

Jahrgang 11

Nr. 11

14. Juni 1989

Schmerztherapie bei Tumorpatienten (U. Käsemodel) 41
Krebs – Schmerzursachen – Stufenschema – Paracetamol – Acetylsalicylsäure – Entzündungshemmer – Opioide – Codein – Morphin – Adjuvante Therapie – Nicht-medikamentöse Verfahren

Übersicht

Schmerztherapie bei Tumorpatienten

U. Käsemodel

Manuskript durchgesehen von R. Adler, W.F. Jungi, P. Porges, J. Siegfried und E. Studer

Mehr als die Hälfte aller Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren leiden an starken Schmerzen. Nach der Meinung vieler Experten erhalten diese Kranken längst nicht immer eine genügende Schmerztherapie.¹ Es ist aber möglich, mit den vorhandenen Mitteln fast allen Tumorpatienten wirksam zu helfen.

Die Schmerzbehandlung bei unheilbar Krebskranken kann und darf nicht nur auf der Verabreichung von Medikamenten beruhen. Intensität und Dauer der Schmerzen sind in hohem Masse von psychischen und sozialen Faktoren mitbeeinflusst. Die in der vorliegenden Übersicht besprochene somatische Therapie kann daher *nur dann optimal* zur Wirkung kommen, wenn sie in ein *Gesamtkonzept* eingebettet ist. Dazu gehören «einfache» pflegerische Massnahmen so sehr wie psychotherapeutische Betreuung (Sterbebegleitung!) und soziale Hilfe.²

Der Einsatz von schmerzlindernden *Medikamenten* erfolgt grundsätzlich nach einem Stufenplan (siehe unten), berücksichtigt aber auch die eigentliche Schmerzursache, soweit sich diese feststellen lässt.

Schmerzursachen

Am wichtigsten sind Schmerzen, die *direkt mit dem Tumor im Zusammenhang* stehen:³ Die Infiltration von *Knochen* durch den Primärtumor oder Metastasen stellt die häufigste Schmerzursache bei Krebspatienten dar. Auch durch die Infiltration und Kompression von *Nerven* verursachte Schmerzen sind häufig. Tumoren verursachen sodann *viszerale* Schmerzen, die oft schwierig zu lokalisieren sind.

Blutgefässe können infiltriert oder komprimiert werden. Erhöhter intrakranieller Druck (z.B. bei Hirnmetastasen) ruft Kopfschmerzen hervor. Tumorschmerzen entstehen auch, wenn es zu Nekrosen, Entzündungen oder Infektionen von Tumorgewebe kommt.

Seltener sind Schmerzen, die *indirekt* vom Tumor verursacht sind. *Deafferenzierungsschmerzen*, die sich vereinfacht als Schmerzen in einem Bereich mit abnormer oder fehlender Sensibilität verstehen lassen,⁴ manifestieren sich oft als Brennen oder Stechen. Solche Schmerzen können manchmal durch eine leichte Berührung ausgelöst werden. Andere, ebenfalls brennende Schmerzen werden durch den *Sympathikus* unterhalten; sie lassen sich ausschliesslich durch Blockierung des Sympathikus beeinflussen. Klinisch ist die Abgrenzung von Deafferenzierungsschmerzen schwierig.⁵

Die bei diesen verschiedenen Schmerzarten wirksamen Therapien sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Nicht selten haben übrigens Schmerzen ihren Ursprung in therapeutischen Massnahmen (z.B. nach Operationen). Schliesslich darf nicht vergessen werden, dass Tumorpatienten auch Schmerzen haben können, die gar nichts mit dem Tumor zu tun haben.

Grundlagen

Die Schmerztherapie beim Tumorpatienten darf *nicht zu zurückhaltend* erfolgen. Soll ein gutes Resultat erreicht werden, so muss dem Patienten (eventuell auch den Angehörigen) die Angst vor «Betäubungsmitteln» und vor einer regelmässigen Schmerzmittel-Einnahme genommen werden.

Tatsächlich empfiehlt sich in den meisten Fällen, durch *regelmässige* Gabe von Schmerzmitteln rund um die Uhr die Schmerzen gar nicht erst entstehen zu lassen. Nur so kann man den Kreislauf Schmerz – Angst – Depression – Schmerz unterbrechen.

Um die Selbständigkeit der Patienten so gut wie möglich zu erhalten, gilt die *orale* Analgetika-Gabe als Verabreichungsform der Wahl. Viele Kliniker wählen zu Beginn einer Schmerzbehandlung eine relativ hohe, sicher genügende Schmerzmittel-Dosis und reduzieren diese allmäh-

Tabelle 1: Tumorschmerzen:
Wahl geeigneter Behandlungsmöglichkeiten

Tumorursachen	Reaktion auf Opioide*	Andere Behandlungsmöglichkeiten**
Knocheninfiltration oder -metastasen	+	Bestrahlung! Entzündungshemmer
Nerveninfiltration oder -kompression	+	Kortikosteroide, Nervenblockaden
Viszerale Infiltration oder -kompression	++	Sympathikusblockade, Kortikosteroide
Erhöhter intrakranieller Druck	+	Hochdosierte Kortikosteroide
Tumornekrosen mit lokalen Infekten	+	Antibiotika
Muskelspasmen	-	Physiotherapie, Lokalanästhetika, Benzodiazepine
Deafferenzierung	-	Trizyklische Antidepressiva, Antikonvulsiva
Sympathikus-Neuralgie	-	Sympathikusblockade

* ++ Gute Wirkung + Partielle Wirkung - Keine Wirkung
** Weitere Möglichkeiten: siehe «Adjuvante Therapie»

lich auf das nötige Mass. Später, wenn die Schmerzen wieder zunehmen, müssen die Analgetika dann *gegen den Schmerz titriert* werden. Dabei wird die Dosis so lange erhöht, bis eine befriedigende Schmerzlinderung bei tolerierbaren Nebenwirkungen erreicht ist. Wenn nur gelegentlich stärkere Schmerzen auftreten, so können diese mit einem Reserve-Medikament (z.B. einem zweiten Opioid) oder durch eine Zusatzdosis des Basismedikamentes aufgefangen werden. Wenn öfter stärkere Schmerzen auftreten, sollte dies zum Überdenken der Grundbehandlung führen.⁶

Nicht immer lässt sich vollständige Schmerzfremheit erreichen. Als minimales *Behandlungsziel* gilt ein Zustand, der einen ungestörten Schlaf ermöglicht. Besser ist es, wenn ein Patient auch im Wachzustand – liegend, sitzend oder noch besser bei körperlicher Aktivität – schmerzfrei wird.

Stufenweise Schmerztherapie

Die Schmerztherapie bei Tumorpatienten erfolgt üblicherweise in drei Stufen:^{1,7}

1. Leichte bis mittelschwere Schmerzen werden mit «einfachen» Schmerzmitteln (Nicht-Opioiden) behandelt.
 2. Genügen «einfache» Schmerzmittel nicht mehr, so werden *zusätzlich* schwache Opioide verordnet.
 3. Für stärkste Schmerzen sind hochwirksame Opioide (Prototyp: Morphin) notwendig. Auch auf dieser Stufe können Nicht-Opioide synergistisch wirken.
- Je nach Schmerzart benötigen die Kranken ausserdem andere Medikamente oder Massnahmen (siehe unten).

Analgetika/Antipyretika

Eine kritische Beurteilung der «einfachen» Schmerzmittel ist vor etwa einem Jahr in pharma-kritik erschienen.⁸ Für alle Analgetika/Antipyretika gilt, dass sie nicht zur Toleranzentwicklung führen; andererseits lässt sich ihre Wirkung durch Dosiserhöhung nur beschränkt steigern.

Paracetamol (Panadol® u.a.) gilt heute als wichtigster Prototyp dieser Gruppe. Es ist gut magenverträglich und in verschiedenen Formen (Tabletten, Brausetabletten, Suspension, Suppositorien), jedoch *nicht* zur parenteralen Anwendung erhältlich. Im Zusammenhang mit Tumorschmerzen hat Paracetamol den Nachteil, dass es kein Prostaglandinsynthesehemmer ist. Bei Knochenmetastasen ist daher die *Acetylsalicylsäure* (Aspirin® u.a.) überlegen; dieses Medikament kann in Form von Lysinacetylsalicylat (Aspégic®) auch intravenös injiziert werden. Als Alternativen kommen *andere Entzündungshemmer*, z.B. Diclofenac (Voltaren® u.a.), Ibuprofen (Brufen® u.a.) oder das hochwirksame, aber mit mehr unerwünschten Wirkungen verbundene Indometacin (Indocid® u.a.) in Frage. *Benorilat* (Benortan®, Duvium®) ist eine molekulare Verbindung von Acetylsalicylsäure und Paracetamol, die eine lange Wirkungsdauer (12 Stunden) aufweist.

Schwache Opioide

Codein, dessen analgetische Wirkung auf der Biotransformation zu Morphin beruht, hat eine ähnliche Wirkungs-dauer wie z.B. Paracetamol.

Andere schwache Opioide, die als Alternativen in Betracht zu ziehen sind, sind weniger gut dokumentiert oder weisen mehr Nachteile als Codein auf: *Tramadol* (Tramal®) soll seltener gastrointestinale Nebenwirkungen und respiratorische Probleme als andere Opioide verursachen, führt aber gelegentlich zu Schwitzen. *Dextropropoxyphen* (Depronol® retard) ist Codein wohl nicht ebenbürtig und führt zur Bildung eines möglicherweise toxischen Metaboliten. *Pentazocin* (Fortalgesic®) ist ein Opioidagonist/-Antagonist, der in höheren Dosen zu psychotomimetischen Effekten führt.

Starke Opioide

Morphin, das *Mittel der Wahl* zur Behandlung starker Tumorschmerzen,^{1,2,7} bietet sehr viele Anwendungsmöglichkeiten. Es soll normalerweise *oral* verabreicht werden, wobei die biologische Verfügbarkeit interindividuell zwischen 15 und 60% schwankt (Mittelwert: 40%).⁹ Die gute Wirksamkeit einer chronischen oralen Morphinbehandlung erklärt sich wahrscheinlich aus der Aktivität eines Metaboliten (Morphin-6-Glukuronid).¹⁰ Bei älteren Personen sowie bei Nieren- oder Leberfunktionsstörungen ist mit verstärkter Morphinwirkung zu rechnen.

Beim Umstellen von einem schwachen Opioid auf Morphin ist meistens eine Tagesdosis von 60 mg angebracht. Morphin (z.B. 10 Tropfen einer zweiprozentigen Lösung = 10 mg) sollte dabei alle 4 Stunden eingenommen werden. Probleme mit dem Durchschlafen können durch Erhöhen der letzten Tagesdosis um 50 bis 100% oder durch Umstellen auf Retardtabletten (MST-Continus®)

Tabelle 2: *Orale Schmerzmittel für Tumorpatienten (Auswahl)*

Medikamente	Orale Einzeldosis (mg)	Maximale Tagesdosis (mg)	Wirkungsdauer (Std.)	Kosten*
Paracetamol	500 – 1000	4000	4 – 6	0.80 – 1.55
Acetylsalicylsäure	500 – 1000	4000	4 – 12**	1.20 – 2.–
Benorilat	2000	8000	8 – 12	1.55 – 1.90
Diclofenac	25 – 50	150	4 – 6	1.10 – 2.10
Ibuprofen	400 – 600	2400	4 – 6	1.75 – 2.60
Indometacin	25 – 100	200	4 – 6	1.70 – 2.40
Codein	20 – 100	400	4 – 6	0.85 – 2.20
Tramadol	50 – 100	400	3 – 6	4.85
Pentazocin	25 – 50	600	4 – 6	2.55
Dextropropoxyphen	150	450	8 – 12(r)	2.30
Morphin	ab 10		4 – 6	1.55
			8 – 12(r)	4.30 – 4.80
Buprenorphin	0,2 – 0,4	2,4	5 – 8	7.35
Methadon	ab 5		4 – 12**	1.30
Tilidin	50 – 100	400	4 – 6	3.85

* Ungefähre Kosten einer mittleren Tagesdosis in sFr. (abhängig u.a. vom verordneten Präparat und den verfügbaren Packungsgrößen)

** Diese Medikamente haben eine wesentlich längere Wirkungsdauer, wenn sie dauernd in regelmäßigen Abständen verabreicht werden

(r) Wirkungsdauer der retardierten Form

behalten werden. Letztere ermöglichen bei den meisten Patienten Dosisintervalle von 8 bis 12 Stunden.

Neben der oralen Verabreichung muss – besonders in fortgeschrittenen Stadien – auch die parenterale Gabe von Morphin in Betracht gezogen werden. Auch eine kontinuierliche Applikation (subkutan, intravenös, eventuell peridural oder spinal) ist mittels einer tragbaren Infusionspumpe möglich.

Andere starke Opioide bieten kaum Vorteile: *Buprenorphin* (Temgesic®) gehört zur Gruppe der Agonisten/Antagonisten und hat deshalb einen beschränkten Maximaleffekt. Es kann sublingual verabreicht werden und ist daher bei Patienten, die nicht schlucken können, hilfreich. Aus der relativ langen Wirkungsdauer ergibt sich ein erhöhtes Risiko einer Atemdepression (die mit Naloxon nicht antagonisiert werden kann!).¹¹ *Methadon* (z.B. Ketalgin®) kann gut oral verabreicht werden; da aber seine Plasmahalbwertszeit von einem Individuum zum anderen zwischen 15 und 60 Stunden variiert, ist es schwierig, wirksame und gleichzeitig gut verträgliche Dosen festzulegen.⁹ *Pethidin* (Dolantin® u.a.) eignet sich nicht zur chronischen Verabreichung, da ein langlebiger Metabolit zu Erregungszuständen führen kann. *Tilidin* (Valoron®) ist vergleichsweise wenig dokumentiert; es ist umstritten, ob dieses Medikament weniger unerwünschte Wirkungen als andere Opioide verursacht.

Die früher verwendete *Brompton-Mischung*, die ausser Morphin auch Cocain und Alkohol enthält, bringt gegenüber einer einfachen Morphinlösung keine Vorteile.¹²

Beim Wechsel von einem starken Opioid zu einem anderen muss beachtet werden, dass keine vollständige Kreuztoleranz besteht; es empfiehlt sich daher, bei einem Wechsel nicht mit der äquivalenten Dosis, sondern nur mit etwa der Hälfte davon weiterzubehandeln. Wenn Agonisten/Antagonisten (insbesondere Buprenorphin, Pentazocin) bei Patienten eingesetzt werden, die bereits vorher

Opioide erhalten haben, ist mit Entzugserscheinungen zu rechnen.

Unerwünschte Wirkungen der Opioide

Angst vor *Toleranzentwicklung* und *Sucht* führen oft zum späten Einsatz sowie zur Unterdosierung von Opioiden. Tatsächlich entwickeln auch Tumorpatienten (in individuell stark verschiedenem Tempo) eine Toleranz gegenüber den Opioidwirkungen. Jedenfalls entsteht rascher eine Toleranz gegenüber den unerwünschten Wirkungen (mit Ausnahme der Obstipation) als gegenüber der schmerzlindernden Wirkung. Wenn Toleranz auftritt, kann sie durch Dosiserhöhung ausgeglichen werden. Eine eigentliche Sucht kommt bei Patienten, die aus medizinischer Indikation mit Opioiden behandelt werden, praktisch nicht vor.¹³ Wenn Patienten nach «mehr Medikament» verlangen, beruht dies nicht auf Sucht, sondern oft auf einem Fortschreiten des Grundleidens.

Das Hauptproblem der Opioid-Therapie ist die *Obstipation*; sie tritt bei praktisch allen Patienten auf. Opioide erhöhen den Tonus der glatten Muskulatur von Ileum und Kolon und reduzieren die propulsiven Kontraktionen. Viele Kliniker empfehlen die routinemässige Verabreichung von Anthrachinonen (z.B. Senna-Alkaloiden) oder osmotischen Laxantien (z.B. Lactulose = Duphalac® u.a.). Kontrollierte Studien zum Nutzen verschiedener Laxantien liegen aber nicht vor.

Mit einer deutlichen *Atemdepression* ist selten zu rechnen, da sie erst bei 3- bis 5-facher analgetischer Dosis auftritt und Schmerzen die Atmung stark stimulieren.

Zu einer *Sedierung* kommt es meistens nur initial. Insgesamt ist durch die wiedererlangte Schmerzfreiheit eine Zunahme der Leistungsfähigkeit zu erwarten.

Auch *Nausea* tritt meistens nur zu Behandlungsbeginn auf. Durch Verabreichung von Metoclopramid (z.B. Paspertin®) oder Haloperidol (z.B. Haldol®) an den ersten zwei

bis drei Behandlungstagen lässt sich dieses Problem im allgemeinen beherrschen.

Adjuvante Therapie

Bei chronischen Schmerzen können Medikamente schmerzlindernd wirken, die sonst als Antidepressiva, Neuroleptika oder Antiepileptika eingesetzt werden. Diese Wirkung, die bei Tumorpatienten allerdings kaum kritisch evaluiert worden ist, lässt sich auch dann beobachten, wenn kein entsprechendes neuropsychiatrisches Leiden (z.B. keine Depression) vorhanden ist.

Trizyklische *Antidepressiva* (z.B. Amitriptylin = Laroxyl®; 25 bis 100 mg/Tag) sollen besonders bei Deafferenzierungs-Schmerzen nützlich sein. Der Wirkungseintritt ist nach 4 bis 5 Tagen zu erwarten.

Von den *Neuroleptika* wird Haloperidol (Haldol®, 3mal 0,5 bis 1 mg/Tag), auch in Kombination mit Clomipramin (Anafranil®, 3mal 25 mg/Tag) empfohlen.¹⁴ Levomepromazin (Nozinan®) sediert stärker.

Bei stechenden Schmerzen können *Antiepileptika* (Carbamazepin = Tegretol® u.a., Valproinsäure = Depakine® u.a., Clonazepam = Rivotril®) versucht werden.¹⁵

Einen wichtigen Beitrag zur Schmerzlinderung leistet oft die *Hormontherapie* oder die zytostatische *Chemotherapie*.

Kortikosteroide können die den Tumor umgebende entzündliche Schwellung reduzieren. Sinnvoll ist dies bei intrakranieller Druckerhöhung, Nervenkompression oder Rückenmarkskompression durch Tumor bzw. Metastasen.

Die Behandlung von Schmerzen bei Knochenmetastasen mit *Calcitonin* ist umstritten. Der Wirkungsmechanismus ist unklar, die Nebenwirkungen (Erythem, Nausea) im allgemeinen geringfügig.

Nicht-medikamentöse Verfahren

Besonders bei Schmerzen durch einzelne Knochenmetastasen gilt die *Bestrahlung* als Therapie der Wahl. In 20 bis 73% der Fälle lässt sich ein vollständiges Ansprechen beobachten. Ob die Metastase von einem strahlensensiblen oder strahlenresistenten Primärtumor stammt, beeinflusst die Schmerzlinderung *nicht*.

Chirurgisch-palliative Eingriffe – z.B. die Fixierung einer pathologischen Fraktur – können massgeblich zur Schmerzlinderung beitragen.

Neurochirurgisch-ablative Eingriffe wie die Chordotomie, welche die Schmerzleitung unterbricht, werden heute immer seltener eingesetzt.

Manchmal lassen sich Schmerzen mit einer *Sympathikusblockade* behandeln. Zum Beispiel können Schmerzen infolge von malignen Oberbauchtumoren (insbesondere Pankreaskarzinomen) in 80 bis 90% der Fälle durch einen Block des Plexus coeliacus beseitigt werden, sofern Bauchwand und Retroperitoneum nicht mitbetroffen sind.⁵ Weiter stehen die Ganglion-stellatum-Blockade, die Blockade des lumbalen Plexus sympathicus und die intravenöse regionale Sympathikus-Blockade zur Verfügung.

Der Wirkungsmechanismus der *Neuroadenolyse* (Injektion von Alkohol in die Hypophyse) ist nicht geklärt. Sie

kann bei multilokalen starken Schmerzen, besonders im Kopf- und Nacken-Bereich versucht werden.¹⁶

Stimulationsverfahren: Eine elektrische Stimulation zur Schmerzbehandlung ist auf verschiedenen Ebenen möglich: periphere Nerven, das Rückenmark und das Gehirn können stimuliert werden.

Im ZNS verwendet man neurochirurgisch *implantierte Elektroden*, die über einen subkutan verlegten Neuroschrittmacher mit Stromimpulsen versorgt werden.

Nicht invasiv ist die Anwendung der *transkutanen elektrischen Nerven-Stimulation* (TENS). Man verwendet tragbare, batteriebetriebene Stimulatoren. Die Elektroden werden direkt über dem schmerzenden Areal oder über dem Nerven angebracht, der dieses Areal versorgt.

Die chinesische *Akupunktur*, ein sehr differenziertes Stimulationsverfahren, wird besonders in Verbindung mit Elektrostimulation eingesetzt. Die Kombination von Ohr- und Körper-Akupunktur soll die analgetische Wirkung verstärken.

Stimulationsverfahren sind relativ unproblematisch; sie verursachen kaum Nebenwirkungen und lassen sich frei mit medikamentösen Massnahmen kombinieren.

Literatur

- 1 World Health Organisation: Cancer Pain Relief. World Health Organisation Geneva, 1986
- 2 R.G. Twycross: Cancer Surveys 7: 1, 1988
- 3 K.M. Foley: N. Engl. J. Med. 313: 84, 1985
- 4 C. Glynn: Palliat. Med. 3: 13, 1989
- 5 J. Hildebrandt in: A. Doenicke, Herausgeber, Schmerz – eine interdisziplinäre Herausforderung, p. 176, Springer Berlin, 1986
- 6 T.D. Walsh und T.S. West: Br. Med. J. 296: 477, 1988
- 7 K.M. Foley und C.E. Inturrisi: Med. Clin. N. Am. 71: 207, 1987
- 8 UP. Masche: pharma-kritik 10: 37, 1988
- 9 J. Säwe: Clin. Pharmacokinet. 11: 87, 1986
- 10 P. Poulain et al.: Br. J. Anaesthesia 61: 569, 1988
- 11 J.G. Bovill: Drugs 33: 520, 1987
- 12 R. Melzack et al.: Can. Med. Ass. J. 120: 435, 1979
- 13 J. Porter und H. Jick: N. Engl. J. Med. 302: 123, 1980
- 14 R. Kocher: Recent Results Cancer Res. 89: 118, 1984
- 15 M. Swerdlow: Clin. Neuropharmacol. 7: 51, 1984
- 16 L. Sampson: Br. Med. J. 298: 37, 1989

Mitarbeiter dieser Ausgabe:

Prof. Dr. R. Adler, C.L. Lory-Haus, Inselspital Bern, CH-3010 Bern
Dr. W.F. Jungi, Medizinische Klinik C, Kantonsspital, CH-9007 St.Gallen
Prof. Dr. P. Porges, Klinik für Anästhesie und Allg. Intensivmedizin der Universität Wien, A-1090 Wien
Prof. Dr. J. Siegfried, AMI Klinik im Park, CH-8002 Zürich
Dr. Elisabeth Studer-Wobmann, Schmerzklinik Kirschgarten, CH-4010 Basel

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)
Redaktion: Anne-Catherine Guex, Ulf Käsemodel, Urs Peter Masche
Redaktionelle Mitarbeiter: B. Holzer (Thun), M.M. Kochen (München)
Verlagsmitarbeiter: Remo De Toffol, Susanne Schibenegg
pharma-kritik erscheint zweimal monatlich
Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 78.- (Studenten Fr. 39.-),
Zweijahresabonnement Fr. 136.-, Einzelnummer Fr. 6.-
Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil, Telefon (073) 22 18 18
Druck: R.-P. Zehnder AG, Wil SG
© 1989 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.