

# Tumorschmerztherapie

R. Likar<sup>1</sup>

- 1) Abteilung für Anästhesiologie und allgemeine Intensivmedizin, Schmerzambulanz, LKH Klagenfurt

Die Zahl der Tumorerkrankungen in Österreich wächst. Ungefähr 25% der Todesfälle pro Jahr sind aufgrund von Tumorerkrankungen. Im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung leiden 70-90% der Patienten unter behandlungsbedürftigen Schmerzzuständen [1]. Schmerzen sind das häufigste Symptom maligner Erkrankungen. Für den Patienten bedeutet Schmerz einen deutlichen Verlust der Lebensqualität. Deshalb ist eine frühzeitige, interdisziplinäre Diagnostik und Therapie von Schmerzen bei Tumorpatienten notwendig. Neben einer Kausaltherapie (Operation, Chemo-, Hormontherapie, Radiatio) muß parallel mit einer symptomatischen medikamentösen Schmerzbehandlung begonnen werden [2]. Ziel der Behandlung sollte eine für den Patienten akzeptable Schmerzreduktion mit wenigen Nebenwirkungen sein.

## Ätiologie und Pathogenese von Tumorschmerzen

60-90% der Schmerzzustände bei Tumorpatienten sind direkt **tumorbedingt**. Hierbei kann der Schmerz sowohl durch den Primärtumor als auch durch Metastasen verursacht werden. Der Schmerz kann durch Infiltration, Kompression mit konsekutiver Durchblutungsstörung, durch Ödem, Ulzeration und Perforation entstehen. 10-25% der Schmerzzustände sind **therapiebedingt**. Operation, Chemo-, Hormontherapie oder Radiatio verursachen schmerzhafte Folgezustände wie z.B.: Neuralgie, Phantomschmerz, Fibrose, Mukositis oder Ödem. Außerdem unterscheidet man zwischen **tumorassoziierten** (5-20%, z.B.: Pneumonie, Pilzinfektion, Venenthrombose, Dekubitus) und **tumorunabhängigen** (3-10%, z.B.: Migräne, Arthritis) Schmerzursachen [2].

Der Schmerz ist ein komplexes psychophysisches Phänomen. Neben den verschiedenen somatischen Ursachen beeinflussen kulturelle, psychosoziale und spirituelle Faktoren das Schmerzerleben [4].

Pathophysiologisch unterteilt man den Karzinomschmerz in **Nozizeptorschmerz** und **neuropathischen Schmerz**. Nozizeptorschmerz entsteht durch direkte Aktivierung freier Nervenendigungen von A-delta- und C-Fasern (Nozizeptoren). Er wird weiter in einen somatischen und viszeralen Schmerz unterteilt. **Somatische Schmerzen** (z.B. Knochenmetastasen) entstehen vorrangig durch Sensibilisierung und Aktivierung von Nozizeptoren durch endogene algetische Mediatoren wie Bradykinin, Serotonin und Prostaglandin. Somatische Schmerzen sind meist gut lokalisierbar, stechend, bohrend und bewegungsabhängig. **Viszerale Schmerzen** (z.B. Kapseldehnung, Schleimhautulzeration) entstehen vor allem durch Druck auf Nozizeptoren infolge von Volumenvermehrungen oder Dehnung innerer Organe. Sie sind häufig kolikartig, drückend und haben eine diffuse Ausbreitung, die in die sogenannten Head'schen Zonen an der Körperoberfläche übertragen werden kann. Durch Schädigung des peripheren bzw. zentralen Nervensystems entstehen **neuropathische Schmerzen**. Tumorkompression oder Tumorinfiltration von Nerven, Schädigung von Nerven bei Operationen oder radiatiobedingte Plexopathien können neuropathische Schmerzen verursachen. Diese werden oft als brennende Dauerschmerzen (kausalgiformer Schmerz) oder als blitzartig einschließende Schmerzattacken (neuralgieformiger Schmerz) beschrieben. Neuropathische Schmerzen strahlen teilweise nach peripher in das Versorgungsgebiet des betroffenen Nerven aus (projizierter Schmerz). Diese Kenntnis der Ätiologie und Pathogenese von Schmerzen bei Tumorpatienten ist eine wichtige Therapievoraussetzung und bestimmt die Auswahl der Medikamente [5,6].

## Therapieprinzipien

- Eine erfolgreiche Schmerztherapie setzt eine gründliche Schmerzanamnese und Dokumentation voraus. Der Charakter, die Lokalisation, die Dauer und Intensität des Schmerzes müssen festgehalten werden. Zur Erfassung der Schmerzintensität eignen sich Mess-Skalen wie z.B. die numerische Ratingskala (0 = kein Schmerz, 10 = unerträglicher Schmerz) oder die visuelle Analogskala (in Form von Schmerzlinealen).
- Jeder Patient erhält eine für seinen Schmerzverlauf individuell angepaßte Therapie.
- Jeder Patient hat das Recht auf eine ausführliche Aufklärung über mögliche Therapieverfahren bzw. über evtl. einzusetzende Medikamente mit ihren Nebenwirkungen.

- In jeder Phase der Erkrankung muß erneut die Möglichkeit einer kausalen Therapie erwogen werden.
- Eine orale oder transdermale Medikamentenverabreichung ist zu bevorzugen. Eine parenterale Applikation bedarf einer besonderen Indikation.
- Die Medikamenteneinnahme soll regelmäßig nach einem festem Zeitschema erfolgen. Die Medikamente sollen nicht erst dann eingenommen werden, wenn Schmerzen auftreten, da dann die Gefahr der Entwicklung einer psychischen Abhängigkeit erhöht ist.
- Langwirksame Retardpräparate sollen verwendet werden, 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.

## WHO-Stufenplan

Die WHO nennt für das von ihr vorgeschlagene Stufenschema Erfolgsraten von bis zu 90% [3].

### Stufe I: Nichtopioid-Analgetika

Zu den Nichtopioid-Analgetika gehören die nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) wie Acetylsalicylsäure, Ibuprofen und Diclofenac, Anilinderivate wie Paracetamol und Pyrazolderivate wie Metamizol (Tabelle I). Bei den meisten dieser Medikamente treten ab bestimmten Dosierungen verstärkt Nebenwirkungen auf ohne Steigerung des analgetische Effektes (Ceiling-Effekt).

- **NSAR** hemmen das Enzym Cyclooxygenase I und II (COX-I und II) wodurch es zentral und peripher zu einer verminderten Prostaglandinsynthese kommt. Die COX-I besitzt im Magen-Darm-Trakt eine wichtige zytoprotektive Funktion und ist für die Regulation der Durchblutung der Nierenglomeruli sowie für die Thrombozytenaggregation notwendig. Da die COX-I durch die NSAR ubiquitär gehemmt wird, können u.U. lebensbedrohliche Nebenwirkungen wie Magenulcera, Niereninsuffizienz und Blutungsneigungen erklärt werden. Neuere selektive COX-II-Hemmer wie Celecoxib und Rofecoxib zeigen auf diesem Gebiet eine geringere Nebenwirkungsrate. Allerdings müssen klinische Langzeitergebnisse ihre Effektivität und allgemeine Verträglichkeit noch beweisen. NSAR werden vor allem bei somatischen Nozizeptorschmerzen verwendet, evtl. ist eine Ulkusprophylaxe mit Protonenpumpenhemmern und Misoprostol ratsam.
- **Metamizol** bewirkt eine zentrale Hemmung der Prostaglandinsynthese. Aufgrund seiner zusätzlichen spasmolytischen Wirkung wird es vor allem bei viszerale Schmerzen eingesetzt. Verglichen mit anderen Analgetika ist die Nebenwirkungsrate gering. Die gefürchtete Nebenwirkung der Agranulozytose ist mit geschätzten 1/1 Mio. Anwendungen sehr selten [7].
- **Paracetamol** ist ein schwaches Analgetikum ohne antiphlogistische Wirkung, das in der Tumorschmerztherapie als Ausweichpräparat gilt. Es besitzt nur eine geringe therapeutische Breite und führt bei Überschreitung der Tageshöchstdosierung (THD) von 100 mg/kg zu Leberzellschäden [6,7].

**Tabelle I: Nichtopioid-Analgetika**

Wirkstoff	Handelsname z.B.	Einzel-dosis mg/kg KG	Wirkdauer h	Dosierungsvorschläge mg/die	Tageshöchst-dosis (THD) in mg
Ibuprofen	Avallone®	10	8	3-4 x 400-600	2400
Diclofenac	Voltaren®	1	8	3-4 x 50	200
Metamizol	Novalgine®	10	4	4-6 x 500-1000	6000
Paracetamol	Mexalen®	15	6	4-6 x 500-1000	6g (THD:max.72h)
Celecoxib	Celebrex®	1,5-3	12	1-2 x 100-200	400
Rofecoxib	Vioxx®	0,25	24	1-2 x 12,5-25	25

### Stufe II und III: schwache und starke Opiode

Kann mit den Nichtopioid-Analgetika keine akzeptable Schmerzreduktion erzielt werden, ist die zusätzliche Verschreibung eines Opioids erforderlich. In den meisten Fällen werden hier reine Agonisten verwendet. Eine Kombination von Opioiden ist nur in seltenen Ausnahmefällen ratsam. Zur

Stufe II gehören Tramadol (THD 600 mg/d) und Dihydrocodein (DHC) (THD 240 mg/d). Aufgrund der Metabolisierung und Elimination sollte bei Leberinsuffizienz **Tramadol** bevorzugt werden. **DHC** ist bei einer zusätzlich erwünschten antitussiven Wirkung induziert. Allerdings verursacht dieses Medikament eine ausgeprägte Obstipation, so daß wie bei den starken Opioiden die prophylaktische Gabe eines Laxans notwendig ist. Bei unzureichender Wirkung sollte zügig auf ein starkes Opioid der Stufe III umgestellt werden. Hierbei sind die äquianalgetischen Umrechnungsregeln zu beachten (Tabelle II). Es gilt z.B. 400 mg Tramadol i.v.  $\cong$  40 mg Morphin i.v.  $\cong$  120 mg retardiertem Morphin oral. Aufgrund einer inkompletten Kreuztoleranz wird bei der Opioidrotation eine Dosisreduktion von bis zu 30% empfohlen. Bei einer errechneten Dosis von 120 mg Morphin oral werden 3x30 mg retardiertes Morphin verabreicht. Zusätzlich wird als Bedarfsmedikation 1/6 der Tagesdosis in Form von schnellfreisetzendem, nicht-retardiertem Morphin verordnet.

**Tabelle II:Opioid-Umrechnungstabelle**

Wirkstoff	Handelsname z.B.	Angaben in mg							
		150	300	450	600				
Tramadol oral	Tramal <sup>®</sup>	150	300	450	600				
Tramadol s.c., i.v.	Tramal <sup>®</sup>	100	200	300	400	500			
Morphin oral	Mundidol retard. <sup>®</sup>	30	60	90	120	150	180	210	240
Morphin s.c., i.v.	Vendal. <sup>®</sup>	10	20	30	40	50	60	70	80
Oxycodon oral	Oxygesic <sup>®</sup>		30		60		90		120
Hydromorphon oral	Hydal <sup>®</sup>	4	8	12	16	20	24	28	32
Fentanyl TTS (µg/h)	Durogesic <sup>®</sup>		25		50		75		100
Burprenorphin s.l.	Temgesic <sup>®</sup>	0,4	0,8	1,2	1,6	2,0	2,4	2,8	3,2
Buprenorphin s.c.,i.v.		0,3	0,6	0,9	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4
Buprenorphin TTS (µg/h)			35	52,5	70	87,5	105	122,5	140

Auf der Stufe III ist **Morphin** nach wie vor das Standardmedikament mit einer insgesamt guten Verträglichkeit. Opiode bewirken präsynaptisch eine Hemmung der Transmitterfreisetzung z.B. von Substanz P und postsynaptisch eine Anhebung der Schmerzschwelle. Außerdem werden die deszendierenden, hemmenden Schmerzbahnen aktiviert. Morphin ist ein reiner  $\mu$ -Rezeptoragonist mit einer oralen Bioverfügbarkeit von 30%. Eine Kombination aus retardiertem Morphin als Basismedikation und kurzwirksamen Morphin für Schmerzspitzen ermöglicht in den meisten Fällen eine gute Schmerzreduktion. Bei Niereninsuffizienz und bei älteren Patienten empfiehlt sich eine Dosisreduktion oder eine Opioidrotation, da es zu einer Kumulation der Morphinmetaboliten Morphin-3- und Morphin-6-Glucuronid kommen kann. Ein Alternativpräparat wäre in diesem Fall das **Hydromorphon**. Hydromorphon besitzt eine Bioverfügbarkeit von 40% und weist im Vergleich zu Morphin bei einigen Patienten geringere Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen auf. Eine weitere Alternative stellt das **transdermale Fentanyl** da. Die Akzeptanz der Patienten erhöht sich durch den nur jeden dritten Tag notwendigen Pflasterwechsel. Die Wirkung des Pflasters tritt durchschnittlich erst nach 12 Stunden ein. Die Abklingzeit beträgt nach Entfernung des Pflasters ca. 16 Stunden. Als Bedarfsmedikation für Schmerzspitzen kann schnellwirksames Morphin verwendet werden. Nebenwirkungen wie Übelkeit und Obstipation sind beim transdermalen Fentanyl geringer ausgeprägt als beim Morphin. Bei Morphin, Hydromorphon und bei transdermale Fentanyl gibt es keine THD. Allerdings liegt unserer Erfahrung nach die Grenze bei der Verwendung des transdermalen Fentanyls bei 300-400 µg/h. Zu den starken Opioiden zählt auch der Partialagonist **Buprenorphin**. Die THD von Buprenorphin liegt bei 3,2 mg, von besonderer Bedeutung kann die sublinguale und bald auch transdermale Applikationsform sein. Im Vergleich zum Morphin wird dem Buprenorphin eine geringere Atemdepression, eine geringere Obstipation und eine geringere Tonusierung des Spinchter Oddi zugesprochen.

## Nebenwirkungen der Opiode

Sowohl die schwachen als auch die starken Opiode können Nebenwirkungen wie Obstipation, Übelkeit/ Erbrechen, Sedierung, Verwirrtheit, Atemdepression, Harnverhalt, Juckreiz, Myoklonien und Schwitzen verursachen. Sedierung und Atemdepression sind Zeichen einer Überdosierung. Obstipation ist eine chronische Nebenwirkung, die von Beginn an prophylaktisch behandelt werden sollte

(Tabelle III). Übelkeit, Erbrechen und Müdigkeit verschwinden aufgrund einer Toleranzentwicklung in der Regel nach ca. 14 Tagen (Tabelle IV). Bei den restlichen Nebenwirkungen kommt es zu keiner Toleranzentwicklung. Neben einer symptomatischen Therapie, ist eine Opioidrotation empfehlenswert, wodurch es häufig zu einem Verschwinden der Nebenwirkung kommt [5,6,7].

### **Tabelle III Stufenschema der Obstipationsbehandlung**

<b>Stufe I:</b>	<b>Natriumpicosulfat</b> (Guttalax <sup>®</sup> ) 10 – 20 Tropfen 1-2 mal täglich <b>Lactulose</b> (Laevulac <sup>®</sup> ) 3 x 15 – 30 ml (1 Eßlöffel) <b>Macrogol</b> (Movicol <sup>®</sup> ) 1-2 x 1 Beutel / die
<b>Stufe II + I:</b>	<b>Sennosid</b> (Pursennid <sup>®</sup> ) 2 x täglich 1 Teelöffel
<b>Stufe III + I:</b>	<b>Sorbitol</b> (Mikroklist <sup>®</sup> ), Einläufe, digitale Ausräumung

### **Tabelle VI Stufenschema der Therapie von Übelkeit und Erbrechen**

<b>Stufe I:</b>	<b>Metoclopramid</b> (Paspertin <sup>®</sup> ) 3 x 10 mg (3 x 30 Tropfen) 20 min vor Opioidaufnahme <b>Haloperidol</b> (Haldol <sup>®</sup> ) 3 x 0,5 mg (3 x 5 Tropfen) 20min vor Opioidaufnahme
<b>Stufe II + I:</b>	<b>Dimenhydrinat</b> (Vertirosan <sup>®</sup> ) 3 x 100 – 200 mg
<b>Stufe III + I:</b>	<b>Ondansetron</b> (Zofran <sup>®</sup> ) 3 x 4 – 8mg oder <b>Dexamethason</b> (Fortecortin <sup>®</sup> ) 4 – 8mg
<b>Stufe IV + III:</b>	<b>Midazolam</b> (Dormicum <sup>®</sup> ) 5-10 mg/die

## **Ko-Analgetika**

- **Trizyklische Antidepressiva** wie Amitriptylin (25-75 mg/die) oder Clomipramin (1-2 x 10-25 mg/die) werden vor allem bei neuropathischen brennenden Dauerschmerzen verwendet. Ihre Wirkung beruht auf einer Verstärkung der schmerzhemmenden serotonergen und noradrenergen Bahnen. Die wesentlichen Nebenwirkungen sind Mundtrockenheit, Sedierung, Schwindel und Tachykardie. Die analgetische Wirkung der Antidepressiva setzt erst nach drei bis vier Tagen ein.
- **Antikonvulsiva** wie Carbamazepin (600-1200 mg/die) und Gabapentin (1200-2400 mg/die) kommen bei blitzartig einschießenden neuropathischen Schmerzattacken zum Einsatz. Die Wirkung vom Carbamazepin beruht auf der Stabilisierung von erregbaren neuronalen Membranen durch Blockierung von Na-Kanälen. Gabapentin vermindert die Bildung von exzitatorischen Neurotransmittern wie z.B. Glutamat und hemmt Ca-Kanäle. Auch diese Medikamente können Müdigkeit und Schwindel verursachen.
- **Kortikosteroide** wie Dexamethason finden bei Nerven- und Weichteilkompressionen, bei Leberkapselspannung, Ödemen und Knochenmetastasen Anwendung. Die Wirkung beruht auf antiphlogistischen Effekten. Gleichzeitig wirkt Dexamethason appetitssteigernd, euphorisierend und antiemetisch. Die Therapie sollte mit einer initialen i.v. Bolusgabe von 40-100 mg begonnen werden. Danach sollte die orale Medikation von 8 mg langsam ausgeschlichen werden.
- **Bisphosphonate** wie Clodronsäure (i.v. oder oral) oder Pamidronsäure (60-90 mg i.v. über 2h alle 4 Wochen) finden vor allem bei Schmerzen aufgrund von Knochenmetastasen Anwendung [5,7].

## **Invasive Therapie und adjuvante Verfahren**

Da bei 90% der Tumorpatienten eine effektive Schmerzlinderung mit einer medikamentösen Therapie erreicht werden kann, treten invasive Verfahren wie Nervenblockaden mit Lokalanästhetika oder Opioiden, destruiende Nervenblockaden (Neurolyse) oder rückenmarksnahen Analgesieverfahren immer weiter in den Hintergrund. Die Indikationsstellung für destruktive Verfahren muß genau überprüft werden. Es dürfen nur nervale Strukturen unterbrochen werden, die wenige oder keine motorische Funktion haben.

Auch in der Tumorschmerztherapie können neben den pharmakologischen Methoden adjuvante Verfahren eingesetzt werden. Hierzu zählen Entspannungsverfahren, die transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) und Akupunktur. Ein großer Vorteil dieser Behandlungsmethoden ist die Nebenwirkungsfreiheit [4,5,7].

## **Zusammenfassung**

Da gerade bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen häufig Schmerzen auftreten, ist eine effektive Schmerztherapie zur Erhaltung der Lebensqualität der Patienten unbedingt notwendig. Das Stufenschema der WHO gilt bei der Analgetikatherapie als Leitlinie und kann gezielt mit Ko-Analgetika

kombiniert werden. Je nach Schmerzintensität werden Nichtopioid-Analgetika, schwache oder starke Opioide eingesetzt. Eine orale bzw. transdermale Applikationsform mit Retardpräparaten nach einem festen Zeitschema ist zu bevorzugen. Nebenwirkungen sollen frühzeitig, teilweise prophylaktisch behandelt werden. In sehr seltenen Fällen werden neurolytische bzw. neurochirurgische Verfahren angewendet.

[1] Heidemann E. (1999) Tumorpatienten in Deutschland: Was wissen wir über Schmerzprävalenzen? Schmerz 13:249-252

[2] Leitlinien zur Tumorschmerztherapie. Tumordiagnostik u. Therapie 20(1999):105-128

[3] WHO (1996) Cancer pain relief-2<sup>nd</sup> edition; With a guide to opioid availability. World Health Organization, Geneva

[4] Hanekop G.G. et al. (2000) Schmerztherapie in der Palliativmedizin, Internist 41:633-640

[5] Sittl et al. (2000) Schmerztherapie beim metastasierten Mammakarzinom. Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms -State of the Art- W. Zuckschwerdt Verlag München

[6] Broer H, Schnürisch H.G. (1997) Beitrag der Anästhesiologie zur onkologischen Schmerztherapie Gynäkologe 30:864-874

[7] Hankemeier et al. (2000) Tumorschmerztherapie, Springer-Verlag

Korrespondierender erster Autor:

Univ.-Doz.Dr. Rudolf Likar, Abteilung für Anästhesiologie und allgemeine Intensivmedizin, Schmerzambulanz, LKH Klagenfurt, A-9020 Klagenfurt, St.Veiter Straße 47, Tel. +43 0463/538/23428, Fax: +43 0463/538/22028