsmedikation zur Verfügung stehen. Dabei muss die Wirkdauer die Länge des Schmerzschubes abdecken, die Wirkstärke der Schmerzintensität angemessen und die Applikationsform von Patienten leicht anwendbar sein. Die Intervalle zwischen der Einnahme der einzelnen Dosen der Bedarfsmedikation hängen von mehreren Faktoren ab. Wenn die Durchbruchschmerzattacken Stunden auseinanderliegen, sollte jeweils das Bedarfsmedikament gegeben werden. Bei häufiger auftretenden Schmerzattacken (>4/Tag) sollte jedoch die Erhöhung der Dauermedikation der Opioide oder die Umstellung auf ein stärkeres Analgetikum erwogen werden.

Switchen oder Rotation von Opioiden: Patienten, die zunehmende Dosen eines Opioids wegen progredienter Tumorschmerzen erhalten, können auch zunehmend an Nebenwirkungen leiden oder eine Toleranz für das entsprechende Opioid entwickeln. Eine „Opioidrotation“ oder ein „Opioidswitch“ können die Schmerzkontrolle verbessern oder unerwünschte Nebenwirkungen reduzieren.

Verabreichungswege für Opioide: Wann immer möglich, sollte die orale Einnahme von Opioiden bevorzugt werden, um Patienten die Unannehmlichkeit einer parenteralen Administration zu ersparen. Dysphagie, Darmobstruktionen oder Nausea

und Emesis können jedoch zu einer parenteralen Verabreichung zwingen. Sind orale oder transdermale Wege nicht möglich, wird der subkutane Weg bevorzugt. Intramuskuläre Injektionen sind nicht anzuraten, da die subkutane Gabe für die Patienten weniger schmerzhaft ist. In den WHO-Guidelines wird auf die intravenöse Gabe von Opioiden nicht explizit eingegangen; diese ist jedoch im täglichen Alltag eine gut durchführbare (vor allem wenn ein Port-a-Cath oder ein peripher-invasiver Katheter vorhanden ist) und wirksame Form der Applikation.

Opioidreduktion: Werden Tumorschmerzen weniger, weil sich durch die Antitumorthherapie (zum Beispiel Medikamente, Operation oder Strahlentherapie) der Tumor verkleinert, kann die Reduktion von Opioiden notwendig werden. Die neuen WHO-Guidelines stellen hierfür eine Tabelle bereit (Tab. 1).

Adjuvante Therapien zur Tumorschmerzbehandlung

Adjuvante Analgetika, die in Kombination mit Opioiden verwendet werden, haben sich in der Tumorschmerztherapie als vorteilhaft erwiesen.

Steroide: Steroide gehören zu den am häufigsten verwendeten adjuvanten Arzneimitteln zur Behandlung von Tumorschmerzen verschiedener Ursachen: Knochenschmerzen, neuropathische Schmerzen und viszerale Schmerzen. Steroide sollen zur Schmerzkontrolle eingesetzt werden, wenn sie indiziert sind. Generell sollten sie so kurz wie möglich verschrieben werden. Komorbiditäten wie zum Beispiel Diabetes mellitus, Hypertonie oder ausgeprägte Wunden sind zu berücksichtigen.

Antidepressiva: Krebsbedingte neuropathische Schmerzen sind häufig und können entweder durch die Krankheit selbst oder durch die Therapie verursacht werden. Zwei Klassen von →

Pharmakologisches Management von Tumorschmerzen

→ Antidepressiva, nämlich die trizyklischen Antidepressiva (TCA) und die selektiven Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (SNRI), werden häufig als adjuvante Medikamente zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen eingesetzt.

Antikonvulsiva: Antikonvulsiva werden häufig zur Therapie neuropathischer Schmerzen eingesetzt. Gabapentin, Pregabalin, Carbamazepin und Valproat sind laut WHO-Guidelines die Antiepileptika der Wahl zur Behandlung neuropathischer Schmerzen. In der klinischen Praxis wird Carbamazepin in Österreich bei Tumorschmerzen aufgrund der Gefahr von CYP-Interaktionen und Agranulozytose selten eingesetzt. Auch Valproat ist aufgrund seiner Lebertoxizität ein Reserveantikonvulsivum.

Management von Knochenschmerzen

Für einige Patienten ist eine Kombinationsbehandlung aus Medikamenten und nicht-pharmakologischen Maßnahmen am besten. Wenn immer möglich, sollten auch strahlentherapeutische Maßnahmen in Betracht gezogen werden.

Bisphosphonate: Bisphosphonate hemmen die Osteoklastenaktivität und verhindern bei Knochenmetastasen die erhöhte Knochenresorption. Außerdem können sie die Komplikationen skelett-assoziiierter Events verhindern und Knochenschmerzen

vermindern. Clodronat, Ibandronat, Pamidronat, Risendronat, Etidronat und Zoledronat gehören zur Gruppe der Bisphosphonate.

Monoklonale Antikörper: Monoklonale Antikörper gegen verschiedene Targets, zum Beispiel Osteoklasten oder Nervenwachstumsfaktoren, wurden untersucht. Die WHO spricht aufgrund mangelnder Daten keine Empfehlung für die Verwendung monoklonaler Antikörper aus.

Begleittherapien

Die regelmäßige Einnahme von Laxantien zur Obstipationsprophylaxe unter der Therapie mit starken Opioiden ist ebenso unverzichtbar wie initial die bedarfsweise oder auch regelmäßige Anwendung von Antiemetika. Ebenso sollte bei der zusätzlichen Gabe von nichtsteroidalen Antiphlogistika ein Magenschutzpräparat erwogen werden. ←

Literatur bei den Verfassern

*OÄ Priv. Doz. Dr. Gudrun Kreye, Dr. Maria Magdalena Klausner
Abteilung für Palliativmedizin, Klinische Abteilung für
Innere Medizin 2, Universitätsklinikum Krems
Assoz. Prof. Dr. Eva Katharina Masel, MSc
Abteilung für Palliativmedizin, Klinik für Innere Medizin I,
Medizinische Universität Wien*