

# Schmerztherapie in der Palliativmedizin

## Pain Management in Palliative Care

Martin B. Steins, Corinna Eschbach, Matthias Villalobos, Michael Thomas



Die konsequente Schmerztherapie ist ein wichtiger Pfeiler der Symptomkontrolle in der palliativmedizinischen Thoraxonkologie. Neben der medikamentösen Therapie sind die psychischen und sozialen Umstände der betroffenen Patienten als Faktoren zu berücksichtigen, die die Schmerzerfahrung mitbeeinflussen. Primäre Ziele sind das Erreichen einer größtmöglichen Schmerzarmut und damit die Sicherstellung einer ausreichenden Lebensqualität.

### Einleitung

Für die Symptomenkontrolle bei thoraxonkologischen Palliativpatienten ist neben der Behandlung von Dyspnoe die Schmerztherapie vorrangig. Bei Tumorpatienten ist der überwiegende Teil der Schmerzen direkt tumorbedingt (60–90%), ein geringerer Anteil therapiebedingt (10–25%), tumorassoziiert (5–20%) oder selten auch tumorunabhängig (bis 10%) [1].

Pathophysiologisch wird bei der Schmerzgenerierung zwischen nozizeptiven und neuropathischen Schmerzen unterschieden. Erstere unterliegen der direkten Erregung spezifischer Schmerzrezeptoren, letztere der Reizung peripherer Nerven oder Nervenwurzeln. Auch klinisch finden sich differente Schmerzqualitäten in Abhängigkeit von der jeweiligen Reizung. Während nozizeptive Schmerzen von den betroffenen Patienten in der Regel gut lokalisiert werden können, sind neuropathische Algesien eher ausstrahlend und werden vielfach als Missempfindungen mit brennendem Charakter beschrieben. Diese Differenzierung zwischen nozizeptivem und neuropathischem Schmerz hat insbesondere Bedeutung für die Auswahl und Kombination der passenden Therapeutika.

Darüber hinaus sind Tumorschmerzen von einer Reihe unterschiedlicher Einflussgrößen aus dem psychischen bzw. psychosozialen Bereich abhängig, wie Ängste, Einsamkeit, Hoffnungslosigkeit und Depressivität. Cicely Saunders, die Begründerin der modernen Palliativmedizin in England, hatte daher gefordert, diese unterschiedlichen Dimensionen des Schmerzes aus physischer, psychischer, sozialer und spiritueller Sicht in ihrem gesamten Zusammenhang zu betrachten, und hierfür zusammenfassend den Begriff „Total Pain“ geprägt (► **Abb. 1**) [2].

In diesem Beitrag wird ein Leitlinien-orientierter Überblick über die Tumorschmerztherapie mit Schwerpunkt auf der medikamentösen Behandlung gegeben. Nach der Lektüre kennen die Leser die Prinzipien der Schmerztherapie, die grundlegenden Präparate im klinischen Alltag einschließlich der Ko-Medikationen sowie die typischen klinischen Situationen in der täglichen Anwenderpraxis.

### Prinzipien der Schmerztherapie

Die medikamentöse Schmerztherapie muss eingebettet werden in die patienteneigene, physische wie auch psychosoziale Situation. Sie ist im Aufbau einfach zu gestalten und sollte neben der Basismedikation auch eine ausreichende Bedarfsanalgesie umfassen. Beides ist entsprechend dem individuellen Schmerzniveau zu titrieren, um eine rasche Schmerzeinstellung bei einem möglichst niedrigen Nebenwirkungsprofil zu erreichen.

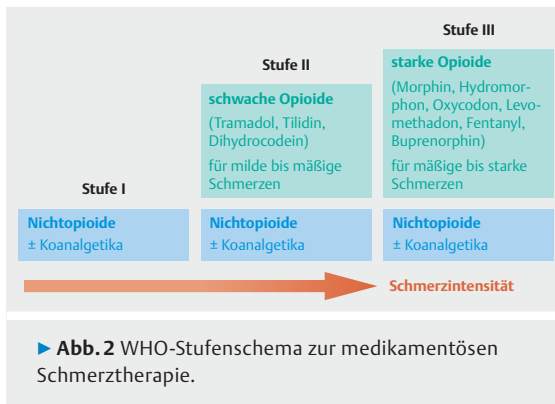
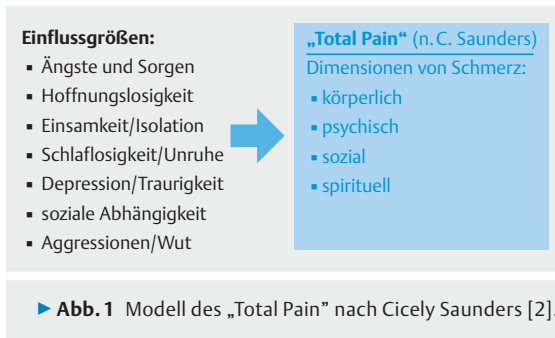
In der klinischen Praxis ist weiterhin der Grundsatz bedeutsam, dass eine medikamentöse Tumorschmerztherapie vorrangig

- durch den Mund,
  - nach der Uhr und
  - „auf der Treppe“
- erfolgen sollte.

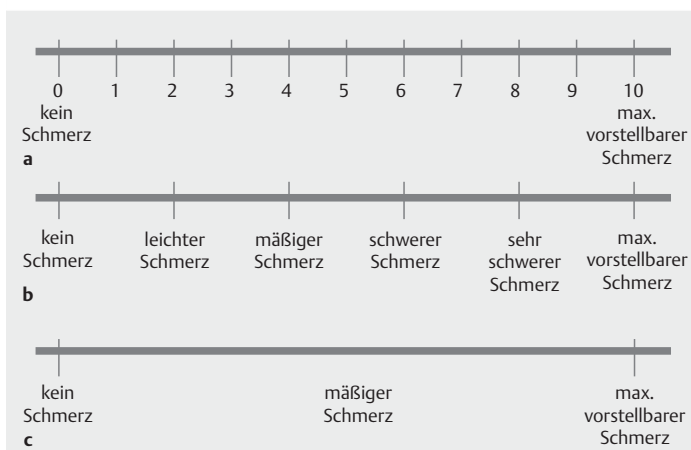
Letzteres bedeutet, dass sich die praktische Umsetzung bei der Schmerzeinstellung weiterhin an dem Stufenschema der WHO (► **Abb. 2**) orientieren sollte [3].

### Applikationsformen

In erster Linie wird bei der Einstellung die orale Darreichungsform bevorzugt, soweit Allgemeinzustand, Komorbiditätsprofil und Compliance des Patienten dies erlauben, um eine weitere einfache Fortsetzung ambulant zu ermöglichen.



Die transdermale Applikation von Analgetika stellt eine Alternative für Patienten mit Schluckstörungen bzw. Problemen bei der oralen Applikation dar. Wichtig bei der Anwendung von transdermalen Trägersystemen ist das Erreichen einer stabilen Schmerzeinstellung. Nachteilig können sich prinzipiell die lange Latenzzeit bis zum Erhalt eines ausreichenden Wirkstoffspiegels und die eingeschränkte Flexibilität bei kurzfristigen Dosisänderungen auswirken. Diese müssen dann durch die adäquate Anwendung von schnell wirksamen Opiaten ausgeglichen werden.



► **Abb. 3** Schmerzskaleten für die Algesimetrie. **a** Numerische Rating-Skala, NRS; **b** Verbale Rating-Skala, VRS; **c** Visuelle Analog-Skala, VAS.

Im Weiteren ist hinsichtlich der Opiat-Basismedikation auf das Einhalten eines festen Einnahmezeitplans zu achten, bei den meisten Applikationen in Form eines zwölfstündigen Intervalls.

## Regelmäßiges Schmerzassessment

Ein regelmäßiges Schmerzassessment möglichst durch eine patienteneigene Selbsteinschätzung ist zur Überprüfung der Effektivität unerlässlich. In der praktischen Anwendung ist eine semiquantitative Algesimetrie mittels numerischer, verbaler oder visueller Analogskalen weit verbreitet (► **Abb. 3**) [4, 5].

Bei nichtorientierten bzw. dementen Patienten sind analog Schmerzskaleten für die Fremdeinschätzung wie die BESD-Skala (BEurteilung von Schmerzen bei Demenz) verfügbar, in denen durch Beobachtung der Betroffenen innerhalb von fünf Bereichen („Atmung“, „negative Lautäußerungen“, „Gesichtsausdruck“, „Körpersprache“, „Reaktion auf Trost“) jeweils bis zu zwei Punkte pro Bereich und damit zusammengenommen bis zu zehn Punkte für die gesamte Schmerzeinschätzung veranschlagt werden können [5].

## Medikamentöse Schmerztherapie

Die medikamentöse Therapie erfolgt gemäß den nationalen, europäischen und US-amerikanischen Leitlinien zur Tumorschmerztherapie [6–8] und basiert auf dem Einsatz von Nichtopioidanalgetika der WHO-Stufe I (z. B. Metamizol, Ibuprofen, Diclofenac, Paracetamol, Celecoxib; ► **Tab. 1**) sowie bei nicht ausreichendem Ansprechen auf der Kombination mit Opioidanalgetika der WHO-Stufe II (Tramadol, Tilidin, Dihydrocodein) oder III (wie Morphin, Hydromorphon, Oxycodon, Fentanyl, Buprenorphin, Levomethadon; ► **Tab. 2**) [1, 3, 6–9].

## Nichtopioid

### Metamizol

Neben den nichtsteroidalen Antiphlogistika ist besonders Metamizol als Schmerzmittel der WHO-Stufe I in der Tumorschmerztherapie weit verbreitet (► **Tab. 1**).

#### Hinweis

**Als Nichtopioidanalgetikum lässt sich Metamizol aufgrund der vergleichsweise guten Verträglichkeit sowohl als Monotherapie einsetzen als auch sehr gut mit Opioiden kombinieren.**

Die Substanz wirkt neben dem analgetischen Effekt auch spasmolytisch auf die glatte Muskulatur und ist daher besonders für den Einsatz bei viszerale Schmerzen gut geeignet. Hinzu kommt eine starke antipyretische Wirkung, während der antiphlogistische Effekt nur gering ausgeprägt ist.

► **Tab. 1** WHO-Stufe 1 – häufig verwendete Nichtopioidanalgetika.

Medikament	Indikation	Anwendung	Tageshöchstdosis	Wirkdauer
Metamizol	leichte bis mittelstarke Schmerzen, viszerale, kolikartige Schmerzen, Fiebersenkung	p. o., i. v., s. c., rektal	5000 mg	4–6 h
Ibuprofen	Entzündungsschmerzen, Knochen-, Gelenk- und Weichteilschmerzen	p. o.	2400 mg	4–6 h
Diclofenac	Entzündungsschmerzen, Knochen-, Gelenk- und Weichteilschmerzen	p. o.	150 mg	nicht-retardiert 6–8 h, retardiert 12–24 h
Paracetamol	geringgradige Schmerzen	p. o.	4000 mg	4–6 h

Die verfügbaren Darreichungsformen sind vielfältig und decken von der oralen und rektalen Gabe bis hin zur intravenösen und subkutanen Applikation die für die klinische Praxis notwendigen Anwendungsformen ab.

Die von den nichtsteroidalen Antiphlogistika bekannte gastrointestinale Toxizität und die bei chronischer Anwendung mögliche Nierenfunktionsstörung drohen bei Metamizol in diesem Ausmaß nicht. Allenfalls ist ein sehr geringes Risiko von <0,01 % für das Auftreten einer Agranulozytose beschrieben [10], dem mittels regelmäßiger klinischer Kontrollen sowie mit Blutbilduntersuchungen in z. B. dreimonatigen Abständen begegnet werden kann [6].

#### Cave

Bei der raschen i. v.-Applikation von Metamizol können Blutdruckabfälle auftreten, dem bei parenteraler Darreichung mit s. c.-Gabe bzw. langsamer Infusionsgeschwindigkeit unter regelmäßiger RR-Kontrolle entgegengewirkt werden kann [11].

#### Nichtsteroidale Antirheumatika

Alternativ können in der WHO-Stufe I die nichtsteroidalen Antirheumatika, besonders im Fall von Weichteil- und Knochenschmerzen wie bei ossären Metastasen, aufgrund ihrer antientzündlichen Effektivität angewandt werden [12], angesichts ihrer gastrointestinalen Toxizität vorzugsweise zusammen mit einem Magenschutz. Auch ist eine Kombination mit Opioiden gut möglich [13]. Allerdings wird in der S3-Leitlinie vor allem bei älteren Patienten von einer längerfristigen Anwendung nichtsteroidaler Antiphlogistika aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils abgeraten [6].

#### Paracetamol

Des Weiteren steht unter den Stufe-I-Analgetika Paracetamol zur Verfügung. Dieses lässt sich zwar gut mit Opioiden kombinieren, verfügt allerdings bezogen auf die Tumorschmerztherapie über eine nur schwache analgetische Potenz.

#### Opioide der WHO-Stufe II

Auf WHO-Stufe II findet neben Tilidin überwiegend Tramadol in der klinischen Praxis Verwendung, falls Nichtopioidanalgetika keine ausreichende Effektivität zeigen [14]. Bei Einsatz auf diesem Therapiefeld ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis kritisch abzuwägen, da dem begrenzten Schmerzeffekt ein nicht unerhebliches Nebenwirkungsprofil in Form von Übelkeit, Schwindel und einem erhöhten Risiko für Arzneimittelinteraktionen gegenübersteht.

#### Cave

Vor allem bei Tramadol und gleichzeitiger Einnahme der antidepressiv wirkenden Serotoninwiederaufnahmemerker kann ein Serotonin-Syndrom drohen, bei dem es durch die Aktivitätssteigerung des Serotonins u. a. zu Schwitzen, Tremor und psychomotorischen Unruhezuständen kommt.

#### Opioide der WHO-Stufe III

Für das rasche Erreichen einer ausreichenden Schmerzwirkung ist insgesamt zu berücksichtigen, dass bei starken Tumorschmerzen nur die WHO-Stufe III eine ausreichende Effektivität verspricht (► Tab. 2). Bei unzureichendem Ansprechen in der WHO-Stufe I kann daher insbesondere bei Tumorpatienten die Stufe II übersprungen werden, um die Zeit bis zum Erreichen einer adäquaten Schmerzwirkung möglichst kurz zu halten. In diesem Sinne bietet es sich an, frühzeitig Opiate der Stufe III – bei Opiat-naiven Patienten in zunächst niedriger Dosierung – zu verordnen. Bei zunehmendem Bedarf muss dann die bereits eingeleitete Opiatdosis erhöht werden, hierbei kann mit einem geringeren Nebenwirkungsrisiko im Vergleich zu einer initial höheren Einstiegsdosis gerechnet werden. In der aktuellen S3-Leitlinie Palliativmedizin werden auch niedrigere Dosierungen von primär Stufe-III-Opioiden, d. h. Tagesdosen von ≤30 mg Morphin, ≤4 mg Hydromorphon oder ≤20 mg Oxycodon, noch der WHO-Stufe II zugeordnet [6].

► **Tab. 2** WHO-Stufe 3 – Optionen für die Opioid-Therapie.

Medikament	Indikation	Anwendung	Wirkdauer
Morphin	starke Schmerzen	p. o., i. v., s. c.	retardiert 8–12 h, unretardiert bis 4 h
Hydromorphon		p. o. (Palladon, Jurnista), i. v. (Palladon injekt)	Palladon retard bis 12 h, Jurnista bis 24 h
Oxycodon		p. o. (Oxygesic, Targin), i. v. (Oxygesic injekt)	8–12 h
Levomethadon		p. o. (L-Polamidon)	8–12 h
Fentanyl		transdermal (Durogesic), bukkal (Effentora), sublingual (Abstral), nasal (Instanyl, PecFent)	transdermal bis 72 h, transmukosal bis 1 h
Buprenorphin		transdermal (Transtec), sublingual (Temgesic)	transdermal bis 96 h, transmukosal bis 1 h

### Merke

Generell unterscheiden sich die einzelnen Stufe-III-Opiode zwar nicht in der analgetischen Wirkung, wohl aber in den jeweiligen Darreichungsformen, den Latenzzeiten bis zum Wirkeintritt, ihrer Steuerbarkeit, der Verstoffwechslung, den Therapiekosten und den patienteneigenen Faktoren hinsichtlich Effektivität und Verträglichkeit. Prinzipiell sollten alle Opiode unter Verwendung einer schnell wirksamen Bedarfsmedikation langsam titriert werden.

### Morphin, Hydromorphon und Oxycodon

Für die Erstausswahl der verfügbaren Stufe-III-Opiode legt sich die S3-Leitlinie Palliativmedizin eindeutig fest [6]: Auf der WHO-Stufe III zählen Morphin, Hydromorphon und Oxycodon zu den Präparaten der ersten Wahl. Morphin ist dabei als typischer Agonist der  $\mu$ -Opioidrezeptoren das Opiat, für das langjährige Erfahrungen zu Nutzen und Nebenwirkungen in einem breiten Spektrum von Applikationsformen vorliegen.

### Oral verfügbare Retardpräparate

Mit Abschluss der Einstellphase sollte für die ambulante und längerfristige Opioidgabe auf oral verfügbare Retardpräparate zurückgegriffen werden. Eine Kombination mit Nichtopioiden bedient sich dabei unterschiedlicher pharmakologischer Wirkmechanismen der jeweiligen Substanzen und begünstigt in der Summe das Erreichen einer optimalen Schmerzeinstellung.

### Transdermale Systeme

Bei Schluckbeschwerden oder im Fall von anderweitigen Problemen mit der oralen Aufnahme stehen die transdermalen Systeme (TDS, auch Transdermal Delivery System, oder transdermale therapeutische Systeme, TTS) mit Fentanyl oder Buprenorphin als Membranpflaster-Präparate zur Verfügung.

### Opioidgabe bei Nierenfunktionsstörungen

Besonders bei Nierenfunktionsstörungen mit einer glomerulären Filtrationsrate  $<30$  ml/min sind Opiate mit Vorsicht einzusetzen, hier ist im Vergleich zu Nieren-

gesunden vorzugsweise mit niedrigeren Anfangsdosierungen zu beginnen. Der pathophysiologische Grund liegt im Abbauprozess des Morphins, bei dem der biologisch aktive Metabolit Morphin-6-Glucuronid anfällt. Dieser wird renal eliminiert und würde daher bei eingeschränkter Nierenfunktion kumulieren.

Als Opiat der 1. Wahl wird bei renalen Funktionsstörungen nach der S3-Leitlinie Palliativmedizin Fentanyl oder Buprenorphin empfohlen [6]. Auch Hydromorphon wird durchaus bei Niereninsuffizienz befürwortet, da beim Abbau kein 6-Glucuronid gebildet wird. Zudem kommt es bei Hydromorphon aufgrund seiner im Vergleich zu herkömmlichem Morphin geringeren Plasmaproteinbindung zu weniger Arzneimittelinteraktionen, allerdings beruhen diese Empfehlungen in erster Linie auf pharmakodynamischen Erkenntnissen und resultieren nicht aus den Erfahrungen mit klinischen Studien.

### Subkutane oder intravenöse Opioidgabe

Für Situationen, in denen sich weder eine orale noch transdermale Applikation von Opiaten anbietet, wird leitliniengemäß die subkutane Darreichung von Opiaten empfohlen [6, 15]. Hier ergaben sich hinsichtlich Effektivität und Nebenwirkungen keine signifikanten Unterschiede zwischen den jeweiligen Applikationsformen [16].

Eine kontinuierliche Gabe ist prinzipiell über eine Subkutannadel möglich, die z. B. subklavikulär, an der vorderen Thoraxwand oder im Abdominalbereich appliziert wird. Allerdings besteht für Patienten mit Ödemen, schlechten peripheren Durchblungsverhältnissen, Blutungsneigungen bzw. der Notwendigkeit einer schnellen Schmerzkontrolle oder der Gabe hoher Volumina die Empfehlung zur intravenösen Verabreichung.

### Merke

In der klinischen Praxis wird im Rahmen einer Therapie am Lebensende in der Regel die subkutane oder intravenöse Applikationsform von Morphin angewandt.

Beide Zugangswege – sowohl der subkutane wie auch der intravenöse – können auch in einem ambulanten Setting genutzt werden, bei intravenöser Gabe dann am ehesten mittels eines liegenden Kathetersystems. Für eine patientenkontrollierte Analgesie sind Schmerz-pumpensysteme sicher und bewährt, da sich der Patient hiermit bei Bedarf selbst Boli geben kann.

### Rektale Opiatgabe

Alternative Applikationsformen wie die rektale Morphinanwendung werden angesichts einer unregelmäßigen Resorption, schwierigerer Steuerbarkeit und eingeschränkter Akzeptanz seitens der Patienten demgegenüber nur nachrangig empfohlen [6].

### Einsatz von Tapentadol

Als letzte Neuentwicklung unter den Opioiden ist Ende 2010 Tapentadol auf den Markt gekommen, das neben der analgetischen Wirkung am  $\mu$ -Opioidrezeptor eine Noradrenalinwiederaufnahmehemmung bewirkt, wodurch die in die Peripherie absteigenden Nervenbahnen gehemmt werden. Entsprechend des Zulassungstextes ist diese Substanz vorgesehen zur Behandlung von Patienten mit starken chronischen Schmerzen, die nur mit Opioidanalgetika angemessen gelindert werden können; die Datenlage bei Tumorpatienten ist für eine abschließende Bewertung der Substanz allerdings noch unzureichend [17].

### Opioidrotation

Ein Opioidwechsel auf der 3. WHO-Stufe ist immer dann indiziert, wenn trotz Dosisanpassung und -erhöhung keine adäquate Schmerzeinstellung erreicht wird und/oder das Nebenwirkungsprofil der gewählten Substanzen für den Patienten nicht mehr tolerabel und kontrollierbar erscheint. Die Erfolgsrate wird bei einer Opioidrotation auf 40–80% beziffert [6].

Bei der Umsetzung sollte man sich zwar an den Umrechnungsfaktoren für die äquianalgetischen Äquivalenzdosen (► Tab. 3) orientieren, für die Einstiegsdosis des zweiten Opioids wird allerdings eine bis zu 50% niedrigere Anfangsdosierung mit anschließender Titration nach klinischem Ansprechen empfohlen [3].

Der häufigste Wechsel wird nach der S3-Leitlinie Palliativmedizin zu Levomethadon angeführt, wohl auch aufgrund seiner Wiederaufnahmehemmung von Serotonin. Allerdings gibt es hierfür kein festgeschriebenes Vorgehen, und Levomethadon sollte aufgrund seiner komplexen Pharmakokinetik und seiner langen, unvorhersehbaren Halbwertszeit von 8–80 Stunden nur von erfahrenen Ärzten verordnet werden.

► Tab. 3 Umrechnung der äquianalgetischen Opioiddosierungen.

Wechsel von → nach	Äquivalenzverhältnis
Tramadol p. o. → Morphin p. o.	10 : 1
Tilidin p. o. → Morphin p. o.	10 : 1
Morphin p. o. → Morphin s. c./i. v.	2 : 1 bis 3 : 1
Morphin p. o. → Hydromorphon p. o.	5 : 1 bis 7,5 : 1
Morphin p. o. → Oxycodon p. o.	2 : 1
Oxycodon p. o. → Hydromorphon p. o.	4 : 1
Morphin p. o. → Levomethadon p. o.	4 : 1 bis 20 : 1
Morphin p. o. → Fentanyl TTS	100 : 1
Morphin p. o. → Buprenorphin TTS	50 : 1

TTS: transdermale therapeutische Systeme  
Beispiel: Morphin 60 mg/Tag p. o. → Oxycodon 2 × 15 mg/Tag p. o. oder Fentanyl TTS 0,6 mg/Tag bzw. 25 µg/h

### Durchbruchschmerzen

#### Cave

**Bei Auftreten von Schmerzexazerbationen ist auf die ausreichende Bereitstellung eines nichtretardierten und damit schnell wirksamen Opiats als Bedarfsmedikation zusätzlich zur Basistherapie zu achten.**

Dies kann oral mit Morphin, Hydromorphon oder Oxycodon mit rasch freisetzender Galenik wie auch subkutan oder intravenös mit Morphinapplikationen erfolgen. In einigen Situationen kann transmukosal (bukkal, sublingual oder nasal) angewandtes Fentanyl zu einem schnelleren Wirkeintritt bei dann allerdings kürzerer Wirkdauer führen, sodass sich dieses Vorgehen eher bei sehr rasch auftretenden Schmerzattacken von kurzer Dauer anbieten könnte.

Im ambulanten Bereich ist hier vorab im Besonderen auf die Patientenaufklärung und -führung zu achten, da hierdurch auch unkontrolliert eine Fentanylakkumulation mit Schwindelsymptomatik, sedierenden Begleiteffekten und Arzneimittelmisbrauch entstehen kann. Übergeordnetes Ziel der analgetischen Notfall- oder Rescue-Therapie bei Durchbruchschmerzen bleibt es aber, die Basisanalgesie so zu titrieren, dass eine überlappende, ausreichend schmerzreduzierende Wirkung möglichst ohne Auftreten von intermittierenden Schmerzattacken erreicht wird.

### Koanalgetika

Koanalgetika haben in Ergänzung zur Schmerztherapie einen therapeutischen Stellenwert in Abhängigkeit von der jeweiligen Schmerzart, besonders bei neuropathischen Schmerzen. Supportiv analgetische Wirkungen haben Kortikosteroide wie Dexamethason, Antidepressiva wie Amitriptylin oder Doxepin sowie Antikonvulsiva wie Pregabalin, Gabapentin oder Carbamazepin.

Eine prospektive, Placebo-kontrollierte Studie mit einer Morphin-Rescue-Medikation zeigte kürzlich positive therapeutische Einflüsse auf neuropathische Tumorschmerzen für Amitriptylin, Gabapentin und besonders Pregabalin, jeweils gegenüber der Placebogruppe [18].

Die S3-Leitlinie Palliativmedizin empfiehlt bei nicht ausreichendem Ansprechen von Opioiden auf neuropathische Schmerzen den zusätzlichen Einsatz von Amitriptylin, Gabapentin oder Pregabalin zu erwägen [6]. Allerdings sollte zur Minimierung von ZNS-Nebenwirkungen wie Schwindel oder Somnolenz die Medikation und Titration der jeweiligen Substanzen vorsichtig erfolgen.

Der Gebrauch weiterer Koanalgetika ergibt sich aus der klinischen Situation. Liegen beispielsweise ossäre Metastasen vor, so kommt den Bisphosphonaten neben der Osteoklastenhemmung auch eine koanalgetische Komponente zu.

## Adjuvantien

Das Nebenwirkungsprofil aller Opioide ist gekennzeichnet durch gastrointestinale Symptome, allen voran der obstipierende Begleiteffekt auf die Darmtätigkeit. In der Einstellphase können zusätzlich Übelkeit und Erbrechen auftreten.

### Merke

**Persistierende Obstipation und initiale Nausea sind typische Begleitreaktionen einer Opioidtherapie, denen bereits bei Behandlungsbeginn mit einer Begleitmedikation begegnet werden sollte.**

Diese umfasst eine kontinuierliche Obstipationsprophylaxe mit osmotisch wirksamen Substanzen (z. B. Macrogol) sowie bei aufkommender Obstipation eine bedarfsangepasste Laxanzienbehandlung.

## Laxanzientherapie

Zu Art und Weise der Abführmaßnahmen gibt es keine Evidenz zwischen primär osmotisch oder stimulierend wirksamen Präparaten, nach der bestimmte Laxanzien gegenüber anderen zu bevorzugen wären [6]. Bei Therapieresistenz kann auch eine Kombination mit unterschiedlichen Wirkmechanismen angewandt werden. Falls konventionelle Laxanzien nicht ausreichen, bietet sich auch der Opioidantagonist Methylantrexon zur subkutanen Applikation an [19], was in der klinischen Praxis allerdings eher selten notwendig ist.

## Obstipationsprophylaxe

Prophylaktisch wird mit Naloxon ein vergleichbares Opiatantidot in Kombination mit Oxycodon im Präparat Targin als orale Darreichungsform angeboten. Dabei soll das zugesetzte Naloxon nach der oralen Einnahme über die Besetzung von Opioidrezeptoren an

der Darmschleimhaut den initial obstipierenden Begleiteffekt des Oxycodons mindern. Durch den nachfolgenden hepatischen First-Pass-Effekt wird Naloxon nach der Resorption inaktiviert, sodass aus dieser Kombination pharmakologisch lediglich der lokale Effekt an der Darmschleimhaut, aber keine systemisch wirksame Opiatblockade resultiert [20]. Trotz dieses Antidotzusatzes in Targin für die Darmschleimhaut zeigt die klinische Praxis bei den betroffenen Patienten allerdings häufig, dass auf eine herkömmliche Obstipationsprophylaxe und -therapie nicht komplett verzichtet werden kann.

## Antiemetische Medikation

Der unter Opiattherapie zuweilen mit Beginn aufkommenden Übelkeit kann gut mit einer antiemetischen Begleitmedikation vorrangig in Form von antidopaminergen und prokinetischen Wirkstoffen wie Haloperidol [21] oder Metoclopramid [22] begegnet werden.

Seltener Nebenwirkungen, wie vermehrte Schweißneigung und Juckreiz, können mit Anticholinergika oder Antihistaminika therapiert werden.

## Zentralnervöse Nebenwirkungen

Die häufiger in der Einstellphase bis zum Erreichen eines stabilen Niveaus auftretenden zentralnervösen Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Benommenheit oder kognitive und psychomotorische Symptome können nach der aktuellen S3-Leitlinie Palliativmedizin mit Methylphenidat behandelt werden, dies wird allerdings wegen der engen therapeutischen Breite der Substanz nur mit einem geringen Empfehlungsgrad bewertet [6]. Von praktischer Relevanz erscheint hier eher eine adäquate, Überdosierung vermeidende Anpassung der Dosis, ggf. mit Reduktion oder Wechsel der Opiatgabe.

Die sedierende und unkoordiniert erscheinende Wirkkomponente findet sich vor allem bei Verwendung von Fentanylpräparaten.

### Cave

**Bei Anwendung transdermaler Trägersysteme ist die raschere Resorption des Wirkstoffs bei Feuchtigkeit (Schwitzen!) und Wärme zu beachten. Andererseits kann es bei den Membranpflastersystemen besonders bei Feuchtigkeit zu einem Ablösen des Pflasters und damit zu einem Ausbleiben der Wirkstoffresorption kommen.**

Das Akkumulationsrisiko führt dazu, dass schnell wirksame Fentanylpräparate für die Anwendung bei Opiatnaiven Patienten kontraindiziert sind, also im Falle einer Bedarfsmedikation mit Fentanyl bereits eine Opiat-Basismedikation bestehen muss.

## Nichtmedikamentöse Schmerztherapie

Unter den nichtmedikamentösen Formen der Schmerztherapie hat vor allem im Fall von lokalisierbaren Schmerzen die Strahlentherapie von Knochen- oder Weichteilmetastasen einen gewichtigen Stellenwert [23]. Dieses Verfahren erweist sich als nebenwirkungsarm, kosteneffizient und effektiv für das Schmerzmanagement, vor allem dann, wenn medikamentös bereits höhere analgetische Dosierungen mit nur begrenztem Therapieerfolg angewandt werden [24].

Pathophysiologisch können hier neben der rein destruktiven Wirkung auf infiltrierende Tumorzellen auch modulierende Effekte auf die Schmerzwahrnehmung durch Freisetzung von Mediatoren, Hemmung der Nozizeptoraktivierung oder Inhibition reflektorischer Stimuli postuliert werden [23].

In der Regel reichen hypofraktionierte Bestrahlungen mit z.B. einmalig 8Gy aus, um bereits eine rasche Schmerzlinderung über auch längere Zeiträume zu erreichen [25].

### Fazit

Bei der medikamentösen Schmerztherapie gilt es, Schmerz als „Total Pain“ zu verstehen, um die vielfältigen physischen und psychischen Dimensionen seiner Entstehung erfassen zu können. Aus Patientensicht sollte die Medikamententherapie einfach gestaltet sein und aus einer regelmäßigen Basis- sowie einer anpassbaren Bedarfsmedikation bestehen. In der Einstellphase muss die passende Dosis austitriert werden mit dem Ziel, die bestmögliche Wirkung zu erreichen.

### Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass bei der Erstellung dieses CME-Beitrags keine Interessenkonflikte bestanden.

### Über die Autoren



#### Martin B. Steins

**Priv.-Doz. Dr. med. Martin B. Steins**, Jahrgang 1964. 1984–1991 Studium der Humanmedizin an der WWU Münster. 1991–1998 Facharzt Ausbildung Innere Medizin. 1998 Facharzt für Innere Medizin. 2004 Habilitation. 2005 Hämatologie/Onkologie. 2006

Hämostaseologie. 2008 Palliativmedizin. Seit 2005 Oberarzt in der Abtlg. Internistische Onkologie der Thoraxtumoren, Thoraxklinik am Univ.-Klinikum Heidelberg. Schwerpunkte: Systemtherapie des Lungenkarzinoms, Palliativmedizin, Medizinethik.



#### C. Eschbach

**Corinna Eschbach**, Jahrgang 1962. 1982–1989 Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg. 1989–1998 Facharzt Ausbildung Innere Medizin. 1998 Fachärztin Innere Medizin. 2000 Fachärztin für Pneumologie. 2003 Fachärztin für Allergologie. 2007 Zusatzbezeichnung Palliativmedizin. 2001–2012 Oberärztin Thoraxzentrum Hamburg. Seit 2013 Funktionsoberärztin an der Thoraxklinik Universität Heidelberg. Schwerpunkt: Palliativmedizin.



#### M. Villalobos

**Matthias Villalobos**, Jahrgang 1974. 1993–2000 Studium der Humanmedizin an der Universität Würzburg. 2000–2009 Facharzt Ausbildung Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie/Onkologie, Uniklinik Heidelberg. 2010 Facharzt für Innere Medizin. 2012

Schwerpunkt Hämatologie/Onkologie. 2012 Zusatzbezeichnung Palliativmedizin. Seit 2013 Oberarzt der Abteilung Internistische Onkologie der Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg.



#### M. Thomas

**Univ.-Prof. Dr. med. Michael Thomas**, Jahrgang 1960. 1979–1985 Studium und Promotion. 1986–1995 Ausbildung Innere Medizin/Schwerpunkt Hämatologie/Internistische Onkologie wie auch Pneumologie. 1996–2004 Oberarzt am Universitätsklinikum Münster. 1997 Habilitation. 2004 C3-Professur Innere Medizin/Schwerpunkt Pneumologie. Seit 2005 W3-Professur für Internistische Onkologie der Thoraxtumoren, Universität Heidelberg und Chefarzt dieser Abteilung an der Thoraxklinik – Zusatzbezeichnung Palliativmedizin und Leitung dieses Bereiches an der Thoraxklinik.

### KERNAUSSAGEN

- Medikamentöse Grundlage der palliativen Schmerztherapie ist nach der WHO-Richtlinie die opioidbasierte Schmerzstellung in Kombination mit Nichtopioiden. Prinzipiell sollte diese vorzugsweise oral, möglichst einfach, nach festem Einnahmeschema und an den individuellen Bedarf angepasst durchgeführt werden.
- Durchbruchschmerzen sind mit schnell wirksamen nicht-retardierten Analgetika zu therapieren.
- Dem opioidtypischen Nebenwirkungsprofil mit Obstipation und initialer Übelkeit ist bereits prophylaktisch mit einer Begleitmedikation durch die Gabe von Adjuvantien zu begegnen.
- Koanalgetika wie Antikonvulsiva oder Kortikosteroide können den analgetischen Effekt unterstützen und kommen vor allem bei neuropathischen Schmerzen zum Einsatz.
- Neben der medikamentösen Therapie sind die psychischen und sozialen Umstände der betroffenen Patienten als Faktoren zu berücksichtigen, die die Schmerzerfahrung beeinflussen.

## Korrespondenzadresse

Priv.-Doz. Dr. med. Martin B. Steins  
 Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg  
 Internistische Onkologie der Thoraxtumoren  
 Röntgenstraße 1, 69126 Heidelberg  
 E-Mail: martin.steins@med.uni-heidelberg.de

## Literatur

- [1] Klaschik E. Schmerztherapie und Symptomkontrolle in der Palliativmedizin. In: Husebø S, Klaschik E, Hrsg. Palliativmedizin. Grundlagen und Praxis. 5. Aufl. Heidelberg: Springer; 2009: 207–314
- [2] Saunders C. The evolution of palliative care. *J Roy Soc Med* 2001; 94: 430–432
- [3] Nauck F, Radbruch L. Systemische medikamentöse Schmerztherapie. In: Aulbert E, Nauck F, Radbruch L, Hrsg. Lehrbuch der Palliativmedizin. 3. Aufl. Stuttgart: Schattauer; 2012: 175–207
- [4] Radbruch L, Elsner F, Gärtner J. Algesimetrie in der Krebs-schmerztherapie. In: Aulbert E, Nauck F, Radbruch L, Hrsg. Lehrbuch der Palliativmedizin. 3. Aufl. Stuttgart: Schattauer; 2012: 157–174
- [5] Nestler N. Pflege in der Schmerztherapie. In: Flieder M, Jansen JP, Hrsg. Praxishandbuch Palliativpflege und Schmerzmanagement. Merching: Forum Verlag; 2007: 1–10
- [6] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Tumorschmerz. In: S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung. Langversion 1.0, AWMF-Registernummer: 128/001OL. Stuttgart: Kohlhammer; 2015: 58–88
- [7] Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E et al. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012; 23: (Suppl. 07): vii139–154
- [8] PDQ® Supportive and Palliative Care Editorial Board. PDQ Cancer Pain. Bethesda, MD: National Cancer Institute; <http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/pain/pain-hp-pdq> Updated 22.06.2016.
- [9] Analgetika. In: Rémi C, Bausewein C, Twycross R, Wilcock A, Howard P, Hrsg. Arzneimitteltherapie in der Palliativmedizin. 2. Aufl. München: Urban & Fischer; 2015: 417–651
- [10] Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Aus der UAW-Datenbank. Agranulozytose nach Metamizol – sehr selten, aber häufiger als gedacht. *Dtsch Arztebl* 2011; 108: 1758–1759
- [11] Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. „UAW – Aus Fehlern lernen“ Lebensbedrohliche hypotensive Reaktionen nach Metamizol. *Dtsch Arztebl* 2009; 106: 846
- [12] McNicol E, Strassels S, Goudas L et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined with opioids, for cancer pain: a systematic review. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1975–1992
- [13] Nabal M, Librada S, Redondo MJ et al. The role of paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in addition to WHO Step III opioids in the control of pain in advanced cancer. A systematic review of the literature. *Palliat Med* 2012; 26: 305–312
- [14] Tassinari D, Drudi F, Rosati M et al. The second step of the analgesic ladder and oral tramadol in the treatment of mild to moderate cancer pain: a systematic review. *Palliat Med* 2011; 25: 410–423
- [15] Caraceni A, Hanks G, Kaasa S et al. Use of opioid analgetics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012; 13: e58–68
- [16] Radbruch L, Trottenberg P, Elsner F et al. Systematic review of the role of alternative application routes for opioid treatment for moderate to severe cancer pain: an EPCRC opioid guidelines project. *Palliat Med* 2011; 25: 578–596
- [17] Wiffen PJ, Derry S, Naessens K et al. Oral tapentadol for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 9: CD011460
- [18] Mishra S, Bhatnagar S, Goyal GN et al. A comparative efficacy of amitriptyline, gabapentin, and pregabalin in neuropathic cancer pain: a prospective randomized double-blind placebo-controlled study. *Am J Hosp Palliat Care* 2012; 29: 177–182
- [19] Wirz S, Nadstawek J, Elsen C et al. Laxative management in ambulatory cancer patients on opioid therapy: a prospective, open-label investigation of polyethylene glycol, sodium picosulphate and lactulose. *Eur J Cancer Care* 2012; 21: 131–140
- [20] Ahmedzai SH, Nauck F, Bar-Sela G et al. A randomized, double-blind, active-controlled, double-dummy, parallel-group study to determine the safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate/severe, chronic cancer pain. *Palliat Med* 2012; 26: 50–60
- [21] Büttner M, Walder B, von Elm E et al. Is low-dose haloperidol a useful antiemetic? A meta-analysis of published and unpublished randomized trials. *Anesthesiology* 2004; 101: 1454–1463
- [22] Bruera E, Belzile M, Neumann C et al. A double-blind, crossover study of controlled-release metoclopramide and placebo for the chronic nausea and dyspepsia of advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19: 427–435
- [23] Feyer P, Steingraber M. Palliative Strahlentherapie. In: Aulbert E, Nauck F, Radbruch L, Hrsg. Lehrbuch der Palliativmedizin. 3. Aufl. Stuttgart: Schattauer; 2012: 607–632
- [24] Fairchild A. Palliative radiotherapy for bone metastases from lung cancer: Evidence-based medicine? *World J Clin Oncol* 2014; 5: 845–857
- [25] Wu JS, Wong RKS, Lloyd NS et al. Radiotherapy fractionation for the palliation of uncomplicated painful bone metastases – an evidence-based practice guideline. *BMC Cancer* 2004; 4: 71

## Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-102776>  
 Pneumologie 2017; 71: 297–306  
 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York  
 ISSN 0934-8387



## Punkte sammeln auf CME.thieme.de



Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate online für die Teilnahme verfügbar. Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, finden Sie unter <http://cme.thieme.de/hilfe> eine ausführliche Anleitung. Wir wünschen viel Erfolg beim Beantworten der Fragen!

Unter <https://eref.thieme.de/ZZX8M4P> oder über den QR-Code kommen Sie direkt zum Artikel zur Eingabe der Antworten.

VNR 2760512017152371003



### Frage 1

Ein 70-jähriger Patient mit einem malignen Pleuramesotheliom äußert unter seiner aktuellen Schmerztherapie mit Fentanyl TTS 25 µg/h, Tramadol 50 mg 1–0-1, Metamizol 500 mg 2–2–2 regelmäßige Schmerzen mit NRS 3–5. Welches Vorgehen ist auf Dauer empfehlenswert?

- A Metamizol gegen Ibuprofen austauschen, Fentanyl und Tramadol beibehalten.
- B Tramaldosis erhöhen, Fentanyl- und Metamizoldosis beibehalten.
- C Fentanyl dosis erhöhen, Metamizol beibehalten, Tramadol absetzen.
- D Tramaldosis erhöhen, Metamizol beibehalten, Fentanyl absetzen.
- E Fentanyl- und Tramaldosis erhöhen, Metamizol beibehalten.

### Frage 2

Welche Aussage trifft nicht zu? Schmerzen können verstärkt werden durch ...

- A Aggressionen.
- B Entspannung.
- C Depressionen.
- D Ängste und Sorgen.
- E soziale Vereinsamung.

### Frage 3

Zu den Dimensionen des Schmerzes im Rahmen des „Total-Pain“-Begriffs zählt nicht die ...

- A soziale.
- B physische.
- C spirituelle.
- D psychische.
- E neuropathische.

### Frage 4

Mit welchem/n Mittel/n lässt sich Schmerz nicht quantifizieren?

- A WHO-Stufenschema
- B visuelle Analog-Skala
- C numerische Rating-Skala
- D BESD-Beobachtungsskala
- E mehrdimensionale Instrumente

### Frage 5

Zu den Analgetika der Stufe I des WHO-Stufenschemas gehört:

- A Tilidin
- B Fentanyl
- C Tramadol
- D Metamizol
- E Morphinsulfat

### Frage 6

Zu den Analgetika der Stufe III des WHO-Stufenschemas gehört nicht:

- A Hydromorphon
- B Dihydrocodein
- C Buprenorphin
- D Oxycodon
- E Fentanyl

### Frage 7

Eine 65-jährige Patientin mit einem pleural metastasierten pulmonalen Adenokarzinom erleidet eine thorakale Schmerzattacke trotz fortlaufender Schmerzmedikation mit 2 × 12 mg retardiertem Hydromorphon. Welche Aussage zur Soforttherapie für die Patientin trifft am ehesten zu?

- A Die nächste reguläre Hydromorphon-Einnahme von 12 mg sollte vorgezogen werden.
- B Eine dritte Hydromorphon-Gabe von 12 mg sollte regulär in den Tagesablauf eingefügt werden.
- C Die sofortige Applikation eines zusätzlichen Fentanylpflasters mit Wirkstoffstärke von 25 µg/h ist sinnvoll.
- D Ein nichtretardiertes Hydromorphonpräparat sollte in einer Dosierung von 2,6 mg verabreicht werden.
- E Paracetamol sollte in einer Dosierung von 2 × 500 mg gegeben werden.

## CME-Fragen bei CME.thieme.de

Fortsetzung ...

### Frage 8

Welche Aussage ist falsch? Eine Schmerztherapie sollte ausgerichtet werden nach ...

- A der Anamnese des Patienten.
- B der Entität der Tumorerkrankung.
- C patientenseitigen Komorbiditäten.
- D dem Charakter der auftretenden Schmerzen.
- E der patienteneigenen Einschätzung der Schmerzstärke.

### Frage 9

Welche Aussage zur medikamentösen Schmerztherapie ist richtig?

- A Im Fall einer inadäquaten Therapie mit Nichtopioiden sollte zunächst eine Analgetikarotation innerhalb der WHO-Stufe I erfolgen.
- B Opiat-naiven Patienten kann im Falle von Schmerzexazerbationen schnellwirksames Fentanyl angeboten werden.
- C Als alternative Galenik sollte bei Morphinen anstelle der oralen Medikation auf eine rektale Applikation gewechselt werden.
- D Bei opioidinduzierter Obstipation bietet sich die Gabe von intravenösem Naloxon an.
- E Eine opioidassoziierte Übelkeit lässt sich mit Haloperidol oder Metoclopramid behandeln.

### Frage 10

Welche Aussage zu nichtmedikamentösen Schmerztherapien ist richtig?

- A Lokale Strahlentherapien sind vor allem bei ossären Metastasen indiziert, da sie eine rasche Schmerzreduktion bewirken können.
- B Physiotherapeutische Anwendungen sollten bei Schmerzpatienten zurückgestellt werden, um zusätzliche Belastungsschmerzen zu vermeiden.
- C Psychologische Interventionen sind bei Vorliegen von medikamentenpflichtigen Schmerzzuständen unwirksam.
- D Ernährungsmedizinische Beratungen sind bei Anwendung von fentanylhaltigen Analgetika sinnvoll, um die gastrointestinale Resorption zu verbessern.
- E Systemische Chemotherapien sind bei Schmerzpatienten aufgrund des Chemotherapie-eigenen Nebenwirkungsprofils kontraindiziert.