

nä-Serie:

## Tumorschmerztherapie

### Teil 1: Prävalenz und Klassifikation von Tumorschmerzen

F. B. M. Ensink<sup>1,2</sup>, D. Beck<sup>1</sup>, M. T. Bautz<sup>2</sup>, G.-G. Hanekop<sup>1,2</sup>

Bei Tumorpatienten kommt es im Verlauf ihrer Erkrankung mit hoher Wahrscheinlichkeit zu behandlungspflichtigen Schmerzzuständen. Dieses Symptom tritt in Abhängigkeit von Tumorart und Tumorstadium, vom Metastasierungsgrad und dem Ort der schmerzverursachenden Läsion sowie von individuellen und psychosozialen Faktoren zu unterschiedlichen, im allgemeinen nicht vorhersagbaren Zeitpunkten und mit variabler Intensität auf. Zum Zeitpunkt einer entsprechenden Diagnosestellung leiden bereits bis zu 50 Prozent aller Tumorpatienten an Schmerzen, die sich in diesem Stadium in vielen Fällen durch tumorspezifische Maßnahmen (Chemotherapie, Operation, Strahlentherapie) reduzieren bzw. gänzlich beseitigen lassen. In einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium werden derartige Schmerzzustände mit einer Prävalenz von über 75 Prozent beobachtet. Auch in dieser Situation sollte neben der Durchführung einer symptomatischen Behandlung der Einsatz tumorspezifischer Maßnahmen im Rahmen einer sorgfältigen Nutzen-/Risikoabschätzung erwogen werden. Generell ist zu beachten, daß

mit unterschiedlichen Schmerzarten auch differente Begleitsymptome einhergehen, die mit recht divergierenden Beeinträchtigungen der individuellen Lebensqualität verbunden sein können, wie von Burrows et al. [1998] gezeigt wurde.

Die bei Tumorpatienten zu beobachtenden Schmerzen lassen sich nach unterschiedlichen Kriterien klassifizieren. Dabei gilt es sowohl ätiologische als auch pathogenetische Faktoren zu berücksichtigen. Solche differentialdiagnostischen Überlegungen sind sinnvoll, da sich aus den zugrundeliegenden Mechanismen und Ursachen eines Schmerzsyndromes sowohl therapeutische als auch prognostische Konsequenzen ergeben. Beim gleichen Patienten können verschiedene, voneinander abgrenzbare Schmerzsyndrome parallel vorliegen: akute Schmerzen können in chronische übergehen bzw. akute und chronische Schmerzen können gleichzeitig bestehen. Die Kenntnis der Ätiologie und des Pathomechanismus sowie des zeitlichen Musters der Schmerzen ist eine unbedingt notwendige Voraussetzung zur suffizienten Durchführung einer spezifischen Schmerztherapie.

Tumorart und Lokalisation	Patienten mit Schmerzen	Mittelwert
Ösophagus	80 – 93 %	87 %
Sarkome	75 – 89 %	85 %
Knochen (Metast.)	55 – 96 %	83 %
Pankreas	72 – 100 %	81 %
Knochen (primär)	70 – 85 %	80 %
Leber/Galle	65 – 100 %	79 %
Magen	67 – 93 %	78 %
Gebärmutter	40 – 100 %	75 %
Mamma	56 – 100 %	74 %
Lunge	57 – 88 %	73 %
Ovar	49 – 100 %	72 %
Prostata	55 – 100 %	72 %
Colon/Rectum	47 – 95 %	70 %
ZNS	55 – 83 %	70 %
Niere/Harnwege	62 – 100 %	69 %
Oro-Pharynx	54 – 80 %	66 %
Weichteile	50 – 82 %	60 %
Lymphome	20 – 69 %	58 %
Leukämie	5 – 76 %	54 %

#### Prävalenz von Tumorschmerzen

Bei dem Symptom „Tumorschmerzen“ handelt es sich *nicht* um eine eigenständige ätiopathogenetische Entität; ihm können ganz unterschiedliche Ursachen zugrunde liegen. Über die Häufigkeit von Schmerzzuständen bei Tumorkranken liegen kaum verlässliche Daten vor. Angaben in der Literatur beziehen sich fast immer auf eine ältere Übersichtsarbeit von Bonica [1990], der vor nahezu zehn Jahren die Daten aller damals verfügbaren Untersuchungen zusammengefaßt hatte (vgl. Tabelle 1).

Die Erfassung und Klassifizierung der Schmerzsyndrome bei Tumorpatienten erfolgt zuallererst durch sorgfältige Anamnese und körperliche Untersuchung [Twycross 1997]. Läßt sich hierdurch die Ursache der

Schmerzen nicht eindeutig ergründen, sollten zur weiteren Aufklärung bildgebende Verfahren wie Ultraschall, Röntgen, Computertomographie oder NMR eingesetzt werden. Leider ist die exakte Schmerzzursache aber auch unter Zuhilfenahme dieser Methoden nicht immer genau einzugrenzen, so daß Anamnese und körperliche Untersuchung auch weiterhin die Grundlage für die Klassifikation von Tumorschmerzen und für die daraus folgenden therapeutischen Entscheidungen bilden.

Eine Analgetikamedikation zur Linderung bestehender Schmerzen sollte den Patienten aber keinesfalls bis zum Abschluß der diagnostischen Prozeduren vorenthalten werden. Manchmal ist eine frühzeitige medikamentöse Schmerztherapie schon allein deswegen erforderlich, um die Durchführung der

Tab. 1: Schmerzprävalenz bei fortgeschrittenem Tumorleiden (nach Bonica [1990])

<sup>1</sup> Zentrum Anaesthesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin (Geschäftsführender Direktor): Prof. Dr. med. Dr. h.c. D. Kettler, FRCA)

Georg-August-Universität, Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen

<sup>2</sup> Arbeitsgruppe SUPPORT der ÄKN, Waldweg 35, 37073 Göttingen

apparativen Untersuchungen zu erleichtern resp. überhaupt erst zu ermöglichen.

### Kriterien zur Klassifikation von Tumorschmerzen

Tumorschmerzen lassen sich u.a. nach ihrer *Ätiologie*, nach ihrer *Pathogenese*, nach der *Akuität* sowie nach ihrer *zeitlichen Charakteristik* unterscheiden. Neben diesen nachfolgend abzuhandelnden allgemeinen Klassifikationskriterien zur Einteilung von Tumorschmerzen lassen sich im Prinzip auch die involvierten Pathomechanismen, die Schmerztopographie und die Schmerzqualität als weitere Unterscheidungsmerkmale heranziehen. Diese Kriterien sollen jedoch im Rahmen dieser kurzen Einführung einer Artikelserie zur Tumorschmerztherapie nicht weiter behandelt werden. Auch auf spezielle Schmerzsyndrome, wie den Pancoast-Tumor, das „Syndrom der mittleren Schädelgrube“ oder das L5/S1-Syndrom beim Rectum-Carcinom, wird im Rahmen dieses Beitrags nicht eingegangen.

### Ätiologie

Bezüglich der nachstehenden vier ätiologischen Kategorien ergibt sich nach Twycross [1997] für Tumorschmerzen folgende Häufigkeitsverteilung:

- Tumorbedingt (60 %)
- Tumorassoziiert (20 %)
- Therapiebedingt (5 %)
- Tumor- u. Therapieunabhängig (15 %).

Die hier dargestellten Prozentangaben zur Häufigkeit der entsprechenden Ätiogene-

se sind Aggregationen aus zahlreichen Einzeluntersuchungen. Vermutlich spiegeln die davon etwas abweichenden Zahlenangaben der Tabelle 2 die tatsächliche Situation realistischer wider, da sie darauf hinweisen, daß bei einem Patienten auch durchaus mehrere Schmerzätiologien nebeneinander bestehen können.

werden muß als bei therapiebedingten bzw. tumor- und therapieunabhängigen Schmerzen.

### Pathogenese

Eine weitere Möglichkeit zur Differenzierung der Beschwerden ergibt sich aus der

#### Tumorbedingte Schmerzsyndrome (60 – 90 %)

- Tumorinfiltration
  - von Knochen und Gelenken
  - von viszeralen Strukturen
  - von Weichteilen und sonstigen Geweben
- Tumorinfiltration und -kompression von Nervengewebe, Blut- und Lymphgefäßen
- Lymphödem mit konsekutiver Durchblutungsstörung
- Tumornekrose an Schleimhäuten mit Ulzeration und Perforation
- Mediatorenfreisetzung
- Tumorbedingte Kopfschmerzen (z.B. infolge Hirnödems)

#### Therapiebedingte Schmerzsyndrome (10 – 25 %)

- Operation (Nervenläsion, Vernarbung, Neuropathie, Ödem, Muskelverspannung)
- Radiatio (Fibrose, Neuropathie, Strahlenosteomyelitis, Mukositis)
- Chemotherapie (Entzündung, Paravasat, Mukositis, Neuropathie)

#### Tumorassoziierte Schmerzsyndrome (5 – 20 %)

- Paraneoplastisches Syndrom
- Zosterneuralgie, Pilzinfektion
- Venenthrombose
- Dekubitus

#### Tumorunabhängige Schmerzsyndrome (3 – 10 %)

- Migräne
- Spannungskopfschmerz
- Arthritis

Tab. 2: Beispiele für Schmerzursachen bei Tumorpatienten (nach Portenoy [1989])

Die Zuordnung eines bestimmten Schmerzsyndroms zu einer der ätiologischen Kategorien ist für die symptomorientierte Therapie von Bedeutung, weil bei tumorbedingten und tumorassoziierten Schmerzen das Verhältnis von Wirkung zu Nebenwirkung wegen der zumeist ungünstigeren Prognose anders eingeschätzt

Unterscheidung der bei Tumorschmerzen involvierten pathogenetischen Mechanismen. In diesem Zusammenhang ist die Differenzierung von *Nozizeptorschmerzen* und *neuropathischen Schmerzen* wesentlich, da bei letzteren im allgemeinen eine reduzierte Ansprechbarkeit auf Opiode zu verzeichnen ist. Bei beiden Schmerzarten muß

zudem bedacht werden, daß *psychologische Faktoren* die Symptomatik beeinflussen können.

Die beiden o.g. pathophysiologisch definierten Schmerzarten lassen sich noch weiter unterteilen: der Nozizeptorschmerz gliedert sich in *somatische* und *viszerale* Schmerzen, die ebenfalls eine differente Ansprechbarkeit auf Opioide zeigen. Während die ausschließlich über C-Fasern geleiteten viszerale Schmerzen immer *opioidsensibel* sind, gleichwohl aber nicht immer sinnvoll mit Opioiden zu behandeln sind (z.B. im Fall von Kolikschmerzen), ist bei den sowohl über C-Fasern als auch über A $\delta$ -Fasern vermittelten somatischen Schmerzen unter Umständen *keine ausreichende Schmerzlinderung unter Opioidmedikation* zu gewährleisten, wenn unakzeptable Nebenwirkungen vermieden werden sollen.

Einen Überblick über die verschiedenen Arten von Nozizeptorschmerzen sowie die jeweils zugehörigen Schmerzbeschreibungen gibt die nachfolgende Aufstellung<sup>3</sup>.

#### Nozizeptorschmerzkomponente:

- **Somatischer Schmerz** (scharf, gut lokalisiert, kurze Latenz)
  - *Knochen- und Periostschmerz* (helle, gut lokalisierbare Schmerzen, meist bei körperlicher Belastung und bei bestimmten Bewegungen)
  - *Weichteilschmerz* (Dauerschmerzen mit brennendem bis bohrendem Charakter oder plötzlich einschließende, blitzartige Schmerzattacken)
  - *Entzündungsschmerz* (pulsierend, zumeist gut lokalisiert; bei der Mehrzahl somatischer Schmerzen vorhandene Komponente)

- *Ischämieschmerz* (Schmerzverstärkung bei Bewegung; bläulich-livide Verfärbung der Haut)
- **Viszeraler Schmerz** (dumpf, schlecht lokalisiert, quälend, langsam)

Im Unterschied zu den Nozizeptorschmerzen, die bei Erregung von Rezeptoren des afferenten schmerzleitenden Systems durch gewebedestruierende bzw. -alterierende Reize ausgelöst werden, entstehen *neuropathische Schmerzen* durch tumor- oder therapiebedingte Störungen im peripheren oder zentralen Nervensystem. Dabei kommt es zur Auslösung elektrischer Aktivität unter Umgehung der physiologischen Rezeptorstrukturen. In der Regel liegt dieser Art der unphysiologischen Erregung eine Nervenkompression und/oder -verletzung zugrunde; aber auch durch das sympathische Nervensystem soll die Auslösung spontaner Aktivität in nozizeptiven Neuronen möglich sein.

Neuropathische Schmerzen sind dadurch charakterisiert, daß gleichzeitig andere auffällige neurologische Symptome bestehen, wie *Allodynie, Dysästhesie, motorisches oder sensorisches Defizit* sowie *autonome Dysfunktion* im schmerzhaften Areal. Nach Portenoy [1992] sollen neuropathische Schmerzen bei Tumorpatienten zumeist (aber nicht ausschließlich) peripherer Genese sein. Eine Beteiligung des Sympathikus ist nicht allein aus der Symptomatik des neuropathischen Schmerzes zu eruieren; erst das positive Ergebnis einer Sympathikusblockade läßt auf eine Beteiligung entsprechender Anteile des autonomen Nervensystems schließen. Eine derartige autonome Komponente des neuropathischen Schmerzgeschehens muß jedoch nicht auf Dauer bestehen. Einen Überblick über die unterschiedlichen neuropathischen Schmerztypen gibt die folgende Aufstellung.

#### Neuropathische Schmerzkomponente:

- **Lanzinierender Schmerz** (einschießend, attackenweise, spitz, hell)

- **Brennender Dauerschmerz** (schlecht lokalisiert, quälend, oft nicht ausreichend opioidsensibel)
- **Sympathisch unterhaltener Schmerz** (oftmals nicht dem Innervationsgebiet eines speziellen Nerven zuzuordnen, vergesellschaftet mit trophischen Störungen)

Wie bereits erwähnt, sprechen neuropathische Schmerzen nicht immer ausreichend auf die Gabe von Opioiden an [Martin und Hagen 1997]. Diese Beobachtung ist jedoch nicht auf eine „Opioidresistenz“ der neuropathischen Schmerzen *per se* zurückzuführen, sondern vielmehr darauf, daß mit den erforderlichen, z.T. sehr hohen Opioiddosierungen meist auch erhebliche Nebenwirkungen auftreten, die konsekutiv die Lebensqualität der Patienten in unzumutbarem Ausmaß einschränken.

Deshalb sind neuropathische Schmerzen besser mit einer Kombination unterschiedlicher Pharmaka zu therapieren. Neben Opioiden kommen dabei sogenannte *Adjuvantien* zur Anwendung. Hierbei handelt es sich vorrangig um Antidepressiva, Antikonvulsiva oder NMDA-Rezeptor-Antagonisten (vgl. hierzu entsprechende Ausführungen in einem späteren Teil dieser Artikelserie).

Bei nahezu allen chronischen Schmerzsyndromen nicht-maligner Genese hat sich mittlerweile eine *multidimensionale Betrachtungsweise* im Sinne bio-psycho-sozialer Modellvorstellungen durchgesetzt. Wie Ahles und Martin [1992] zu Recht kritisieren, wird demgegenüber in der Mehrzahl der Studien und auch von der Mehrzahl behandelnder Ärzte bei Tumorschmerzpatienten immer noch ein *unidimensional-somatisches Schmerzmodell* zugrundegelegt.

Da *psychosoziale Faktoren* gerade auch bei Tumorpatienten wesentlich an der Entstehung und Aufrechterhaltung von Schmerzen beteiligt sind, wird die alleinige Betrachtung somatischer Faktoren der

<sup>3</sup> Die Nomenklatur dieser Aufstellung bezieht sich auf das Klassifikationsschema „Tumorschmerz“ einer Konsensus-Arbeitsgruppe der „Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Schmerztherapie e.V.“ [Hanekop et al. 1999].

Therapie von Tumorschmerzen jedoch ebenso wenig gerecht, wie bei „benignen“ chronischen Schmerzen. Dieser Aspekt bildet in vielen Fällen die Grundlage für die Beobachtung, daß Tumorpatienten mitunter trotz steigender Dosen analgetisch hochwirksamer Medikamente über immer stärkere Schmerzen klagen. Bei der Mehrzahl der Tumorschmerzpatienten lassen sich zwar organisch begründete Schmerzursachen feststellen; jedoch werden in den meisten Fällen somatische Schmerzzustände durch psychologische Faktoren verstärkt bzw. unterhalten. Dieser Umstand ist bei der Behandlung von Patienten mit Tumorschmerzen unbedingt zu beachten.

**Psychosoziale Schmerzkomponente:**

- Ausbleibende Schmerzlinderung trotz adäquater medikamentöser Therapie kann ein Hinweis auf schmerzverstärkende resp. schmerzunterhaltende Einflüsse spiritueller Faktoren bzw. ungelöster psychosozialer Probleme sein.

**Akuität**

Akute Schmerzen haben im allgemeinen einen exakt definierten Beginn sowie eine nachvollziehbare und meist auch für den Patienten erkennbare Ursache. Solche Schmerzen treten bei Tumorpatienten oftmals im Zusammenhang mit therapeutischen Interventionen auf. Sie stellen zumeist kein therapeutisches Problem dar und zeigen, wie Schmerzzustände im Rahmen anderer, nicht-maligner Erkrankungen, zumeist einen selbstlimitierenden Verlauf.

Entsprechend der Entwicklung von Tumoren mit stetiger Zellvermehrung und Volumenvergrößerung handelt es sich bei tumorbedingten Schmerzen meist um *chronische Schmerzen* mit allmählichem Beginn und konsekutiv zunehmender Schmerzintensität.

Werden für derartige Schmerzzustände Opiode verordnet, wird seitens der behandelnden Ärzte bei unzureichendem analgetischem Effekt oftmals eine *Toleranzentwicklung* vermutet, wenn es trotz steigender Opioidapplikationen zu einer progredienten Schmerzzunahme kommt. Bei einzelnen Tumorpatienten, speziell bei sehr hohen Opioiddosierungen, mag eine solche Toleranzentwicklung auch durchaus vorstellbar sein. In der Mehrzahl der Fälle ist allerdings eher eine *Progredienz des Tumorleidens* für einen steigenden Bedarf an Opioiden verantwortlich, wie Collin et al. in einer prospektiven Untersuchung zeigen konnten [Collin et al. 1993].

Weitere Kriterien zur Unterscheidung von akuten und chronischen Schmerzen finden sich in Tabelle 3.

**Zeitliche Charakteristik**

Die Einteilung nach der zeitlichen Charakteristik des Auftretens der Beschwerden stellt ein weiteres Kriterium zur Klassifizierung von Tumorschmerzen dar. Am häufigsten treten Schmerzen bei Tumorpatienten als *Dauerschmerz* auf. Therapeutisch folgt aus diesem Verlauf, daß die Pharmakotherapie *kontinuierlich*, also entsprechend der Wirkzeit der verordneten Medikamente erfolgen muß. Treten die Schmerzen allerdings zeitlich nicht vorhersehbar auf, reicht meist auch eine Bedarfsmedikation aus; diese Konstellation stellt bei Tumorschmerzpatienten allerdings eher eine Ausnahme dar.

Therapeutisch problematisch sind sogenannte *Durchbruchschmerzen* („break-through pain“), die auch bei Patienten unter permanenter Opioidtherapie aus einem stabilen Ruheschmerzniveau heraus als zeitlich begrenzte Exazerbation auftreten können. Dies geschieht entweder ohne erkennbaren Auslöser oder wird durch eine Aktion des Patienten hervorgerufen, wie z.B. durch Bewegung, Husten, Wasserlassen, Defäkation o.ä. im Sinne sogenann-

Akuter Schmerz	Chronischer Schmerz
Selbstlimitierend	Persistierend, zumeist Nachweis eines charakteristischen Schmerzverhaltens
Einhergehend mit erhöhter Sympathikusaktivität	Sympathikusaktivität meist nicht (mehr) erhöht
Zeichen von vermehrtem Streß	Stimmungsschwankungen, Depression und Angstzustände regelhaft vorhanden
Zumeist im Zusammenhang mit diagnostischen und/oder therapeutischen Interventionen	Geht zumeist einher mit Entwicklung oder Wiederauftreten der Krebserkrankung
	Abgrenzung zu vorbestehenden chronischen Schmerzzuständen nicht-maligner Genese empfehlenswert

Tab. 3: Kriterien zur Unterscheidung von akuten und chronischen Schmerzen bei Tumorpatienten

ter *Belastungsschmerzen* („incident pain“). Das realistische Therapieziel kann hier nur die Schmerzlinderung auf ein für den Patienten akzeptables Niveau sein [Portenoy und Hagen 1990]. Für derartige vorhersehbare Schmerzzustände wird die *prophylaktische Verordnung* eines schnellverfügbaren Opioids empfohlen („escape“ oder „rescue-medication“).

Bei einem typischen Belastungsschmerz wird antizipierend die Einnahme einer zusätzlichen Dosis schnellverfügbaren Morphins (bzw. eines anderen schnellverfügbaren Opioidagonisten) circa 30 Minuten vor der schmerzauslösenden Aktivität verordnet. Die Dosierung orientiert sich dabei an der aktuell verabreichten Opioid-Gesamttagesdosis: die quasi „vorbeugende“ *Bedarfsmedikation* sollte circa ein Sechstel der Tagesdosierung betragen.

Liegen echte Durchbruchschmerzen mit nicht vorhersehbarem Auftreten vor, wird dem Patienten eine *Bedarfsdosierung* eines ebenfalls schnellverfügbaren Opioids in der Höhe von einem Sechstel der Tagesdosis verordnet, die der Patient nach eigenem Ermessen einnimmt. Diese Konstellation stellt eine der seltenen Gelegenheiten bei der Behandlung von Tumorschmerzen dar, bei denen tatsächlich eine „echte“ *Bedarfsmedikation* indiziert ist. Bei parenteraler Applikation von Opioiden besteht ebenfalls die Möglichkeit, zusätzlich zur kontinuierlichen Applikation einen Bolus von circa einem Sechstel der betreffenden Tagesdosis zu verabreichen. Auf diese Aspekte der medikamentösen Tumorschmerztherapie soll in den folgenden Beiträgen dieser Artikelserie noch ausführlicher eingegangen werden.

### Zusammenfassung

In Abhängigkeit von Tumorart und -stadium, Metastasierungsgrad, Ort der schmerzverursachenden Läsion sowie von psychosozialen Faktoren treten Tumorschmerzen zu unterschiedlichen Zeitpunk-

ten und mit unterschiedlicher Intensität auf. Bei Diagnosestellung leiden bis zu 50 Prozent aller Tumorpatienten an Schmerzen, die in vielen Fällen durch tumorspezifische Maßnahmen reduziert oder sogar beseitigt werden können. Bei Patienten mit fortgeschrittenem, unheilbarem Leiden treten Schmerzzustände mit einer Prävalenz von über 75 Prozent auf. Auch unter solchen Bedingungen sollte neben einer symptomatischen Behandlung der Einsatz tumorspezifischer Maßnahmen geprüft und eine Nutzen-/Risikoabwägung durchgeführt werden.

Tumorschmerzen lassen sich nach *Akuität* (akut vs. chronisch), *Ätiologie* (tumorbedingt, therapiebedingt, tumorassoziiert, tumor- und therapieunabhängig), *Pathogenese* (Nozizeptorschmerzen vs. neuropathische Schmerzen) sowie nach dem *zeitlichen Verlauf* (attackenartig vs. dauerhaft) unterscheiden. Die Zuordnung eines Schmerzsyndroms zu einer der vier *ätiologisch begründeten Kategorien* ist therapeutisch von Bedeutung, da bei der Pharmakotherapie tumorbedingter Schmerzen aufgrund der zumeist ungünstigeren Prognose das Verhältnis von Wirkung zu Nebenwirkung anders eingeschätzt werden muß als bei therapiebedingten bzw. tumor- und therapieunabhängigen Schmerzen.

*Akute Schmerzen* haben meistens einen definierten Beginn und eine objektivierbare Ursache. Sie treten bei Tumorpatienten oft im Zusammenhang mit therapeutischen Interventionen auf. Zumeist sind sie therapeutisch unproblematisch und zeitlich selbstlimitierend. *Tumorbedingte Schmerzen* sind, entsprechend der Entwicklung von Tumoren mit stetiger Zellvermehrung und Volumenvergrößerung, *meist chronische Schmerzen* mit allmählichem Beginn und zunehmender Schmerzintensität.

Bei den meisten Tumorschmerzpatienten lassen sich zwar organische Schmerzursa-

chen feststellen, jedoch werden bei vielen Patienten somatische Schmerzzustände durch psychosoziale Faktoren verstärkt bzw. unterhalten. Eine trotz adäquater medikamentöser Therapie ausbleibende Schmerzlinderung kann ein Hinweis auf solche Einflüsse sein; deswegen sollten auch Tumorschmerzen mehrdimensional behandelt werden.

### Korrespondenz:

Dr. med. Franz Bernhard M. Ensink

Arbeitsgruppe SUPPORT der

Ärztammer Niedersachsen

Zentrum Anaesthesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin

Georg-August-Universität Göttingen

Waldweg 35, 37073 Göttingen

### Literatur

- 1 Ahles TA, Martin JB (1992) Cancer pain. A multidimensional perspective. In: Turk DC, Feldman CS (eds) Noninvasive approaches to pain management in the terminally ill. The Haworth Press Inc., New York, p. 25-48
- 2 Bonica JJ (1990) Cancer pain. In: Bonica JJ (ed) The management of pain. Lea & Febiger, Philadelphia, p. 400-460
- 3 Burrows M, Dibble SL, Miaskowski C (1998) Differences in outcome among patients experiencing different types of cancer-related pain. *Oncol Nurs Forum* 25: 735-741.
- 4 Collin E, Poulain P, Gauvain-Piquard A, Petit G, Pichard-Leandri E (1993) Is disease progression the major factor in morphine „tolerance“ in cancer pain treatment? *Pain* 55: 319-326
- 5 Hanekop GG, Beck D, Ensink FBM (1999) Ätiologie und Klassifikation von Tumorschmerzen. *Tumordiagnostik Ther* 20 (im Druck)
- 6 Martin LA, Hagen NA (1997) Neuropathic pain in cancer patients: mechanisms, syndromes, and clinical controversies. *J Pain Symptom Manage* 14: 99-117
- 7 Portenoy RK (1989) Cancer pain - epidemiology and syndroms. *Cancer* 63: 2298-2307
- 8 Portenoy RK (1992) Cancer pain: pathophysiology and syndromes. *Lancet* 339: 1026-1031
- 9 Portenoy RK, Hagen NA (1990) Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 41: 273-281
- 10 Twycross R (1997) Cancer pain classification. *Acta Anaesthesiol Scand* 41: 141-145

nä-Serie:

## Tumorschmerztherapie

### Teil 2: Tumorschmerzdiagnostik und allgemeine Prinzipien der Behandlung

G.-G. Hanekop<sup>1, 2</sup>, M. T. Bautz<sup>2</sup>, I. Benken<sup>1, 2</sup>, A. Hirn<sup>1, 2</sup>, F. B. M. Ensink<sup>1, 2</sup>

In der Bundesrepublik Deutschland ist wie in allen anderen Industrienationen in den letzten Jahren eine Zunahme der Krebsmortalität und -morbidity zu verzeichnen. Ursachen dieser Entwicklung sind u.a. eine Zunahme der Lebenserwartung sowie eine verbesserte Behandlung von spezifischen

Krebsarten mit einer verlängerten Überlebenszeit der Patienten.

Der Verlauf einer Tumorerkrankung ist durch eine Vielzahl von Symptomen gekennzeichnet, die einen nachhaltigen Einfluß auf die Lebensqualität der Betroffenen haben können. Die von Tumorpatienten am häufig-

sten geklagten Beschwerden sind neben Schmerzen, Inappetenz, Schwäche und Angst auch Übelkeit und Erbrechen sowie Atemnot und Insomnie. Sollen Tumorschmerzen effektiv und erfolgreich behandelt werden, muß die gesamte Symptomenpalette und deren gegenseitige Beeinflussung bei der

Therapie berücksichtigt werden [vgl. WHO 1998]. In dem ersten Beitrag dieser mehrteiligen Artikelserie wurde bereits auf die Prävalenz und Klassifikation von Tumorschmerzen eingegangen [Ensink et al. 1999]. Nachfolgend sollen nun Aspekte der Diagnostik und Dokumentation von Tumorschmerzen sowie die allgemeinen Therapieprinzipien der medikamentösen Behandlung dieser Beschwerden dargestellt werden.

#### Tumorschmerzdiagnostik und -dokumentation

Da sehr unterschiedliche Mechanismen zur Auslösung von Schmerzen führen können und Schmerz auch eine psychophysische Seite besitzt, kann i.d.R. nur ein multidimensionaler Therapieansatz zu einer erfolgreichen Behandlung von Tumorschmerzen führen.

Abb. 1: Schmerztagebuch für Patienten für den Zeitraum eines Kalendermonats. Als Beispiel sind hier verkleinert nebeneinander wiedergegeben die Vorder- und Rückseite des z.B. im Rahmen von SUPPORT routinemäßig eingesetzten Erfassungsinstruments. Die Patienten sind angehalten, einmal täglich abends ihren stärksten, ihren geringsten sowie ihren durchschnittlichen Schmerz während der zurückliegenden 24 Stunden zu dokumentieren, indem sie im entsprechenden Feld diejenige Zahl notieren, die auf der abgedruckten 10-stufigen numerischen Analogskala (NAS) ihre jeweilige Schmerzintensität am besten beschreibt.

<sup>1</sup> Zentrum Anaesthesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin (Geschäftsführender Direktor): Prof. Dr. med. Dr. h.c. D. Kettler, FRCA)

Georg-August-Universität Robert-Koch-Straße 40 37075 Göttingen

<sup>2</sup> Arbeitsgruppe SUPPORT der ÄKN Waldweg 35 37073 Göttingen

Aber auch im Bereich der Schmerztherapie ist die Grundlage jeder suffizienten Behandlung eine gezielte Diagnostik. Zu einer ordnungsgemäßen Schmerzdiagnostik gehört neben einer allgemeinen Anamnese auch eine spezielle Tumoranamnese sowie eine Exploration der psychosozialen Situation und Verfassung des Patienten.

Der Patient sollte angehalten werden, seine Beschwerden regelmäßig mit Hilfe eines standardisierten Inventars (z.B. Schmerztagbuch; vgl. Abbildung 1) zu protokollieren. Nur so lassen sich stark schwankende Schmerzintensitäten erfassen, die bei Tumorpatienten nicht selten vorkommen. Eine derartige routinemäßige Schmerzdokumentation hilft zugleich auch die medikamentöse Behandlung adäquat zu steuern. Für die klinische Routine reicht es i.d.R. aus, nur die Schmerzintensität zu erfassen. Dazu haben sich die folgenden unterschiedlichen Skalen als Meßinstrumente etabliert:

- **Deskriptive Schmerzskala (VRS = verbal rating scale):**

Dieses Instrument weist eine diskrete ordinale Skalierung auf, z.B. bei einer 5-stufigen Graduierung: „kein Schmerz, leichter Schmerz, mäßiger Schmerz, starker Schmerz, unerträglicher Schmerz“. Aus den genannten Alternativen wählt der Patient zu vorgegebenen Zeitpunkten - ein- oder mehrmals täglich - die sein aktuelles Schmerzniveau am besten beschreibende Skalierungsangabe aus und notiert diese in seinem Schmerztagbuch oder im Schmerzkalendar. Vorteilhaft an deskriptiven Skalen ist die allgemein leichte Verständlichkeit.

- **Numerische Analogskala (NAS):**

Bei dieser stetigen Skalierung von 0 bis 100 bzw. von 0 bis 10 wählt der Patient die Intensitätsbeschreibung aus, die einer relativen Bewertung seiner aktuell bestehenden Schmerzen zwischen den Extrempunkten „kein Schmerz“ (= 0) und „stärkste vorstellbare Schmerzen“

(=100 bzw. 10) entspricht. Die numerische Angabe ist dann als „prozentualer“ Anteil der maximal vorstellbaren Schmerzintensität zu werten. Ein Beispiel einer solchen NAS ist die in der Abbildung 1 wiedergegebene Schmerzskala.

- **Visuelle Analogskala (VAS):**

Dieses Instrument weist ebenso wie die NAS eine stetige Skalierung auf. Die Extrempunkte sind identisch, im Gegensatz zur NAS gibt der Patient aber keine Zahl an, sondern er markiert die von ihm empfundene Schmerzintensität auf einer 10 cm langen Linie mit einem Kreuz. Die Länge der Strecke vom Nullpunkt aus wird vermessen und als Intensitätsangabe notiert. Auch diese numerische Angabe ist als „prozentualer“ Anteil der maximal vorstellbaren Schmerzintensität zu werten.

Nachteilig bei Anwendung stetiger Skalen ist das beim Patienten erforderliche Abstraktionsvermögen. Die Erfahrung zeigt, daß diese Fähigkeit bei alten Menschen und terminal Kranken oftmals herabgesetzt ist.

**Grundlegende Behandlungsaspekte**

Für die Schmerztherapie von Tumorpatienten gibt es einige Grundprinzipien, deren Beachtung sich die Behandlung erheblich erleichtern läßt. Die Wahl der zum Einsatz gelangenden Verfahren sollte vorrangig an den Bedürfnissen und Wünschen des jeweiligen Patienten orientiert werden. Dabei sollte die Behandlung gleichermaßen so effektiv aber auch so wenig invasiv wie möglich sein. Voraussetzung einer optimalen Therapie ist eine *korrekte Diagnose der Schmerzursache(n)*. Bei der Behandlung von Schmerzzuständen im Rahmen einer Krebserkrankung stehen *tumororientierte* (kausale) und *symptomorientierte* (palliativmedizinische) *Therapieansätze nebeneinander*. Der Einsatz tumororientierter Verfahren (Operation,

Chemo-, und/oder Hormon- sowie Radiotherapie) sollte bei der Therapieplanung stets mit erwogen werden. Indikationsstellung und Durchführung dieser Verfahren setzt zwingend die Einbeziehung kompetenter Vertreter der entsprechenden Fachgebiete voraus; idealerweise wird das Prozedere gemeinsam in einer interdisziplinären Tumor(schmerz)konferenz erörtert und festgelegt.

Da an der Verursachung und Verstärkung, aber auch an der Linderung von Schmerzen ebenso psychologische, soziale, kulturelle und spirituelle Faktoren maßgeblich beteiligt sind, sollte es gegenüber jedem Tumorpatienten selbstverständlich sein, hier gezielte Hilfen i.S. einer begleitenden *psychosozialen Unterstützung* anzubieten. Dafür ist es eine unverzichtbare Grundvoraussetzung daß die betroffenen Menschen ausreichend über ihr Leiden und seinen voraussichtlichen Verlauf aufgeklärt sind.

In diesem Zusammenhang ist auch zu berücksichtigen, daß Tumorpatienten i.d.R. nicht isoliert leben, sondern meist in familiären Beziehungsgeflechten. Die Leiden in fortgeschrittenen Tumorstadien können auf solche Bindungen verheerende Wirkungen haben. Solche Entwicklungen frühzeitig zu erkennen und entsprechende Hilfen<sup>3</sup> anzubieten und damit die gesamte Familie zu unterstützen, hat bei der Therapie von Tumorschmerzpatienten dementsprechend einen hohen Stellenwert.

Ebenso sollte der Einsatz *physiotherapeutischer und physikalischer Verfahren* (siehe Tabelle) bei der Therapie von Tumorschmerzpatienten stets geprüft werden. Einige dieser Verfahren haben sich bei der Behandlung nachweislich bewährt, ande-

<sup>3</sup> Ob spezielle Techniken wie Hypnose, Biofeedback, operante oder tiefenpsychologische Verfahren sowie Verhaltenstherapie einen positiven Effekt auf das Erleben des Patienten oder den Verlauf der Erkrankung haben, ist nicht eindeutig geklärt, da zu diesen Themen kaum kontrollierte wissenschaftliche Studien verfügbar sind.

- Lymphdrainage
- Orthesen
- Geh- und Haushaltshilfen
- Wärmeanwendungen
  - Konduktion
    - Wärmflasche, Heizmatte
    - Packungen, Hydrotherapie
  - Strahlung
    - Infrarotlicht
- Kälteanwendungen
- Elektrotherapie
  - Diathermie
  - Transkutane elektrische Nervenstimulation
- Akupunktur
- Massagen
- Manualtherapeutische Interventionen

**Tabelle 1: Physikalische Maßnahmen bei Tumorschmerzpatienten**

re werden von den Patienten zumindest als wohltuend empfunden<sup>4</sup>.

Zeigt die Mehrzahl der in der Tabelle aufgeführten Methoden eher eine unspezifische Wirkung auf die körperliche Verfassung und die Schmerzwahrnehmung des Patienten, so sind doch einige Verfahren enthalten, denen eine eindeutig „kausale“ Wirksamkeit zukommt. Hier sollen vor allem die *Lymphdrainage* bei Lymphödem und die Verwendung von *Orthesen* bei durch andere Verfahren (Primat der Radiotherapie! bzw. Chirurgie) nicht zu therapierenden Knochenmetastasen genannt werden. Transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) und Akupunktur werden bei Tumorpatienten zwar eingesetzt; die Anwendung dieser Verfahren erfolgt üblicherweise aber nur begleitend zu anderen Therapien, da ein Beweis für die Wirksamkeit als Monotherapie noch aussteht.

### Grundprinzipien der medikamentösen Tumorschmerztherapie

Anfang der 80er Jahre erkannte die Weltgesundheitsorganisation, daß „Tumorschmer-

<sup>4</sup> Ebenso wie bei der psychosozialen Unterstützung sind wissenschaftliche Untersuchungen über den Nutzen physiotherapeutischer Methoden selten.



**Abb. 2: 3-Stufen-Schema der WHO zur medikamentösen Tumorschmerztherapie (modifiziert nach WHO [1986, 1990]).**

zen“ ein nicht nur in Entwicklungsländern sondern auch in den Industrienationen oftmals vernachlässigtes Problem darstellen [WHO 1984]. Daraufhin wurde die Kampagne „Freedom from Cancer Pain“ initiiert, in deren Rahmen 1986 von der WHO die Broschüre „Cancer Pain Relief“ veröffentlicht wurde [WHO 1986]. In dieser Anleitung wurde erstmals ein umfassendes 3-Stufen-Schema empfohlen, das unabhängig von der Tumor- und Schmerzart, einzig orientiert an der *Schmerzintensität*, eine suffiziente analgetische Therapie gewährleisten sollte. Dabei lag das Primat der Behandlung von Schmerzen bei Krebspatienten eindeutig auf Seiten der analgetischen Pharmakotherapie.

In der ursprünglichen Fassung des WHO-3-Stufen-Schemas wurde für diese Indikation lediglich ein Medikament auf jeder Stufe als *Mittel der ersten Wahl* propagiert: *Acetylsalicylsäure*, *Codein*, *Morphin*. Unter Beibehaltung des Prinzips, Tumorschmerzpatienten nur mit einer *streng limitierten Anzahl anerkannt wirksamer Medikamente* zu behandeln, wurde dieses Therapieschema seither weiterentwickelt [WHO 1990]. Eine Übersicht der medikamentösen Aspekte sowie der invasiven Verfahren der Tumorschmerztherapie fin-

det sich bei Ensink et al. [1998] bzw. Hanekop et al. [1998].

Die Abbildung 2 zeigt den aktuellen Stand des WHO-3-Stufen-Schemas. Diese Therapieempfehlungen erleichtern auch eine Anpassung der Behandlung bei Nichtansprechen der Schmerzen auf die gewählte Medikation. Bei dem WHO-Stufen-Schema stellt die enterale Gabe von Medikamenten, vorzugsweise die *orale Verabreichung*, den wesentlichen Applikationsweg dar. Erfolgt diese orale Gabe von Analgetika gemäß den Vorschlägen der WHO, können etwa 75–90 Prozent der Patienten mit Tumorschmerzen eine zufriedenstellende Lebensqualität mit auf ein erträgliches Maß reduzierten Schmerzen erreichen [Twycross 1993]. Neben der, von der Mehrzahl der Tumorpatienten positiv erlebten Unabhängigkeit von fremder Hilfe, bietet die orale Applikation, verglichen mit der parenteralen Gabe, auch noch den Vorteil einer relativ langen Wirkung wie auch die Reduktion der Inzidenz toxischer Nebenwirkungen.

Das Vorliegen von Dauerschmerzen sollte die *Gabe* von Analgetika *entsprechend ihrer Wirkungszeit* nach sich ziehen. Eine *Gabe* von Analgetika *nach Bedarf* ist in diesem Fall *obsolet*. Durch die Entwicklung

von *Retardpräparationen* haben sich die Therapiemöglichkeiten insofern verbessert, als nur noch eine zwei- bis dreimal tägliche Medikamenteneinnahme notwendig ist. Durch die Einführung von therapeutisch transdermalen Systemen (z.B. Fentanyl TTS) hat sich die Behandlungsmöglichkeit noch insofern erweitert, als dadurch z.T. nur noch alle 2 – 3 Tage ein Wechsel des Applikationssystems erfolgen muß.

Es sollte aber bedacht werden, daß die alleinige Verordnung von Retardpräparaten und transdermalen Systemen nur bei Vorliegen von konstanten Schmerzen sinnvoll ist. Nach einer Einstellungsphase mittels schnell verfügbarer Zubereitungen - diese gestatten ein rasches Erreichen eines „steady-state“ - wird auf der Basis identischer Wirkstoffmengen pro 24 Stunden auf ein entsprechendes Retardpräparat gewechselt. Eine zusätzliche Rezeptierung schnell verfügbarer Opioide (üblicherweise ein Sechstel der Tagesgesamtdosis an Opioiden) ist bei wechselnder Schmerzintensität bzw. dem Auftreten von Schmerzspitzen angezeigt. Diese schnell verfügbaren Opioide können „nach Bedarf“ verordnet und vom Patienten in eigener Regie eingenommen werden. Der Patient sollte aber angewiesen werden, die zusätzlich eingenommenen Opioide mit Dosis und Zeitpunkt der Einnahme in einem Schmerztagebuch zu vermerken, um dem behandelnden Arzt die Möglichkeit zu geben, aus den Befunden weitere therapeutische Konsequenzen zu ziehen (z.B. Erhöhung der Dosis der retardierten Präparation).

Da die Behandlung von Tumorschmerzen i.d.R. eine chronische, oftmals lebenslange Therapie erzwingt, macht das z.T. unvermeidliche Auftreten von *Nebenwirkungen* eine umgehende bzw. *vorbeugende Behandlung* notwendig. Besonders die für einige Analgetikagruppen typischen Nebenwirkungen sind hier zu beachten:

- bei den Opioiden z.B. die *Obstipation*, die während der gesamten Einnahme auf-

treten kann und durch die obligate Verordnung von Laxantien behandelt wird.

- bei den Opioiden weiterhin das Auftreten von *Übelkeit* oder *Erbrechen*, beides Symptome, die i.d.R. nur initial (innerhalb der ersten Woche) vorhanden sind und von daher auch nur - wenn überhaupt - zu Behandlungsbeginn therapiert werden müssen.
- bei den nichtopioiden Analgetika, speziell den NSAID vor allem das Auftreten von *gastrointestinalen Ulzerationen* (hier ist in begrenztem Umfang eine Prophylaxe möglich) und *Einschränkungen der Nierenfunktion*.

Die *Dosierung* der Medikamente sollte *nicht schematisch* erfolgen, sondern am Allgemeinzustand, am Risikoprofil und am Schmerzcharakter bzw. der Schmerzintensität des Patienten orientiert werden. Auch die Möglichkeiten einer *Kombination der Analgetika mit Adjuvantien und Ko-Analgetika* (vgl. hierzu entsprechenden späteren Teil dieser Artikelserie) sollten regelmäßig berücksichtigt werden.

Essentiell für die erfolgreiche Behandlung von Tumorschmerzen ist die regelmäßige Überprüfung des Therapieeffektes. Zu Beginn der Schmerztherapie ist eine zumindest einmal tägliche Messung des Schmerzniveaus erforderlich - bei stark wechselnder Schmerzintensität kann auch eine mehrmals tägliche Bestimmung notwendig werden. Als Instrumente bieten sich die bereits erwähnten Skalen an (VRS, NAS, VAS). Ein akzeptables Schmerzniveau liegt i.d.R. dann vor, wenn die VAS bzw. NAS kleiner als der Wert 30 ist oder die VRS maximal leichte bis mäßige Schmerzen ergibt. Hierbei ist allerdings zu beachten, daß für alle Therapieentscheidungen die Beurteilung des für den Patienten noch akzeptablen Schmerzniveaus durch ihn selbst erfolgen sollte.

Übersteigt das ermittelte Schmerzniveau diese Vorgaben, sollte umgehend eine Optimierung der analgetischen Therapie eingeleitet werden. Die Verbesserung der

Behandlung könnte folgendermaßen aussehen:

1. Wurden nichtopioiden Analgetika (WHO-Stufe I) bereits in der empfohlenen Maximaldosierung verabreicht, so sollte die Therapie gemäß den Empfehlungen der WHO-Stufe II fortgesetzt werden, d.h. es sind *zusätzlich mittelstarke Opioide* zu verordnen.
2. Sind auch die Medikamente der WHO-Stufe II bereits in Maximaldosierung gegeben worden, erfolgt ein *Wechsel auf Präparate der WHO-Stufe III*. Dabei werden die mittelstarken durch starke Opioide ersetzt; die Verordnung der nichtopioiden Analgetika wird i.d.R. beibehalten.
3. Bei ungenügender Analgesie unter einer Therapie mit starken Opioiden wird deren *Dosierung* solange *gesteigert*, bis eine ausreichende Schmerzlinderung erreicht ist bzw. nicht akzeptable Nebenwirkungen auftreten, die ein alternatives Vorgehen erforderlich machen.
4. Überprüfung, ob die Verabreichung von Adjuvantien bzw. Ko-Analgetika eine Verbesserung der Analgesie bewirken kann.
5. Sollten die vorstehenden Schritte nicht zu einem befriedigenden analgetischen Effekt führen, sollten als weitere Behandlungsoption auch der Einsatz invasiver Verfahren zur Schmerztherapie erwogen werden (vgl. entsprechenden späteren Teil dieser Artikelserie).

Eine Dosiserhöhung sollte i.d.R. im Bereich von 50 Prozent der aktuell verabreichten Substanzmenge liegen (z.B. bei einer aktuellen 24-Stundendosis von 100 mg Morphium Erhöhung um 50 mg auf 150 mg/die oder bei einer Tagesdosis von 500 mg Steigerung auf 750 mg/die). Unter einer solchen Steigerung sollten bei ansonsten unauffälligem Verlauf keine lebensbedrohlichen Nebenwirkungen auftreten.

Unter ambulanten Bedingungen sollte eine weitere Dosisanpassung erst nach Errei-

chen eines neuen Gleichgewichtsspiegels vorgenommen werden. Diese Voraussetzung ist normalerweise erst nach Ablauf von 6 Halbwertszeiten des verabreichten Medikaments gegeben. Für die meisten Analgetika bedeutet dieses, daß eigentlich erst nach 24 bis 48 Stunden eine weitere Dosisanpassung erfolgen darf.

Im stationären Bereich mit seinen besseren Überwachungsmöglichkeiten kann eine Anpassung der Dosierung von Analgetika am besten und schnellsten mit Hilfe der „Patienten-kontrollierten Analgesie“ (PCA) erfolgen.

Eine *Steigerung der Dosierung* von starken Opioidagonisten *bei unzureichender Analgesie* ist in aller Regel *möglich und sinnvoll*, da diese Substanzen *keine Maximaldosierung* aufweisen. Ursache für die Notwendigkeit einer Dosissteigerung ist in den meisten Fällen ein Fortschreiten der Grunderkrankung, während die grundsätzlich mögliche Entwicklung einer Toleranz nur eine sekundäre Rolle spielt.

Limitierend bei der Therapie mit starken Opioiden können lediglich zu starke und damit nichtakzeptable Nebenwirkungen sein. In einem solchen Fall können mehrere Therapiealternativen ergriffen werden, die alle in späteren Teilen dieser Artikelserie noch ausführlich dargestellt werden sollen:

1. Ein Opioidwechsel mit Hilfe sogenannter Äquipotenztabellen kann möglicherweise eine Verbesserung der Analgesie bewirken.
2. Es können andere analgetisch wirkende Substanzen kombiniert werden (z.B. Clonidin, Ketamin).
3. Ein Wechsel des Applikationsweges kann zu einer Verbesserung der Wirkungs- / Nebenwirkungsrelation beitragen.
4. Eine Kombination aus zwei oder drei der zuvor genannten Therapieoptionen.

Bei unzureichender Analgesie unter einer gegebenen Opioidmedikation (ohne stö-

rende Nebenwirkungen) ist die alleinige Änderung des Applikationsweges wenig hilfreich, da bei Beachtung äquipotenter Dosierungen ein solcher Wechsel i.d.R. nicht zu einer Verbesserung der Analgesie führt. Wegen der bei unterschiedlichen Applikationsformen erforderlichen unterschiedlichen Substanzmengen ist allerdings eine Änderung des Nebenwirkungsspektrums wahrscheinlich.

Bei konsequenter Anwendung der gegebenen Empfehlungen zur medikamentösen Tumorschmerztherapie sollte für die überwiegende Mehrheit der betroffenen Patienten eine zufriedenstellende Beschwerdelinderung zu erzielen sein. In den nächsten Artikeln dieser Serie wird auf spezielle Aspekte der einzelnen Stufen der WHO-Empfehlungen eingegangen.

### Zusammenfassung

1986 wurde von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) die Broschüre „Cancer Pain Relief“ veröffentlicht, in der erstmals ein umfassendes 3-Stufen-Schema empfohlen wurde. Diese Therapieempfehlung der WHO orientiert sich - unabhängig von Tumor- und Schmerzart - nur an der *Schmerzintensität*. Gemäß den Vorschlägen der WHO stellt die enterale Gabe von Medikamenten, vorzugsweise die *orale Verabreichung*, den wesentlichen Applikationsweg dar. Bei etwa 75–90 Prozent der Patienten mit Tumorschmerzen kann auf diese Weise eine zufriedenstellende Schmerzreduktion erreicht werden.

Dauerschmerzen erfordern die Gabe von *Analgetika entsprechend ihrer Wirkungszeit*. Eine Gabe von Analgetika nach Bedarf ist in diesem Fall obsolet. Durch die Entwicklung von Retardpräparationen wurden die Therapiemöglichkeiten wesentlich erweitert. Beim Auftreten von Schmerzspitzen wird die *zusätzliche Rezeptierung* schnell verfügbarer Opiode notwendig. Diese können als „rescue-Medikation“ zusätzlich zur Basismedikation verordnet und vom Patienten „nach Bedarf“ in eigener Regie eingenommen werden.

Der Patient sollte zur adäquaten Steuerung der medikamentösen Behandlung seine *Beschwerden regelmäßig* mit Hilfe eines standardisierten Inventars *protokollieren*. Die Dosierung der Medikamente sollte nicht schematisch erfolgen, sondern sich am Allgemeinzustand, am Risikoprofil und am Schmerzcharakter bzw. der Schmerzintensität des Patienten orientieren. Auch die *Möglichkeiten einer Kombination* der Analgetika *mit Adjuvantien und Ko-Analgetika* sollten regelmäßig *berücksichtigt werden*. Eine Steigerung der Dosierung von starken Opioidagonisten bei unzureichender Analgesie ist in aller Regel möglich und sinnvoll, da diese Substanzen keine Maximaldosierung aufweisen.

Korrespondenz:

Dr. med. Gerd-Gunnar Hanekop  
Arbeitsgruppe SUPPORT der  
Ärztekammer Niedersachsen  
Zentrum Anaesthesiologie, Rettungs- und  
Intensivmedizin  
Georg-August-Universität Göttingen  
Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen

### Literatur

- 1 Ensink FBM, Bautz MT, Hirn AM, Naß S, Kettler D, Hanekop GG (1998) Schmerztherapie bei Tumorpatienten und in der Palliativmedizin – Teil 1: Medikamentöse Maßnahmen. Zentralbl Chir 123: 649-663
- 2 Ensink FBM, Beck D, Bautz MT, Hanekop GG (1999) Tumorschmerztherapie – Teil 1: Prävalenz und Klassifikation von Tumorschmerzen. niedersächsisches ärztebl 72: 7/99, S. 29ff
- 3 Hanekop GG, Bautz MT, Beck D, Kettler D, Ensink FBM (1998) Schmerztherapie bei Tumorpatienten und in der Palliativmedizin – Teil 2: Invasive Verfahren. Zentralbl Chir 123: 664-677
- 4 Twycross RG (1993) Advances in cancer pain management. J Pharm Care Pain Symptom Control 1: 5-30
- 5 WHO (1984) Cancer as a global problem. Wkly Epidemiol Rec 59: 125-126
- 6 WHO (1986) Cancer pain relief. World Health Organization, Geneva
- 7 WHO (1990) Cancer pain relief and palliative care. World Health Organization, Geneva
- 8 WHO (1998) Symptom relief in terminal illness. World Health Organization, Geneva

## Tumorschmerztherapie

### Teil 3: Therapie mit Nicht-Opioidanalgetika nach Stufe I des WHO-3-Stufen-Schemas

G.-G. Hanekop<sup>1, 2</sup>, M. T. Bautz<sup>2</sup>, I. Benken<sup>1, 2</sup>, A. Hirn<sup>1, 2</sup>, F. B. M. Ensink<sup>1, 2</sup>

Der Verlauf einer Tumorerkrankung ist durch das Auftreten einer Vielzahl von Symptomen gekennzeichnet, die einen deutlich negativen Einfluß auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten haben können. Die in diesem Zusammenhang am häufigsten beklagten Beschwerden sind neben Angst, Schwäche und Inappetenz, Übelkeit und Erbrechen, Atemnot und Insomnie vor allem Schmerzen. In einem ersten Beitrag dieser mehrteiligen Artikelserie wurde bereits auf die Prävalenz und Klassifikation von Tumorschmerzen eingegangen [Ensink et al. 1999].

Bei der Therapie von Tumorschmerzen gilt es, einige Besonderheiten bezüglich der Schmerzdiagnostik sowie einige allgemeingültige Behandlungsprinzipien zu berücksichtigen, die bereits im zweiten Beitrag dieser Artikelserie vorgestellt wurden [Hanekop et al. 1999]. Nachfolgend sollen nun im dritten Teil die Möglichkeiten einer medikamentösen Therapie mit Nicht-Opioidanalgetika nach Stufe I des 3-Stufen-Schemas der WHO dargestellt werden.

#### Vorbemerkungen

Die Schmerztherapie nach dem WHO-3-Stufen-Schema unterscheidet nicht nach Tumorarten, sondern orientiert sich primär an der Schmerzintensität und sekundär an der Schmerzart. Daneben müssen aber auch der Allgemeinzustand des Patienten sowie das Risikoprofil der zu verabreichenden Substanzen beachtet werden.

Wurde bei einem Tumorpatienten bisher keine Analgetikatherapie wegen bestehender Tumorschmerzen durchgeführt bzw. liegt nur eine leichte Schmerzintensität vor, so wird in der Regel mit der Stufe I des WHO-3-Stufen-Schemas begonnen. Von der WHO wurde ursprünglich die Acetylsalicylsäure (ASS) in einer Dosierung von 4-stündlich 500 - 1 000 mg per os empfohlen [WHO 1986]. Dieser Substanz wird aber im allgemeinen ein hohes Nebenwirkungspotential, speziell im Bereich des Gastrointestinaltrums und der Niere, attestiert. Deswegen wird ASS in Deutschland zur Tumorschmerztherapie üblicherweise nicht verwendet.

Als Alternativen zu ASS stehen auf der WHO-Stufe I aber zahlreiche andere Substanzen zur Verfügung, wobei die hier eingruppierten Medikamente bezüglich ihrer chemischen Struktur allerdings sehr heterogen sind (vgl. Tabelle). Die früher in Deutschland gebräuchliche Bezeichnung der Medikamente der WHO-Stufe I als „periphere Analgetika“ gilt heute als überholt, da inzwischen auch am zentralen Nervensystem analgetische Effekte dieser Substanzen nachgewiesen wurden.

Die Verwendung von Mischpräparaten wird aufgrund einer erschwerten Dosisanpassung und unübersichtlicher Wechselwirkungen nicht empfohlen. Insbesondere sollten keinesfalls zwei Substanzen aus der Gruppe der nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAID = Non-Steroidal-Anti-Inflammatory-Drugs) kombiniert werden;

allenfalls kann bei unzureichender Wirksamkeit einer Monosubstanz der Stufe I-Analgetika eine Kombination eines NSAID mit Metamizol versucht werden.

Der Wirkbeginn aller nachfolgend dargestellten Medikamente ist, soweit es sich um nichtretardierte Präparate handelt, üblicherweise ca. 30 Minuten nach Einnahme, die maximale Wirkung nach durchschnittlich 60 bis 90 Minuten zu erwarten.

Da sowohl die analgetische Wirksamkeit als auch die durch diese Substanzen auszulösenden Nebenwirkungen von Tag zu Tag erheblich variieren können, ist eine frequente initial sogar mindestens tägliche Überprüfung der Therapie angezeigt. Ein Absetzen der Analgetika der WHO-Stufe I ist auch nach längerer Behandlungszeit problemlos möglich, ohne daß körperliche Entzugssymptome zu erwarten sind.

#### Paracetamol

Diese Substanz ist unter dem Generikum Acetaminophen vor allem in Großbritannien und den USA populär. Sie soll analgetisch deutlich schwächer wirksam sein als ASS und die NSAID [Ventafridda et al. 1990, Rawlins 1998]. Paracetamol hat keine so gravierenden gastrointestinalen Nebenwirkungen wie ASS und die NSAID. Problematisch ist jedoch die dosisabhängige Lebertoxizität; deswegen ist Paracetamol bei vorbestehenden Leberschäden kontraindiziert.

<sup>1</sup> Zentrum Anaesthesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin (Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. D. Kettler)

Georg-August-Universität  
Robert-Koch-Straße 40  
37075 Göttingen

<sup>2</sup> Arbeitsgruppe SUPPORT der ÄKN  
Waldweg 35  
37073 Göttingen

Nebenwirkungen der Antirheumatika; allerdings sind eine Verschlechterung der Nierenfunktion sowie das Auftreten einer Agranulozytose (Häufigkeit: 1 auf 1 Million Anwendungen) beschrieben. Als Kontraindikationen gelten Erkrankungen des Knochenmarks, insbesondere die bei Tumorpatienten nicht selten auftretende Leukopenie.

In der Tumorschmerztherapie stellt die Nephrotoxizität bei den häufig dehydrierten Patienten mit paralleler Nierenfunktionsstörung ein gravierendes Problem dar, insbesondere bei gleichzeitiger Therapie mit Schleifendiuretika (wegen einer potentiellen Verstärkung der Nephrotoxizität). Daneben sind die gastrointestinalen Nebenwirkungen der NSAID, deren Inzi-

Die Tageshöchstdosis von Paracetamol liegt bei 6 g. Diese Wirkstoffmenge muß bei Dauerschmerzen in sechs Einzeldosen aufgeteilt werden, da die Substanz eine kurze Wirkdauer von maximal 4 Stunden aufweist. Die ausreichende Wirksamkeit von Paracetamol ist für die Indikation „Tumorschmerzen“ nicht belegt [Ventafriida et al. 1990]; sowohl für die Dauer- als auch für die bedarfsabhängige Tumorschmerztherapie hat diese Substanz in Deutschland nur untergeordnete Bedeutung.

### Metamizol

Im Vergleich zu Paracetamol wird die analgetische Wirkung dieser auch als Novaminsulfon bezeichneten Substanz als stärker eingeschätzt [Brune und Beck 1994], entsprechend etwa der Wirksamkeit der NSAID. Die Einzeldosis von Metamizol beträgt 500 – 1 000 mg, die Tageshöchstdosis 6 g. Die maximale Wirkdauer liegt bei 4 Stunden; eine retardierte Zubereitung steht nicht zur Verfügung. Bei Verwendung von Dosierungen über 9 g pro Tag muß auch mit dem Auftreten zerebraler Krampfanfälle gerechnet werden. Metamizol wird eine besondere spasmolytische Wirksamkeit nachgesagt; diese ist jedoch speziell bei intravenöser Applikation von Bedeutung und somit vermutlich von der Höhe des Plasmaspiegels abhängig. Eine zu schnelle intravenöse Gabe von Metamizol ist jedoch mit dem Risiko einer ausgeprägten Hypotonie verbunden. Weitere typische Nebenwirkungen sind Schwitzen sowie Übelkeit und Erbrechen. Metamizol ist frei von den gastrointestinalen

Substanz	Einzeldosis	Dosisintervall
Acetylsalicylsäure	500 – 1 000 mg	4-stündlich
Diclofenac	50 mg	6-stündlich
Diclofenac retardiert	100 mg	8- bis 12-stündlich
Ibuprofen	400 – 600 mg	6-stündlich
Ibuprofen retardiert	600 – 800 mg	8- bis 12-stündlich
Metamizol	500 – 1 000 mg	4-stündlich
Naproxen	250 mg bzw. 500 mg	6- bis 8-stündlich bzw. 12-stündlich
Paracetamol	500 – 1 000 mg	4-stündlich

### Medikamente der Stufe I „Nicht-Opioidanalgetika“ des WHO-3-Stufen-Schemas (Auswahl gebräuchlicher Substanzen)

#### NSAID

Die dosisabhängige Wirksamkeit dieser Substanzgruppe für die Indikation „Tumorschmerzen“ ist belegt. In der Literatur wird als Argument für den Einsatz von NSAID ihre besondere Wirksamkeit bei Knochen-schmerzen hervorgehoben [z.B. Jage 1998]. Diese Behauptung ist jedoch durch keine kontrollierte klinische Studie gedeckt. Zu den in Deutschland am häufigsten verwendeten NSAID zählen Diclofenac, Ibuprofen und Naproxen. Kein Medikament dieser Gruppe ist einem anderen bezüglich seiner analgetischen Wirksamkeit eindeutig überlegen, so daß lange auf dem Markt befindliche Präparate wegen der zuverlässigeren Einschätzbarkeit bezüglich Inzidenz und Schweregrad von Nebenwirkungen favorisiert werden. Die analgetische, antiinflammatorische und antipyretische Wirksamkeit der NSAID wird hauptsächlich durch eine Hemmung der Prostaglandin-Synthese erreicht.

denz unabhängig vom Applikationsweg oder der pharmazeutischen Zubereitung des Medikaments ist, zu beachten. Bei Vorliegen florider Ulzerationen im Gastrointestinaltrakt bzw. einer positiven Ulcusanamnese ist vor Anwendung der NSAID eine sorgfältige Abwägung von Nutzen und Risiken dieser Substanzen erforderlich. Werden die NSAID in Kombination mit Glukokortikoiden verordnet, sollte die zeitgleiche Einleitung einer Ulcusprophylaxe mit Protonenpumpenhemmern (z.B. Omeprazol 20 mg pro Tag) erwogen werden. Weitere Kontraindikationen für eine Anwendung von NSAID sind Gerinnungsstörungen und Überempfindlichkeit gegen diese Substanzen.

#### Diclofenac

Die Einzeldosis der Substanz beträgt 50 – 100 mg. Eine solche Dosierung wirkt in nichtretardierter Darreichungsform 6 – 8 Stunden, als Retardpräparat 8 – 12

Stunden. Als Retardpräparate stehen ausschließlich Dragees, Kapseln und Tabletten zur Verfügung. Bei Tumorpatienten in reduziertem Allgemeinzustand sollte üblicherweise eine Tageshöchstdosis von 200 mg nicht überschritten werden. Bei Anwendung von Diclofenac wird nach i.m.-Gabe die Auslösung einer anaphylaktoiden Reaktion gefürchtet (die i.v.-Applikation ist in Deutschland nicht zugelassen!).

### Ibuprofen

Die Wirkdauer einer Einzeldosis von 400 – 600 mg Ibuprofen beträgt 6 – 8 Stunden, in der allerdings nur zur oralen Applikation verfügbaren Retardform 8 – 12 Stunden. Bei Tumorschmerzpatienten, die ansonsten keine weiteren Begleiterkrankungen aufweisen, stellen in der Regel 2 400 mg Ibuprofen die zulässige Tageshöchstdosis dar.

### Naproxen

Die Initialdosierung dieser Substanz beträgt 500 mg, im weiteren Verlauf werden dann üblicherweise entweder alle 6 – 8 Stunden 250 mg oder alle 12 Stunden 500 mg verabreicht. Die übliche Tageshöchstdosis von 1 000 mg sollte nur nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiken überschritten werden.

### Cyclooxygenase-2-Inhibitoren

Als erster Vertreter dieser auch als COX-2-Inhibitoren bezeichneten Untergruppe der NSAID wurde 1996 Meloxicam zugelassen. Dieses Präparat konnte die in diese Substanzklasse gesetzten Hoffnungen (gute Analgesie bei reduzierter Nebenwirkungsrate) wegen zu geringer Spezifität nicht erfüllen. Zum Einsatz der COX-2-Inhibitoren für die Indikation „Tumorschmerzen“ fehlt zudem bislang eine ausreichende empirische Datengrundlage. Ob neuere, kurz vor Markteinführung stehende Vertreter dieser Substanzklasse, in absehbarer

Zeit eine positivere Bewertung zulassen, bleibt abzuwarten.

### Bewertung der NSAID

Die NSAID besitzen eine relativ geringe therapeutische Breite und eine beachtenswert hohe Auftretenswahrscheinlichkeit an Nebenwirkungen. Für eine ausreichende Analgesie werden meist Dosierungen im Bereich der empfohlenen Tageshöchstdosen erforderlich. Zur Dauertherapie eignen sich die NSAID nur bei leichten Tumorschmerzen. Auch als Kombinationspartner der Opioiden wird die Wertigkeit dieser Substanzgruppe möglicherweise überschätzt. Zum einen liegen bei Tumorpatienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien mit stärkeren Schmerzen häufig Kontraindikationen für die NSAID vor; auf der anderen Seite stellt auch die gelegentlich proklamierte „opioideinsparende Wirkung“ einer solchen Kombinationstherapie kaum ein sinnvolles Behandlungsziel per se dar, da die Toxizität der Opioiden selbst i.d.R. deutlich geringer ist.

### Zusammenfassung

Wurde bei einem Tumorpatienten bisher keine Analgetikatherapie wegen bestehender Tumorschmerzen durchgeführt bzw. liegt nur eine leichte Schmerzintensität vor, so wird die Behandlung in der Regel mit Substanzen der Stufe I des WHO-3-Stufen-Schemas begonnen. Die hier eingruppierten Medikamente werden als Nicht-Opioidanalgetika bezeichnet. Sie sind hinsichtlich ihrer chemischen Struktur sehr heterogen: neben Acetylsalicylsäure sind hier Paracetamol, Metamizol sowie diverse Substanzen aus der Gruppe der NSAID zu nennen. Leider liegen zur vergleichenden Effektivitätsbeurteilung dieser Pharmaka keine aussagefähigen Untersuchungen vor, so daß keine eindeutige Empfehlung für eine spezielle der genannten Substanzen auf dieser Therapiestufe gegeben werden kann.

Korrespondenz:

Dr. med. Gerd-Gunnar Hanekop  
Arbeitsgruppe SUPPORT der  
Ärztekammer Niedersachsen  
Zentrum Anaesthesiologie, Rettungs- und  
Intensivmedizin  
Georg-August-Universität Göttingen  
Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen

### Literatur

- 1 Brune K, Beck S (1994) Pharmakologie des Schmerzes. In: Wörz R (Hrsg) Differenzierte medikamentöse Schmerztherapie. Gustav Fischer, Stuttgart u.a., S. 45 - 98
- 2 Ensink FB, Beck D, Bautz MT, Hanekop GG (1999) Tumorschmerztherapie – Teil 1: Prävalenz und Klassifikation von Tumorschmerzen. niedersächsisches ärztebl 72 (Heft 7): 29 - 37
- 3 Hanekop GG, Bautz MT, Benken I, Hirn A, Ensink FB, (1999) Tumorschmerztherapie – Teil 2: Tumorschmerzdiagnostik und allgemeine Prinzipien der Behandlung. niedersächsisches ärztebl 72 (Heft 8): 20 - 24
- 4 Jage J (1998) Medikamente gegen Krebschmerzen. Chapman and Hall, London u.a.
- 5 Rawlins MD (1998) Non-opioid analgesics. In: Doyle D, Hanks GWC, MacDonald N (eds) Oxford textbook of palliative medicine (2nd edition). Oxford University Press, Oxford et al., p. 355 - 361
- 6 Ventafridda V, De Conno F, Panerai AE, Maresca V, Monza GC, Ripamonti C (1990) Non-steroidal anti-inflammatory drugs as the first step in cancer pain therapy: double-blind, with-in-patient study comparing nine drugs. J Int Med Res 18: 21 - 29
- 7 WHO (1986) Cancer pain relief. World Health Organization, Geneva.

## Tumorschmerztherapie

### Teil 4: Therapie mit mittelstarken Opioiden nach Stufe II des 3-Stufen-Schemas der WHO

G.-G. Hanekop<sup>1, 2</sup>, A. Hirn<sup>1, 2</sup>, I. Benken<sup>1, 2</sup>, S. H. Quentin<sup>1, 2</sup>, F.B.M. Ensink<sup>1, 2</sup>

Der Verlauf einer Tumorerkrankung ist durch das Auftreten einer Vielzahl von Symptomen gekennzeichnet, die einen deutlich negativen Einfluß auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten haben können. Die in diesem Zusammenhang am häufigsten geklagten Beschwerden sind neben Angst, Schwäche und Inappetenz, Übelkeit und Erbrechen, Atemnot und Insomnie vor allem Schmerzen.

In den ersten beiden Beiträgen dieser mehrteiligen Artikelserie wurde bereits auf die Prävalenz und Klassifikation von Tumorschmerzen [Ensink et al. 1999] bzw. auf Aspekte der Diagnostik und allgemeingültige Behandlungsprinzipien bei der Tumorschmerztherapie [Hanekop et al. 1999a] eingegangen. Im voraufgehenden Teil dieser Publikationsreihe wurden die Möglichkeiten einer medikamentösen Therapie mit Nicht-Opioidanalgetika nach Stufe I des 3-Stufen-Schemas der WHO erörtert [Hanekop et al. 1999b].

Nachfolgend soll nun im vierten Teil die medikamentöse Therapie mit mittelstarken, zumeist nicht BtM-pflichtigen Opioiden nach Stufe II des 3-Stufen-Schemas der WHO dargestellt werden.

#### Vorbemerkungen

Die Schmerztherapie nach den WHO-Empfehlungen [WHO 1996] orientiert sich primär an der *Schmerzintensität*. Wurde

Substanz	Einzel dosis	Dosisintervall
Codein	60 mg	3- bis 4-stündlich
Dextropropoxyphen retard	150 mg	6- bis 8-stündlich
Dihydrocodein retard	60 – 90 mg	8- bis 12-stündlich
Tilidin (+Naloxon)	50 – 100 mg	4-stündlich
Tilidin (+Naloxon) retard	100 – 200 mg	8- bis 12-stündlich
Tramadol	50 – 100 mg	4-stündlich
Tramadol retard	100 – 200 mg	8- bis 12-stündlich
Buprenorphin (sublingual)	0,2 - 0,4 mg	6- bis 8-stündlich

Tab. 1: **Medikamente der Stufe II "Mittelstarke Opiode" des WHO-3-Stufen-Schemas (Auswahl gebräuchlicher Substanzen)**

bei einem Tumorschmerzpatienten bereits eine initiale Therapie mit nichtopioiden Analgetika der WHO-Stufe I eingeleitet, und hat diese Behandlung trotz Verabreichung der empfohlenen Maximaldosierung keine ausreichende Schmerzlinderung erbracht, so sollte die Therapie gemäß den Empfehlungen der WHO-Stufe II fortgesetzt werden, d.h. es sind zusätzlich mittelstarke Opiode zu verordnen.

Die von der WHO gewählte, allgemein akzeptierte Differenzierung der mittelstarken von den sog. starken Opioiden beruht zum Teil auf Konventionen und nur zum

Teil auf pharmakologischen Kriterien. In der Bundesrepublik Deutschland finden sich unter dieser Kategorie vorzugsweise jene Opiode, die nicht der Betäubungsmittel-Verschreibungs-Verordnung (BtMVV) unterliegen. Folgende Substanzen sind verfügbar: Codein, Dextropropoxyphen, Dihydrocodein, Tilidin (+Naloxon) sowie Tramadol (siehe Tabelle).

Weiterhin ist in diesem Zusammenhang die Substanz Buprenorphin zu nennen, die seitens der WHO insofern keine eindeutige Einordnung erfährt, als es in niedriger Dosierung (0,2 mg alle 8 h) als Alterna-

<sup>1</sup> Zentrum Anaesthesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin (Geschäftsführender Direktor): Prof. Dr. med. Dr. h.c. D. Kettler, FRCA)

Georg-August-Universität  
Robert-Koch-Straße 40  
37075 Göttingen

<sup>2</sup> Arbeitsgruppe SUPPORT der ÄKN  
Waldweg 35  
37073 Göttingen

tive zu Codein und in höherer Dosis (1 mg alle 8 h) als dem Morphin (30 mg alle 4 h) vergleichbar gesehen wird [WHO 1996]. Allerdings muß berücksichtigt werden, daß Buprenorphin der BtMVV unterliegt.

Abgesehen vom Buprenorphin handelt es sich bei den Stufe II-Opioiden zumeist um Agonisten mit niedriger Affinität vorzugsweise zu den  $\mu$ -Rezeptoren. Diese Charakteristik bestimmt neben dem Wirkungsauch das Nebenwirkungsprofil dieser Substanzen. Die unerwünschten Wirkungen sind zumeist opioidtypisch, mit Obstipation, Übelkeit und Erbrechen. Die analgetische Potenz der mittelstarken Opioide beträgt in etwa 1:5 bis 1:12 im Vergleich zur Referenzsubstanz Morphin.

Die Dosisintervalle der aufgeführten Pharmaka liegen für die schnell verfügbaren Präparationen bei 3 – 4 Stunden und für die Retardformen bei (8) – 12 Stunden (siehe Tabelle 1). Da für die Gruppe der mittelstarken Opioide keine umfassenden randomisierten Vergleichsstudien vorliegen, kann hier keine spezielle Empfehlung für eine der nachfolgend erörterten Substanzen gegeben werden.

### Codein

Bei diesem mittelstarken Opioid handelt es um eine schnellverfügbare Substanz, die z.Zt. aber nahezu ausschließlich in Kombinationszubereitungen verordnet wird. Codein zeigt bei oraler Einnahme mit ca. 75 Prozent eine gute Bioverfügbarkeit. Wie bei nahezu allen Opioiden ist auch für Codein eine Retardpräparation entwickelt worden. Der wesentliche Anteil des analgetischen Effektes von Codein entfällt auf Morphin. Infolge einer genetischen Variante können aber 5 – 10 Prozent der Mitteleuropäer Codein nicht zu Morphin metabolisieren und damit vermutlich auch keinen oder bestenfalls einen unzulänglichen analgetischen Nutzen aus der Codein-Einnahme ziehen. Verglichen mit

der äquianalgetischen Morphindosis wird dem Codein ein stärkeres obstipierendes Potential nachgesagt.

### Dextropropoxyphen

Dextropropoxyphen ist in Deutschland nur in retardierter Präparation verfügbar. Nicht zuletzt weil diese Substanz lediglich über eine geringe therapeutische Breite verfügt, hat Dextropropoxyphen keine große Verbreitung im Bereich der Tumorschmerztherapie gefunden. Intoxikationen manifestieren sich vorzugsweise in Form Lokalanästhetika-ähnlicher kardialer Effekte, die i.d.R. symptomatisch behandelt werden.

### Dihydrocodein

Dihydrocodein (DHC) weist im Vergleich zu Codein eine etwa zweifach höhere analgetische Potenz auf. Es ist sowohl in einer schnell verfügbaren Präparation als auch in retardierter Zubereitung erhältlich. Ob die für das Codein dargestellte genetische Variante auch bei der Metabolisierung von DHC zum Tragen kommt, ist derzeit noch nicht endgültig geklärt. Analog zur Metabolisierung des Codein zu Morphin wird Dihydrocodein nämlich teilweise zu Dihydromorphin umgewandelt. Die obstipierende Wirkung von DHC ist deutlich stärker ausgeprägt als die von Codein.

### Tilidin

Tilidin ist in Deutschland nur in fixer Kombination mit dem reinen  $\mu$ -Antagonisten Naloxon erhältlich (50 mg Tilidin sind dabei je 4 mg Naloxon zugesetzt). Tilidin ist von allen oral zu applizierenden Opioiden am schnellsten wirksam. Ursächlich hierfür ist, daß es nach oraler Applikation durch die hohe hepatische Extraktionsrate von ca. 90 Prozent zu einem ausgeprägten "first-pass"-Effekt kommt. In der Leber erfolgt die Metabolisierung von Tilidin zu Nortilidin, der eigentlichen analgetischen Wirkkomponente; gleichzeitig wird dort auch der Antagonist Naloxon weitgehend

zu inaktiven Metaboliten verstoffwechselt. Dieser hepatische Mechanismus bildet die Grundlage für den klinischen Befund, daß Tilidin-Naloxon bei oraler Applikation sogar schneller wirksam ist als nach parenteraler Gabe und dabei einen gleich guten analgetischen Effekt bewirkt.

Neben der früh einsetzenden Analgesie (nach ca. 10 Minuten) zeichnet sich Tilidin-Naloxon auch durch geringere obstipierende Wirkung sowie durch ein reduziertes Auftreten von Miktionsstörungen und Müdigkeit aus. Nachteilig ist allerdings die kurze Wirkzeit von nur etwa 2 – 3 Stunden, die eine regelmäßige Applikation in maximal 4-stündlichen Intervallen zur Erzielung eines konstanten plasmatischen Wirkspiegels erforderlich macht. Seit Februar 1998 ist für dieses Kombinationspräparat auch eine retardierte Präparation verfügbar; diese muß dann nur noch 2 x täglich eingenommen werden.

### Tramadol

Bei dieser Substanz handelt es sich um einen schwachen  $\mu$ -Agonisten, der allerdings seine analgetische Wirkung zum Teil auch über andere Effektorsysteme entfaltet. Aufgrund seiner schwachen  $\mu$ -agonistischen Wirkung sind die opioidtypischen Nebenwirkungen schwächer ausgeprägt als bei den meisten anderen Opioiden [Fechner et al. 1985]. Vorteilhaft ist die große Zahl an Präparationen und Applikationsformen; auch Retardzubereitungen von Tramadol sind verfügbar.

Bei der Biotransformation in der Leber entsteht neben einer großen Zahl inaktiver Metaboliten auch ein aktives Produkt. Die Wirkungsdauer dieses aktiven Metaboliten entspricht derjenigen der Muttersubstanz. Bei alten Menschen liegen die Plasmaspiegel nach oraler Gabe von Tramadol um nahezu 45 Prozent über jenen bei jüngeren Personen. Diese höheren maximalen Plasmaspiegel gehen mit einer Wirkungsverlängerung um ca. 1/3 einher [Abel 1995]; dieser Umstand sollte bei der Dosierung bedacht werden.

### Buprenorphin

Auch bei dieser Substanz handelt es sich um ein weiteres zur Behandlung von Tumorschmerzen gebräuchliches Opioid. Buprenorphin ist ein sog. *Partialagonist*, der sich durch eine gute Bioverfügbarkeit, eine gute analgetische Wirksamkeit und eine lange Wirkungsdauer bei großer therapeutischer Breite auszeichnet. Die Gefahr der Entwicklung physischer Abhängigkeit soll bei diesem Opioid sehr viel geringer sein als bei reinen Agonisten [Lewis 1986].

Da Buprenorphin vorzugsweise sublingual appliziert wird, kommt die Substanz auch für Patienten in Frage, die über Dysphagie sowie Übelkeit und Erbrechen klagen. Allerdings ist ein paralleler Einsatz von Buprenorphin und *reinen Opioidagonisten* strikt zu vermeiden. Nachteilig an der Substanz ist das Vorliegen eines „ceiling-Effektes“. Das bedeutet, ab einer gewissen Dosierung kommt es nicht mehr zu einer Verbesserung des analgetischen Effektes, wohl aber zu einer Zunahme der Nebenwirkungen. Die Grenzdosis, ab der dieser „ceiling-Effekt“ auftritt, ist nicht eindeutig belegt: sie wird von zahlreichen Autoren bei Einzeldosen von 1 - 1,5 mg angenommen, von anderen aber z.T. auch erst in einem sehr viel höheren Dosisbereich angesiedelt.

Umstritten ist derzeit noch, ob Buprenorphin in der Lage ist, bei Patienten, die unter einer Dauerbehandlung mit reinen Agonisten stehen, eine akute Entzugssymptomatik auszulösen [Jage 1998].

### Bewertung der mittelstarken Opiode

Umfassende vergleichende Untersuchungen, welche die Überlegenheit eines der mittelstarken Opiode eindeutig belegen würden, sind bis heute nicht verfügbar. Wohl aber gibt es auch bei Tumorpatienten randomisierte Studien zwischen einzelnen Substanzen mit zum Teil widersprüchlichen Ergebnissen [vgl. Grond und Radbruch 1998]. Es bleibt deshalb der Erfahrung des einzelnen Arztes überlassen, auf der WHO-Stufe II das ihm vertraueste Medikament für die Behandlung seiner Tumorschmerzpatienten auszuwählen.

Für alle Substanzen der WHO-Stufe II gilt, daß sie im Gegensatz zu den starken Opioiden der Stufe III eine Maximaldosierung (d.h. einen ceiling-Effekt) aufweisen. Deshalb soll hier nicht unerwähnt bleiben, daß in Deutschland die Opiode der Stufe II bei Tumorpatienten zu häufig und vor allem auch zu lange (d.h. auch bei Vorliegen einer Indikation für den Einsatz starker Opiode, also bei weiterbestehenden Schmerzen trotz maximaler Dosierung) eingesetzt werden. Von einzelnen Schmerztherapeuten wird deshalb der Stellenwert der Stufe II gänzlich in Frage gestellt [Freyenhagen et al. 1994].

### Zusammenfassung

Wurde bei einem Tumorpatienten wegen eher leichter Tumorschmerzen eine Schmerzbehandlung mit Nicht-Opioidanalgetika der Stufe I des WHO-3-Stufen-Schemas begonnen und erweist sich diese Therapie trotz adäquater Dosierungen als nicht (mehr) ausreichend, so ist die Behandlung nach den Empfehlungen der WHO durch alternative resp. zusätzliche Verordnung von Opioiden der WHO-Stufe II fortzusetzen. Bei den hierunter zu subsumierenden Präparaten handelt es sich um Codein, Dextropropoxyphen, Dihydrocodein, Tilidin (+Naloxon), Tramadol sowie um Buprenorphin. Leider liegen zur ver-

gleichenden Effektivitätsbeurteilung dieser Pharmaka keine aussagefähigen Untersuchungen vor, so daß keine eindeutige Empfehlung für eine spezielle der genannten Substanzen auf dieser Therapiestufe gegeben werden kann.

### Korrespondenz:

Dr. med. Gerd-Gunnar Hanekop  
Arbeitsgruppe SUPPORT der  
Ärztammer Niedersachsen  
Zentrum Anaesthesiologie, Rettungs- und  
Intensivmedizin  
Georg-August-Universität Göttingen  
Waldweg 35, 37073 Göttingen

### Literatur

- 1 Abel SR (1995) Tramadol. J Pharm Care Pain Symptom Control 3: 5-29
- 2 Ensink FBM, Beck D, Bautz MT, Hanekop GG (1999) Tumorschmerztherapie – Teil 1: Prävalenz und Klassifikation von Tumorschmerzen. niedersächsisches ärztebl 72 (Heft 7): 29 - 37
- 3 Fechner R, Racenberg E, Castor G (1985) Klinische Untersuchung über die Wirkung von Morphin, Pentazocin, Pethidin, Piritramid und Tramadol auf die Atmung. Anästh Intensivmed 26: 126-131
- 4 Freyhagen R, Zenz M, Strumpf M (1994) WHO-Stufe II - Klinische Realität oder didaktisches Instrument? Der Schmerz 8: 210-215
- 5 Grond S, Radbruch L (1998) Schwach wirksame Opiode. Schmerz 12: 142-155
- 6 Hanekop GG, Bautz MT, Benken I, Hirn A, Ensink FBM (1999a) Tumorschmerztherapie – Teil 2: Tumorschmerzdiagnostik und allgemeine Prinzipien der Behandlung. niedersächsisches ärztebl 72 (Heft 8): 20 - 24
- 7 Hanekop GG, Bautz MT, Benken I, Hirn A, Ensink FBM (1999b) Tumorschmerztherapie – Teil 3: Therapie mit Nicht-Opioidanalgetika nach Stufe I des WHO-3-Stufen-Schemas. niedersächsisches ärztebl 72 (Heft 10): 29-51
- 8 Jage J (1998) Medikamente gegen Krebschmerzen (2. Auflage). Chapman & Hall, London u.a.
- 9 Lewis JW (1986) Pharmacological profile of buprenorphine and its clinical use in cancer pain. In: Foley KM, Inturrisi CE (Hrsg) Opioid analgesics in the management of clinical pain. Raven Press, New York
- 10 WHO (1996) Cancer pain relief - 2nd edition; With a guide to opioid availability. World Health Organization, Geneva.

## Tumorschmerztherapie

### Teil 5: Therapie mit starken Opioiden nach Stufe III des 3-Stufen-Schemas der WHO

F.B.M. Ensink<sup>1, 2</sup>, S. H. Quentin<sup>1, 2</sup>, A. Hirn<sup>1, 2</sup>, I. Benken<sup>1, 2</sup>, G.-G. Hanekop<sup>1, 2</sup>

Der Verlauf einer Tumorerkrankung ist durch das Auftreten einer Vielzahl von Symptomen gekennzeichnet, die einen deutlich negativen Einfluß auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten haben können. Die in diesem Zusammenhang am häufigsten geklagten Beschwerden sind neben Angst, Schwäche, Inappetenz, Übelkeit und Erbrechen, sowie Atemnot und Insomnie vor allem Schmerzen.

In früheren Beiträgen dieser Artikelserie wurde bereits auf die Prävalenz und Klassifikation von Tumorschmerzen, auf Aspekte der Diagnostik sowie auf allgemeingültige Behandlungsprinzipien bei der Tumorschmerztherapie eingegangen. In den beiden vorangehenden Teilen dieser Publikationsreihe wurden die Möglichkeiten einer medikamentösen Therapie mit Nicht-Opioidanalgetika nach Stufe I bzw. mit mittelstarken Opioiden nach Stufe II des 3-Stufen-Schemas der WHO erörtert. Im fünften Teil dieser Artikelserie soll nun die medikamentöse Therapie mit starken Opioiden nach Stufe III des WHO-3-Stufen-Schemas dargestellt werden. Diese Medikamente unterliegen alle der Betäubungsmittel-Verschreibungs-Verordnung (BtMVV).

#### Vorbemerkungen

Gemäß WHO-3-Stufen-Schema orientiert sich die Schmerztherapie bei Tumorkranken primär an der Schmerzintensität [12].

Wurde bei einem Tumorschmerzpatienten bereits eine initiale Therapie mit nicht-opioiden Analgetika der WHO-Stufe I eingeleitet [7], und hat diese Behandlung trotz Verabreichung der empfohlenen Höchstdosis keine ausreichende Schmerzlinderung erbracht, so ist nach den Empfehlungen der WHO die Therapie gemäß Stufe II mit der Verordnung mittelstarker Opioiden fortzusetzen [8]. Im Teil 4 dieser Artikelserie wurde die von der WHO gewählte, allgemein akzeptierte Differenzierung der mittelstarken von den sog. starken Opioiden bereits kurz angesprochen, die nur zum Teil auf pharmakologischen Kriterien und zum Teil eher auf Konventionen beruht [8]. Zu den starken Opioiden werden in Deutschland ausschließlich Opioid gerechnet, die der BtMVV unterliegen: Fentanyl, Hydromorphon, Methadon (bzw. Levomethadon), Morphin und Oxycodon (vgl. Tabelle). Alle Opioiden zeichnen sich durch ein spezifisches Muster an Nebenwirkungen aus; in der Praxis besonders relevant sind v.a. Obstipation sowie Übelkeit und Erbrechen. Soll im Verlauf einer Behandlung eine Umstellung der bisherigen Opioidtherapie auf ein anderes Präparat erfolgen, kann auf der Basis des sogenannten Morphinäquivalents eine Umrechnung erfolgen. Die zu einer solchen Berechnung erforderlichen Angaben finden sich in entsprechenden Äquipotenztabellen (vgl. beispielsweise [5]). Vor der unkritischen Anwendung solcher Tabellen soll hier aber gewarnt werden, denn

besonders im höheren Dosisbereich (> 100mg Morphin/die) ist gerade bei einer Umstellung der Therapie auf Methadon (s.u.) Vorsicht angebracht.

#### Morphin

Auf der WHO-Stufe III ist *Morphin* das Mittel der Wahl, an dem sich alle anderen für diese Indikation einzusetzenden Opioiden messen lassen müssen [1, 11]. Der Grund für diese Einschätzung ist u.a. in der sehr umfangreichen wissenschaftlichen Untersuchung der Substanz zu suchen. Daneben liegt Morphin in unterschiedlichsten Applikationsformen vor, die eine sehr differenzierte Verabreichung erlauben (oral, rektal, subkutan, intramuskulär, intravenös, epidural, intrathekal, intracerebroventrikulär).

Die Therapieempfehlungen der WHO präferieren die *orale Gabe* von Morphin als Mittel der Wahl für die Indikation „Tumorschmerz“. Für eine rasche Erst- resp. Neueinstellung ist die *schnellverfügbare Morphinlösung* am besten geeignet. Wegen des rascheren Erreichens eines „steady-state“ sollte dieser Darreichungsform der Vorzug vor einer retardierten gegeben werden; bei diesem Vorgehen wird eine Beurteilung des analgetischen Effektes wie auch des Nebenwirkungsspektrums bereits nach 24 Stunden möglich. Bei Anwendung retardierter Morphine benötigt die Einstellung eines Gleichgewichtsspiegels wegen

<sup>1</sup> Zentrum Anaesthesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin (Geschäftsführender Direktor): Prof. Dr. med. Dr. h.c. D. Kettler

Georg-August-Universität  
Robert-Koch-Straße 40  
37075 Göttingen

<sup>2</sup> Arbeitsgruppe SUPPORT der ÄKN  
Waldweg 35  
37073 Göttingen

der verzögerten Freisetzung des Morphins hingegen etwa 48 Stunden. Bestehen allerdings konstante Dauerschmerzen, sollte nach Erreichen einer ausreichenden Schmerzkontrolle die dosisäquivalente Umstellung der Einstellungsdosis auf ein *Morphinretardpräparat* erfolgen; kontrollierte Studien zeigen die vergleichbare Effektivität beider Darreichungsformen.

Über den Einfluß der Applikationsart auf die analgetische Wirkung läßt sich sagen, daß keine spezielle Applikation einer anderen eindeutig überlegen ist; allerdings kann die Darreichungsform Einfluß auf das jeweilige Nebenwirkungsprofil haben. Vor diesem Hintergrund kann die Präferenzierung der oralen Morphinapplikation nur solange aufrecht erhalten werden, wie unter dieser Darreichungsform keine gravierenden bzw. die Lebensqualität des Patienten stark beeinträchtigenden Nebenwirkungen auftreten.

Haben die Tumorschmerzen neben der kontinuierlichen zusätzlich auch eine akute Komponente, ist i.d.R. eine Kombination aus verzögert und schnell freisetzen den Morphinpräparaten sinnvoll. In Fällen anfallsartiger, sog. *Durchbruchschmerzen* („breakthrough pain“) sollten dem Patienten Einzeldosen von ca. ein Sechstel seiner Tagesgesamtmenge an Morphin als „Rescue-Dosis“ *ausnahmsweise* zum Einsatz „nach Bedarf“ verordnet werden. Diese Zusatzmedikation kann vom Patienten ca. alle 2 Stunden eingenommen werden, bis eine angemessene Schmerzlinderung erreicht ist. Auch bei *Belastungsschmerzen* („incident pain“) kann es sinnvoll sein, eine zusätzliche Morphinmedikation zu rezeptieren.

Vor derartigen vorhersehbaren Schmerzzuständen ist ebenfalls eine solche „Rescue-Dosis“ indiziert, die dann quasi prophylaktisch vor einem schmerzauslösenden Ereignis einzunehmen ist.

Wie für alle Opioide im Rahmen der Tumorschmerztherapie gilt auch für Morphin, daß die notwendige Dosis in weiten Grenzen schwanken kann. Grundsätzlich fanden bei Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung einen parenteralen Morphinbedarf von 15-360mg/die, was bei Umrechnung auf eine orale Medikation einer Dosis von 45-1080mg/die entspricht [6]; in einer weiteren Untersuchung werden sogar orale Morphindosen von bis zu 2400mg/die beschrieben [13].

Wie für andere Medikamente gilt auch für Opioide, daß es große interindividuelle Wirkunterschiede gibt. Bei unzureichendem Effekt unter der Gabe eines speziellen Opioids kann gelegentlich die Umstellung auf eine andere Substanz (z.B. Metadon bzw. Levomethadon) durchaus zu einem befriedigenden Behandlungsergebnis führen.

### Fentanyl

Das früher nur zu Narkosezwecken benutzte Fentanyl kann seit der Entwicklung eines speziellen Systems zur transdermalen Applikation auch zur Therapie von Tumorschmerzen eingesetzt werden [10], da es durch seine ausgeprägte Lipophilie und die hohe analgetische Potenz günstige physikochemische Eigenschaften für diese Darreichungsform besitzt. Durch die Entwicklung eines therapeutischen transdermalen Systems (TTS) wird eine allmähliche und gleichmäßige Freisetzung des enthaltenen Opioids erreicht; das als Pflaster erhältliche TTS besteht aus drei Schichten:

- Klebeschicht, die der Fixation des TTS auf der Haut des Patienten dient.
- Kontrollmembran, die für eine konstante Freisetzung einer definierten Fentanylmenge pro Zeiteinheit sorgt.

- Abdeckfolie, die das Medikamentenreservoir umschließt.

Das Fentanylpflaster wird in vier verschiedenen Wirkstärken angeboten: 25µg/h; 50µg/h; 75µg/h und 100µg/h. Eine konstante Freisetzung der Wirksubstanz pro Zeiteinheit ist allerdings nur gewährleistet, wenn die Pflaster nicht zerschnitten werden! Die normale Wirkungszeit eines Pflasters beträgt 72 Stunden, d.h. das System muß nur jeden dritten Tag gewechselt werden. In Ausnahmefällen ist allerdings ein Wechsel bereits nach 2 Tagen notwendig. Als Umrechnungsfaktor zu oralem Morphin hat sich eine Relation von annähernd 1:100 ergeben.

Fentanyl TTS ist wie alle langwirksamen Opioidpräparationen besonders geeignet für Patienten mit stabilem Schmerzniveau, mit chronischer Übelkeit bzw. chronischem Erbrechen, sowie Stenosen oder funktionellen Störungen im Gastrointestinaltrakt [10]. Bei nicht stabiler Schmerzsymptomatik kann es auch unter Anwendung von Fentanyl TTS notwendig werden, eine „Rescue-Medikation“ zu verordnen; dazu wird in der Regel ein schnell-verfügbares Morphinpräparat eingesetzt. Ist eine solche Bedarfsmedikation regelmäßig notwendig, sollte dieser Umstand beim nächsten Pflasterwechsel beachtet und die zu verabreichende Dosis entsprechend erhöht werden.

Bei der Anwendung des Fentanyl TTS ist unbedingt zu berücksichtigen, daß die Applikation eines solchen Systems erst nach 12-18 Stunden zu analgetisch wirksamen Plasmaspiegeln führt. Wird beispielsweise mit Hilfe der gut untersuchten Umrechnungstabellen von Donner et al. [4] eine bisherige Medikation mit oralem Morphin auf Fentanyl umgestellt, muß nach Erstapplikation des Pflasters die Morphingabe bei vorangehender Einnahme eines Retardpräparates noch einmal bzw. bei bisheriger Anwendung schnellverfügbaren Morphins noch zweimal erfolgen.

**Methadon**

Als weitere Alternative zur Morphinapplikation steht auch der reine Opioidagonist Methadon in Form seines Enantiomers Levomethadon für die Tumorschmerztherapie zur Verfügung. Diese Substanz zeigt bei oraler Aufnahme eine hohe Bioverfügbarkeit (>85%) und eine geringe Plasmaclearance. Die resultierende Plasmahalbwertszeit schwankt zwischen Extremwerten von 4 und 120 Stunden; dadurch ist die Handhabung von Methadon in der Einstellungsphase allerdings erschwert und stellt erhöhte Ansprüche an die Erfahrung des anwendenden Arztes.

**Hydromorphon und Oxycodon**

Als aktuelle Neuerungen in der Tumorschmerztherapie sind die Zulassungen retardierter oraler Präparationen von Oxycodon und Hydromorphon in Deutschland anzusehen. In den angelsächsischen Ländern wird Hydromorphon bereits seit längerem als gut geeignetes Opioid für die Substitution von Morphin bei nicht-akzeptablen und nur bedingt therapierbaren Nebenwirkungen im Rahmen einer Opioidrotation erachtet [3, 9]. Für die Umstellung von Morphin auf Hydromorphon wird ein Umrechnungsfaktor von 7:1 angegeben [1].

Als weiterer reiner Agonist steht Oxycodon zur Therapie von Tumorschmerzen zur Verfügung. In seiner analgetischen Wirksamkeit ist Oxycodon mit Morphin vergleichbar; die orale Wirksamkeit von Oxycodon wird als etwa doppelt so stark beschrieben, wie diejenige von Morphin [2]; das Fehlen aktiver Metaboliten nach Applikation von Oxycodon stellt bei niereninsuffizienten Patienten aus pharmakologischen Erwägungen zumindest einen theoretischen Vorteil dar. Welchen Stellenwert dieses „neue“ Opioid in der praktischen Behandlung von Tumorschmerzen einnehmen wird, müssen weitere klinische Studien zeigen.

**Bewertung der starken Opiode**

Die vorstehenden Ausführungen lassen sich dahingehend zusammenfassen, daß auf der WHO-Stufe III vor allem Morphin eine sehr breite Anwendung findet. Als therapeutische Alternativen sind bereits seit mehreren Jahren auch die Substanzen Fentanyl und Methadon etabliert. Welcher Stellenwert Hydromorphon und Oxycodon im tumorschmerztherapeutischen Gesamtkonzept zukommt, wird sich erst in Zukunft differenzierter beurteilen lassen. Der analgetische Effekt aller genannten Substanzen der WHO-Stufe III kann als gesichert gelten; es ist jedoch zu konstatieren, daß kontrollierte klinische Vergleichsstudien, die eindeutige Präferenzen zugunsten einzelner Substanzen nahelegen würden, weitgehend fehlen. Von daher bleibt es auch auf dieser WHO-Stufe der Erfahrung des einzelnen Arztes überlassen, das ihm vertrauteste Medikament für die Behandlung seiner Tumorschmerzpatienten auszuwählen.

**Zusammenfassung**

Wurde bei einem Tumorpatienten bereits eine Schmerzbehandlung nach Stufe II des WHO-3-Stufen-Schemas durchgeführt und erweist sich diese Therapie als nicht (mehr) ausreichend, so ist die Behandlung nach den Empfehlungen der WHO durch alternative Verordnung von starken Opioiden

der WHO-Stufe III fortzusetzen. Bei den unter WHO-Stufe III zu subsumierenden Präparaten handelt es sich um Fentanyl, Hydromorphon, Methadon (bzw. Levomethadon), Morphin und Oxycodon. Gemäß den Empfehlungen der WHO ist prinzipiell der enteralen Applikation retardierter Darreichungsformen der Vorzug zu geben. Treten bei einem Patienten neben seinen Dauerschmerzen zusätzlich auch sog. Durchbruchschmerzen auf, ist die Gabe von verzögert freisetzenden Opioiden durch die Verordnung bedarfsabhängig einzunehmender, schnell wirksamer Opiode zu ergänzen.

Die meisten Therapieerfahrungen bei Tumorschmerzen liegen mit der Anwendung von Morphin vor. Einen festen Stellenwert in der Tumorschmerztherapie hat sich in den letzten Jahren auch die Substanz Fentanyl erworben, die mittels eines speziellen Pflasters dem Patienten transdermal zugeführt werden kann. Führt eine Therapie mit Morphin oder Fentanyl nicht zu einem für den Patienten befriedigenden Erfolg, steht mit Methadon ein weiterer Opioidagonist als Therapieoption zur Verfügung; eine sehr variable Halbwertszeit dieser Substanz erschwert allerdings ihren Einsatz. Alternativ kann auch auf Oxycodon und Hydromorphon ausgewichen werden, da retardierte orale Präparationen dieser Substanzen vor kurzem auch in Deutschland eingeführt wurden. Leider liegen zur vergleichenden

Substanz	Initialdosis	Dosisintervall
Fentanyl-TTS (transdermal)	25µg / h	(48- bis) 72-stündlich
Hydromorphon retard (oral)	3-5mg	8- bis 12-stündlich
Levomethadon (oral)	2,5-5mg	6- bis 8-stündlich
Morphin (oral)	5-10mg	4-stündlich
Morphin (rektal)	5-10mg	4-stündlich
Morphin retard (oral)	10mg	8- bis 24-stündlich
Morphin (subkutane Infusion)	20-30mg / 24 h	24-stündlich
Morphin (intravenöse Infusion)	20-30mg / 24 h	24-stündlich
Oxycodon retard (oral)	10mg	8- bis 12-stündlich

**Tab. 1: Medikamente der Stufe III "Starke Opiode" des WHO-3-Stufen-Schemas (Auswahl gebräuchlicher Substanzen)**

Effektivitätsbeurteilung aller vorgenannten Pharmaka kaum aussagefähige Untersuchungen vor, so daß auch auf dieser Therapiestufe keine eindeutigen Präferenzen für eine spezielle der genannten Substanzen ausgesprochen werden können.

*Korrespondenz:*

*Dr. med. Franz Bernhard M. Ensink*  
*Arbeitsgruppe SUPPORT der*  
*Ärztammer Niedersachsen*  
*Zentrum Anaesthesiologie, Rettungs- und*  
*Intensivmedizin*  
*Georg-August-Universität Göttingen*  
*Waldweg 35, 37073 Göttingen*

**Literatur**

- 1 Agency for Health Care Policy and Research (1994) Cancer pain. US Department of Health and Human Services, Rockville MD
- 2 Benedetti C (1990) Acute pain: A review of its effects and therapy with systemic opioids. In: Benedetti C, Chapman CR, Giron G (eds) *Advances in pain research and therapy* (Vol.14). S. 367-424
- 3 Bruera E, Pereira J, Watanabe S, Belzile M, Kuehn N, Hanson J (1996) Opioid rotation in patients with cancer pain. *Cancer* 78: 852-857
- 4 Donner B, Zenz M, Tryba M, Strumpf M (1996) Direct conversion from oral morphine to transdermal fentanyl. *Pain* 64: 527-534
- 5 Ensink FBM, Bautz MT, Hirn AM, Nass S, Kettler D, Hanekop GG (1998) Schmerztherapie bei Tumorpatienten und in der Palliativmedizin. Teil 1: Medikamentöse Maßnahmen. *Zentralbl Chir* 123: 649-663
- 6 Grond S, Zech D, Horrichs-Haermeyer G, Lehmann KA (1990) Schmerztherapie in der Finalphase maligner Erkrankungen. *Schmerz* 4: 22-28
- 7 Hanekop GG, Bautz MT, Benken I, Hirn A, Ensink FBM (1999) Tumorschmerztherapie – Teil 3: Therapie mit Nicht-Opioidanalgetika nach Stufe I des WHO-3-Stufen-Schemas. *Niedersächsisches Ärztebl* 72 (10/99): 29-51
- 8 Hanekop GG, Hirn A, Benken I, Quentin SH, Ensink FBM (2000) Tumorschmerztherapie – Teil 4: Therapie mit mittelstarken Opioiden nach Stufe II des 3-Stufen-Schemas der WHO. *Niedersächsisches Ärztebl* 73 (1/2000): 29-31
- 9 Manfredi PL, Borsook D, Chandler SW, Payne R (1997) Intravenous methadone for cancer pain unrelieved by morphine and hydromorphone. *Pain* 70: 99-101
- 10 Radbruch L, Donner B, Zenz M, Sabatowski R, Grond S (1999) Ambulante Einstellung der transdermalen Tumorschmerztherapie mit Fentanyl. *Dtsch Ärztebl* 96 (Heft 31-32) A2026-2028
- 11 WHO. Cancer pain relief (1986) World Health Organization, Geneva
- 12 WHO (1996) Cancer pain relief – 2nd edition; With a guide to opioid availability. World Health Organization, Geneva
- 13 Zech DFJ, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA (1995) Validation of World Health Organization guidelines for cancer pain relief. *Pain* 63: 65-76

## Tumorschmerztherapie

### Teil 6: Zur Frage der Fahrtüchtigkeit unter Behandlung mit Opioiden

P. Saur <sup>1</sup>, F.B.M. Ensink <sup>1, 2</sup>, I. Konnopka <sup>3</sup>, D. Kettler <sup>1</sup>, M.T. Bautz <sup>2</sup>, G.-G. Hanekop <sup>1, 2</sup>

#### Vorbemerkungen

Im Verlauf einer Tumorerkrankung können bei Patienten neben Angst, Schwäche, Inappetenz, Übelkeit und Erbrechen, sowie Atemnot und Insomnie vor allem Schmerzen auftreten. Als besonders wirksam gegen diese Schmerzen haben sich Opioide erwiesen. In den beiden vorangehenden Teilen dieser Publikationsreihe wurden die Therapiemöglichkeiten mit mittelstarken Opioiden nach Stufe II [Hanekop et al. 2000] bzw. mit starken Opioiden nach Stufe III [Ensink et al. 2000] des 3-Stufen-Schemas der WHO erörtert. Im sechsten Teil dieser Artikelserie wird nun die Frage der Fahrtüchtigkeit von Patienten, die mit Opioiden behandelt werden, erörtert.

#### Dimensionen der Fahrtüchtigkeit

Das Lenken eines Kraftfahrzeuges erfordert vom Fahrer die Wahrnehmung der wesentlichen Determinanten der jeweiligen Verkehrssituation sowie deren richtige und zeitgerechte Verarbeitung und Umsetzung in die notwendigen Steuerbewegungen. Fahrtüchtigkeit ist folglich ein multidimensionales Konstrukt aus intellektuellen, psychomotorischen und sozialen Funktionen; dabei spielen visuelle Wahrnehmung, Aufmerksamkeit, Vigilanz, Intelligenz, Reaktionsvermögen, sensomotorische Kontrolle und Koordination eine entscheidende Rolle [Bukasa et al. 1990, Kuitunen 1994].

Beim Führen eines Kraftfahrzeuges sind langfristige und kurzfristige Funktionsebe-

nen zu integrieren und zu kontrollieren. O'Hanlon und de Gier [1986] unterscheiden zwischen drei Kontrollebenen. Die *strategische Ebene* betrifft allgemeine Fahrstrategien und besteht langfristig. Die *Manövierebene* währt Sekunden und die *Ebene der automatischen Aktivitäten* umfaßt Zeiträume von nur wenigen Millisekunden.

Einer statistischen Erhebung über das Fehlverhalten von Fahrzeugführern in Deutschland im Jahr 1990 bei Unfällen mit Personenschäden ist zu entnehmen, daß nur bei 0,07 Prozent von insgesamt 458 404 ermittelten Fahrzeugkernern ein durch Drogen- oder Medikamenteneinfluß bedingter Fahrfehler vorlag, während in 6,9 Prozent der Fälle Alkoholeinfluß eine Rolle spielte [Friedrich-Koch und Iten 1994]. Während für die Blutalkohol-Konzentration seit langem klare Gefahrgrenzen und gesetzliche Bestimmungen existieren, war das Fahren unter dem Einfluß bestimmter Drogen bisher *allgemein* verboten. Die Erfordernisse einer adäquaten Schmerztherapie bei onkologischen Patienten machten jedoch eine Modifizierung der ursprünglichen juristischen Regelung notwendig.

#### Empirische Daten zum Einfluß von Opioiden auf die Fahrtüchtigkeit

Kerr et al. [1991] untersuchten die Effekte einer Morphingabe auf motorische und

kognitive Funktionen gesunder Personen. Allerdings sind die Laborbefunde gesunder Personen nur eingeschränkt auf onkologische Schmerzpatienten zu übertragen, zumal Schmerzen an sich einen Effekt auf diese Funktionen ausüben. Darüber hinaus können starke Schmerzen auch die Konzentrationsfähigkeit reduzieren. Im Extremfall können verordnete Analgetika den Kraftfahrer überhaupt erst in die Lage versetzen, am Straßenverkehr teilzunehmen, indem sie die Fahrtüchtigkeit wiederherstellen [Gebert 1994].

Blume et al. [1990] führten an Kopfschmerzpatientinnen verkehrsmedizinisch relevante psycho-technische Tests durch. Die Tests bestanden aus dem *Aufmerksamkeitsquotienten* nach Grüner, bei dem die konzentrierte und distributive Aufmerksamkeit geprüft wird, der *Mindesterkennungszeit* als Ausdruck der Befähigung, ein Symbol oder einen Gegenstand möglichst schnell erkennen zu können sowie die *Auffassungsbreite*, welche angibt, wieviel Gegenstände oder Symbole gleichzeitig erkannt werden können. Komplexe feinmotorische Leistungen wurden mit der motorischen Leistungsserie nach Schoppe und die Zuverlässigkeit und Schnelligkeit einfacher Wahrnehmungsvorgänge sowie die Konzentrationsfähigkeit mittels eines Leistungsprüfgerätes untersucht. Dabei wiesen die Autoren Ausfälle in der Konzentrationsfähigkeit der Kopfschmerzpatientinnen nach [Blume et al. 1990].

<sup>1</sup> Zentrum Anaesthesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin (Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. D. Kettler)

Georg-August-Universität  
Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen  
<sup>2</sup> Arbeitsgruppe SUPPORT der ÄKN

Waldweg 35, 37073 Göttingen  
<sup>3</sup> Rechtsanwalt  
Neustadt 50/51, 37154 Northeim

Sjøgren und Banning [1989] zeigten, daß die Reaktionszeit von 14 Patienten mit einer über mehr als zwei Wochen durchgeführten Opioidtherapie (Tagesdosis 130 - 400 mg Morphin) signifikant langsamer war als bei 14 gesunden Probanden. Einschränkungen der kognitiven Fähigkeiten wurden von Bruera et al. [1989] allerdings nur bei Patienten mit einer Steigerung der Tagesdosis an Morphin um mehr als 30 Prozent festgestellt.

Ein medizinisches Untersuchungsprogramm ergab, daß Fahrzeugführer, die von Ärzten als „nicht wahrnehmbar“ bzw. „leicht unter Medikamenteneinfluß stehend“ eingeschätzt wurden, einen sehr niedrigen bis sehr hohen freien Morphingehalt im Blut aufwiesen (10 - 250 ng/ml), während Fahrzeugführer, bei denen ein deutlich imponierender Medikamenteneinfluß dokumentiert wurde, lediglich mittelhohe freie Morphinspiegel zeigten (50 - 100 ng/ml). Der Grad der subjektiv von den Ärzten eingeschätzten Beeinträchtigung variierte also nicht proportional zur Blutkonzentration des aktiven Wirkstoffanteils. Als Symptome dominierten Miosis (50 Prozent), Müdigkeit, Verlangsamung und Gleichgewichtsstörungen (42,9 Prozent) [Friedrich-Koch und Iten 1994]. Die opioidinduzierte Sedation wird dabei durch die Wirkung auf den  $\kappa$ -Rezeptor vermittelt [O'Hanlon und de Gier 1986].

In einer randomisierten, längerfristigen Vergleichsstudie untersuchten Jamison et al. [1998] die Auswirkungen einer Schmerztherapie mit Opioiden auf das Schmerz- und Aktivitätsniveau sowie die emotiona-

le Verfassung von 36 Patienten mit chronischen Rückenschmerzen. Nach einer 4-wöchigen Washout-Phase wurden die Patienten zufällig einer von drei Gruppen mit unterschiedlichen Behandlungsregimen zugeordnet. Die erste Gruppe erhielt nur ein NSAID (Naproxen); die zweite Gruppe erhielt eine fixierte Oxycodondosis und die dritte Gruppe wurde mit einem retardierten Morphinpräparat sowie zusätzlich mit einer individuell titrierten Oxycodondosis behandelt. Das jeweilige Behandlungsregime wurde für 16 Wochen durchgeführt. Nach Ablauf dieser Phase wurden alle 36 Patienten auf das dritte Behandlungsregime mit titrierender Oxycodongabe umgestellt, mit der sie für weitere 16 Wochen behandelt wurden. Abschließend durchliefen alle Teilnehmer eine 12-wöchige Entzugsperiode, gefolgt von einer 4-wöchigen Washout-Phase.

Das Monitoring während der ersten 16-wöchigen Behandlungsphase ergab, daß die Patienten unter der individuell titrierten Opioidtherapie im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen ein signifikant niedrigeres Schmerzniveau sowie weniger depressive und ängstliche Verstimmungen aufwiesen. Weiterhin zeigte sich, daß die unter einer oralen Opioidtherapie initial regelhaft auftretenden zentralnervösen Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Schwindel und Benommenheit nach einigen Wochen stabiler Therapie sistierten. Weder das Ausmaß an Aktivität noch die Anzahl der Schlafstunden waren in den drei Gruppen signifikant unterschiedlich [Jamison et al. 1998].

Vainio et al. [1995] untersuchten die Fahrtüchtigkeit von Schmerzpatienten, die langfristig auf Morphin eingestellt waren. Für diese Studie wurde ein für Berufskraftfahrer konzipierter Test verwendet, der sowohl Aufschluß über den psychischen Zustand als auch über die neurologischen und motorischen Fähigkeiten sowie über das Fahrverhalten der Versuchsperson gibt. An der Untersuchung nahmen 49 onko-

logische Patienten teil, von denen 24 bereits mindestens zwei Wochen lang mit Morphin behandelt worden waren. Die mittlere Tagesdosis der Langzeit-Morphintherapie lag bei 209 mg oralem Morphin. Der Krankheitsstatus der 25 schmerzfreien Patienten der Kontrollgruppe ohne Medikation und der 24 Patienten unter Morphinmedikation war vergleichbar.

Die Morphingabe beeinflusste das Testergebnis nur unwesentlich. Lediglich bei einer Balanceübung mit geschlossenen Augen zeigten die Patienten mit Morphinmedikation schlechtere Testergebnisse. Bei allen für die Fahrtüchtigkeit relevanten Aufgaben wie Vigilanz, Konzentration, auditiven, visuellen und assoziativen Reaktionstests, Temperaturempfinden, Balanceübungen mit geöffneten Augen und Fahrsimulationen erzielten sie die gleichen Ergebnisse wie die schmerzfreie Kontrollgruppe ohne Analgetika und eine Gruppe gesunder freiwilliger Probanden. Die mittlere Morphinplasmakonzentration der Patienten lag bei 66 ng/ml mit einer hohen interindividuellen Variationsbreite zwischen 4,5 und 337 ng/ml. Die Autoren fanden zwar eine positive Korrelation zwischen der Morphinplasmakonzentration und Einschränkungen der Aufmerksamkeit, Konzentrationsfähigkeit und Augenmuskelkoordination, für die Testergebnisse und somit für die Fahrtüchtigkeit der Schmerzpatienten spielte die Höhe der täglichen Morphindosis jedoch letztlich keine Rolle. Nebenwirkungen wie Müdigkeit oder Verwirrtheit traten nur zu Beginn der Morphintherapie auf und waren nach einigen Tagen auch nach weiterer Erhöhung der Dosis nicht mehr nachweisbar. Um Gefahrgrenzen wie beim Alkohol zu definieren, erscheinen noch weitere Untersuchungen an einer größeren Anzahl von Patienten unter Morphinmedikation notwendig.

Auch Strumpf et al. [1997] untersuchten die Fahrtüchtigkeit von Patienten, die in 17 Fällen wegen nichtmaligner und in drei

Fällen wegen tumorbedingter Schmerzen mehr als zwei Monate Tagesdosen zwischen 20 und 600 mg Morphin per os einnehmen. Die Ergebnisse der Aufgaben am Fahrsimulator, des Befindlichkeits-Fragebogens und des Daueraufmerksamkeits-Belastungstests der Patienten wurde mit denen von vier Kontrollgruppen verglichen. Die Patienten unter Opioidtherapie zeigten im Vergleich zu einer medikamentenfreien, gesunden Kontrollgruppe keine Unterschiede in den Reaktionszeiten. Bei den Fahrübungen, mit denen visuelle und koordinative Fähigkeiten geprüft wurden, und bei den Daueraufmerksamkeits-Belastungstests erzielten die Schmerzpatienten und gesunden Probanden gleiche Ergebnisse, während die Kontrollgruppen der Klinikmitarbeiter nach Alkoholgenuß mit mindestens 0,8 Promille, der Klinikmitarbeiter nach Nachtdienst und Schlafentzug mit weniger als vier Stunden zusammenhängendem Schlaf sowie der Patienten, die vor einem elektiven operativen Eingriff mit 0,3 mg/kg KG p.o. Dikaliumclorazepat prämediziert waren, schlechter abschnitten.

### Juristische Aspekte der Fahrtüchtigkeit unter Opioidwirkung

Die Annahme von Fahrgeeignetheit ist Voraussetzung für die Erteilung einer Fahrerlaubnis gemäß § 2 StVG (Straßenverkehrsgesetz). Sofern eine Fahrgeeignetheit nicht mehr vorliegt, ist die Fahrerlaubnis gemäß § 4 StVG i.V.m. § 15b StVZO (Straßenverkehrs-Zulassungs-Ordnung) zu entziehen [Gebert 1994]. In der rechtswissenschaftlichen Terminologie wird zwischen *Fahrungseignetheit* und *Fahrtüchtigkeit* unterschieden. Ganz allgemein kann das Führen eines Fahrzeuges trotz Fahrtüchtigkeit die Straftatbestände nach §§ 315c, 316 StGB (Strafgesetzbuch) erfüllen.

Nach juristischer und ärztlicher Auffassung haben zu Therapie Zwecken verordnete und eingenommene Arzneimittel oder Betäu-

bungsmittel einen geringeren Einfluß auf die Fahrtüchtigkeit als mißbräuchlich eingenommene Pharmaka, bleiben aber dennoch berauschende Mittel im Sinne der Vorschriften der §§ 315c, 316 StGB [Gebert 1994, Hentschel 1999]. Zu diesen berauschenden Mitteln wird im Straßenverkehrsrecht neben Cannabis, Heroin, Kokain, Amphetamin und Designer-Amphetamin auch Morphin gezählt. Grenzwerte für die Wirkstoffkonzentrationen im Blut, die - wie etwa beim Alkohol - für die Annahme *absoluter Fahrtüchtigkeit* sprächen, gibt es bei den genannten Substanzen bisher nicht.

Auch die Feststellung einer *relativen Fahrtüchtigkeit* bereitet oft Schwierigkeiten. Zu berücksichtigen ist zudem, daß bisher keine ausreichende Dosis-Wirkungs-Korrelation nachgewiesen wurde, so daß derzeit keine Möglichkeit zur Kalkulation des Zusammenhangs zwischen Wirkstoffdosis einerseits und Wirkungsstärke bzw. -verlauf andererseits besteht. Eine verlässliche Abschätzung des Wirkungsverlaufes ist somit nicht möglich, da bereits die Einnahme von nur sehr geringen Wirkstoffmengen pathologische Rauschzustände auslösen kann. Deshalb muß davon ausgegangen werden, daß unter dem Einfluß der genannten Medikamente durchaus Ausfallerscheinungen und Leistungseinbußen auftreten können, die allgemein geeignet sind, Beeinträchtigungen der Fahrtüchtigkeit herbeizuführen: die betroffenen Fahrzeugführer bilden somit eine Gefahr im Straßenverkehr. Vor dem Hintergrund fehlender Grenzwerte rechtfertigt dies einen *Gefährdungstatbestand*, der ein allgemeines Verbot ausspricht. Auf eine tatsächliche Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit kommt es dabei im Einzelfall nicht an [Hentschel 1999].

Deswegen handelt nach dem Straßenverkehrsrecht derjenige prinzipiell ordnungswidrig, der unter der Wirkung eines berauschenden Mittels im Straßenverkehr ein Kraftfahrzeug führt. Aus rechtlicher Sicht

liegt eine berauschende Wirkung bereits dann vor, wenn eine der o.g. Substanzen im Blut nachgewiesen wird. Folglich reicht allein der Nachweis einer solchen Substanz in der Blutprobe zur Annahme der Wirkung aus. Weitere Kriterien werden zur Feststellung der konkreten Beeinträchtigung der Fahrsicherheit nicht benötigt. Wenn die nachgewiesene Substanz allerdings aus der bestimmungsgemäßen Einnahme eines für einen konkreten Krankheitsfall verschriebenen Arzneimittels herrührt, scheidet eine Ordnungswidrigkeit aus, § 24a Abs. 2 Satz 2 StVG.

Doch selbst wenn ein Patient im konkreten Krankheitsfall ärztlich verschriebene Opiode bestimmungsgemäß eingenommen hat, stellt die aktive Teilnahme am Straßenverkehr unter Opioidwirkung dann einen *Straftatbestand* dar, der eine Verurteilung gemäß §§ 315c, 316 StGB nach sich ziehen kann, wenn eine Fahrsicherheit oder geminderte Fahrtüchtigkeit nachgewiesen wird. Damit allerdings die für eine Strafbarkeit erforderliche Fahrtüchtigkeit unter Opioidwirkung anzunehmen ist, müssen bei einer Person, die ärztlich verschriebene Opiode bestimmungsgemäß eingenommen hat, Fahrfehler oder Fahrauffälligkeiten hinzukommen [Hentschel 1999; S. 258].

### Haftungsrechtliche Situation

Nach Gebert [1994] haften Ärzte als Vergabepersonen von Methadon nicht für die verwaltungsrechtliche Fahreignung eines Patienten. Aus dem ärztlichen Behandlungsvertrag folgt eine umfassende Pflicht zur Aufklärung über die Wirkungsweise von Opioiden und die Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit. Die Opioidverabreichung ist im Rahmen des § 13 BtMG eine erlaubte medizinische Therapieform, wenn ihre Anwendung am oder im Körper begründet ist. Ärzte müssen erst dann eingreifen, wenn der Patient den Eindruck vermittelt, nicht mehr eigenverantwortlich handeln zu können. Sie sind *nicht* ver-

gische Patient unter ärztlich verordneter Opioidtherapie zwar nicht ordnungswidrig, macht sich aber bei Fahrfehlern oder Fahrauffälligkeiten trotzdem strafbar.

### Zusammenfassung

Nach dem Straßenverkehrsrecht handelt derjenige ordnungswidrig, der unter der Wirkung eines berauschenden Mittels im Straßenverkehr ein Kraftfahrzeug führt. Handelt es sich bei der entsprechenden Substanz jedoch um ein im konkreten Krankheitsfall verschriebenes Arzneimittel, das bestimmungsgemäß eingenommen wurde, stellt dies keine Ordnungswidrigkeit dar. Allerdings schützt diese Aussage den Patienten im Falle nachgewiesener Fahrunsicherheit oder geminderter Fahrtüchtigkeit nicht vor einer Verurteilung wegen Straßenverkehrsgefährdung.

Die Fahrtüchtigkeit ist ein multidimensionaler Komplex aus intellektuellen, psychomotorischen und sozialen Funktionen. Vigilanz, auditive, visuelle und assoziative Reaktionstests, Temperaturempfinden, Balanceübungen mit geöffneten Augen und Fahrsimulationen sind bei Patienten unter langfristiger Opioidtherapie nicht eingeschränkt; sie zeigten lediglich Defizite bei Balanceübungen mit geschlossenen Augen. Nach eingehender ärztlicher Aufklärung über die Risiken der Fahrzeugführung unter Opioidtherapie muß in der Einstellungsphase auf Opioide, bei Dosis-korrekturen, beim Wechsel des Opioids, sowie bei Zusatzmedikation mit zentral wirksamen Medikamenten und schlechtem Allgemeinzustand des Patienten von der Fahrzeugführung abgeraten werden.

*Korrespondenz:*

PD Dr. Petra Saur  
Zentrum Anaesthesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin  
Georg-August-Universität Göttingen  
Robert-Koch-Straße 40  
37075 Göttingen

pflichtet, den Patienten daraufhin zu überwachen, ob er ein KFZ benutzt oder nicht [Gebert 1994].

Grundsätzlich ungeeignet zum Führen von Kraftfahrzeugen aller Klassen sind Alkoholiker, Rauschgift- und Drogenabhängige sowie alle Personen, die Arzneimittel-Mißbrauch betreiben [Laufs und Uhlenbruck 1999]. Ebenso besteht Einigkeit darüber, daß eine Einnahme von Sedativa, Alkohol, Psychopharmaka und anderen zentral wirksamen Substanzen zusätzlich zur Opioidtherapie die Gefahr im Straßenverkehr potenziert und daher das Führen eines KFZ verbietet.

### Konsequenzen für die ärztliche Praxis

Nach eingehender Aufklärung durch den Arzt muß von der Fahrzeugführung in der Einstellungsphase auf Opioide, bei Dosis-korrekturen (Erhöhung, Reduktion), bei Wechsel des Opioids und bei schlechtem Allgemeinzustand des Patienten - unabhängig von der Opioidtherapie - abgeraten werden. Eine Qualitätssicherung der analgetischen Therapie mit entsprechender Dokumentation ist Pflicht. Die schriftliche Dokumentation muß den physischen und psychischen Zustand des Patienten, den Therapieerfolg und Nebenwirkungen umfassen. Die Fahrzeugführung ist aus ärztlicher Sicht unbedenklich, wenn der Therapieverlauf stabil ist, ein guter Allgemeinzustand vorhanden ist und der Patient auf seine Pflicht zur kritischen Selbstprüfung hingewiesen wurde. Aus juristischer Sicht hingegen handelt der onkolo-

### Literatur

- 1 Blume HG, Schuster R, Vieth E (1990) Die Leistungsfähigkeit von Kopfschmerzpatientinnen in verkehrsmedizinisch relevanten Tests - eine psychotechnische Untersuchung. Beitr Gerichtl Med 48: 397-407
- 2 Bruera E, Macmillan K, Hanson J, MacDonald RN (1989) The cognitive effect of the administration of narcotic analgesics in patients with cancer pain. Pain 39: 13-16
- 3 Bukasa B, Kisser R, Wenninger U (1990) Computergestützte Leistungsdiagnostik bei verkehrspsychologischen Eignungsuntersuchungen. Diagnostica 36: 148-165
- 4 Ensink FB, Quentin SH, Hirn A, Benken I, Hanekop GG (2000) Tumorschmerztherapie - Teil 5: Therapie mit starken Opioiden nach Stufe III des 3-Stufen-Schemas der WHO. Niedersächsisches Ärztebl 73 (3/2000): 19-22
- 5 Friedrich-Koch A, Iten PX (1994) Die Verminderung der Fahrfähigkeit durch Drogen oder Medikamente. Institut für Rechtsmedizin der Universität Zürich, Zürich
- 6 Gebert U (1994) Methadon und Fahrtauglichkeit - Strafrechtliche und verwaltungsrechtliche Aspekte. Medizinrecht 12: 483-486
- 7 Hanekop GG, Hirn A, Benken I, Quentin SH, Ensink FB (2000) Tumorschmerztherapie - Teil 4: Therapie mit mittelstarken Opioiden nach Stufe II des 3-Stufen-Schemas der WHO. Niedersächsisches Ärztebl 73 (1/2000): 29-31
- 8 Hentschel P (1999) Beck'sche Kurz-Kommentare: Straßenverkehrsrecht. Verlag CH Beck, München
- 9 Jamison RN, Raymond SA, Slawsby EA, Nedeljkovic SS, Katz NP (1998) Opioid therapy for chronic noncancer back pain. Spine 23: 2591-2600
- 10 Kerr B, Hill H, Coda B, Calogero M, Chapman CR, Hunt E, Buffington V, Mackie A (1991) Concentration-related effects of morphine on cognitive and motor control in human subjects. Neuropsychopharmacology 5: 157-166
- 11 Kuitunen T (1994) The clinical test for drunkenness in evaluating the effects of drugs on driving fitness: comparison with psychomotor laboratory tests. Dissertation Helsinki
- 12 Laufs A, Uhlenbruck W (1999) Handbuch des Arztrechts. Verlag CH Beck, München
- 13 O'Hanlon JF, de Gier JJ (1986) Drugs and driving. Taylor & Francis, London
- 14 Sjøgren P, Banning A (1989) Pain, sedation and reaction time during long-term treatment of cancer patients with oral and epidural opioids. Pain 39: 5-11
- 15 Strumpf M, Köhler A, Zenz M, Willweber-Strumpf A, Dertwinkel R, Donner B (1997) Opioide und Fahrtüchtigkeit. Schmerz 11: 233-240
- 16 Vainio A, Ollila J, Matikainen E, Rosenberg P, Kalso E (1995) Driving ability in cancer patients receiving long-term morphine analgesia [see comments]. Lancet 346(8976): 667-670

## Tumorschmerztherapie

### Teil 7: Therapie mit Adjuvantien bzw. Ko-Analgetika nach dem 3-Stufen-Schema der WHO

F. B. M. Ensink<sup>1, 2</sup>, M. T. Bautz<sup>2</sup>, S. H. Quentin<sup>1, 2</sup>, M. S. Roessler<sup>1, 2</sup>, G.-G. Hanekop<sup>1, 2</sup>

Der Verlauf einer Tumorerkrankung ist durch das Auftreten einer Vielzahl von Symptomen gekennzeichnet, die einen deutlich negativen Einfluß auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten haben können. Die in diesem Zusammenhang am häufigsten geklagten Beschwerden sind neben Angst, Schwäche, Inappetenz, Übelkeit und Erbrechen sowie Atemnot und Insomnie vor allem Schmerzen.

In früheren Artikeln dieser Serie wurde u.a. auf die Prävalenz und Klassifikation von Tumorschmerzen sowie auf Aspekte der Diagnostik eingegangen. Im zweiten Beitrag wurden die allgemeingültigen Behandlungsprinzipien bei der Tumorschmerztherapie erörtert [6]. Schon damals wurde darauf hingewiesen, daß als fakultative Option des WHO-3-Stufen-Schemas auf jeder Stufe der Einsatz sog. Adjuvantien und Ko-Analgetika zusätzlich zu den ansonsten empfohlenen Medikamenten vorgesehen ist. Im siebten Teil dieser Artikelserie sollen nun diese medikamentösen Therapieoptionen dargestellt werden.

#### Vorbemerkungen

Bei der Behandlung von Tumorschmerzpatienten sollte stets überprüft werden, ob die zusätzliche Verabreichung von Adjuvantien bzw. Ko-Analgetika eine Verbes-

serung der Analgesie bewirken kann. Diese Vorgabe gilt insbesondere in Situationen, in denen auch eine konsequente Umsetzung der Behandlungsempfehlungen der Stufen I bis III des WHO-Stufen-Schemas (vgl. die Teile 3 bis 5 dieser Artikelserie) nicht den gewünschten therapeutischen Erfolg erbringt. Ebenso selbstverständlich sollte dabei allerdings auch eine routinemäßige Abklärung der Frage sein, ob u.U. *psychosoziale Faktoren* vorliegen, die den geklagten Schmerz unterhalten und die meistens sinnvoller mit nicht-medikamentösen Interventionen anzugehen sind.

In Anlehnung an eine Definition von Bruera und Ripamonti [1] bzw. von Levy [10] sind unter Adjuvantien und Ko-Analgetika alle Pharmaka<sup>3</sup> zu verstehen, die

- zur Verbesserung des analgetischen Effektes einer bereits eingeleiteten medikamentösen Schmerztherapie beitragen (z.B. Clonidin, Ketamin),
- über differente inhibitorische Systeme eine eigenständige Analgesie bewirken können (z.B. Antidepressiva, Ketamin),
- zur Behandlung von Analgetika-induzierten Nebenwirkungen eingesetzt werden (z.B. Antiemetika, Laxantien),

- sonstige bei Tumorpatienten vorhandene Symptome (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Angst) lindern, die den Schmerz verstärken können, wenn sie unbehandelt bleiben (z.B. Antiemetika, Kortikosteroide).

Unter Ko-Analgetika im engeren Sinne faßt die WHO v.a. solche Medikamente zusammen, die pharmakologisch selbst zwar nicht zu den Analgetika gehören, die jedoch wesentlich zu einer Schmerzlinderung beitragen können [18].

Adjuvantien und Ko-Analgetika werden klinisch zwar breit eingesetzt, jedoch ist diese Anwendung zumeist nicht durch kontrollierte Studien abgesichert [1]. Für den deutschsprachigen Raum fanden Zech et al., daß in Abhängigkeit vom Tumorstadium 38 Prozent bis 79 Prozent der Patienten mit Adjuvantien und 17 Prozent bis 37 Prozent mit Ko-Analgetika behandelt wurden [19]. Wie eingangs schon dargestellt kommen Adjuvantien und Ko-Analgetika insbesondere immer dann zum Einsatz, wenn bei Tumorpatienten trotz stufenschemakonformer oraler Gabe von Opioiden in adäquater Dosierung (und ggf. in Kombination mit nichtopioiden Analgetika) keine ausreichende Analgesie erzielt werden kann.

In der Tabelle findet sich eine Auswahl aktuell in der Tumorschmerztherapie gebräuchlicher Adjuvantien bzw. Ko-Analgetika. Es muß jedoch darauf hingewiesen werden, daß zahlreiche dieser Medikamente für diesen Zweck nicht zugelassen sind. Eine Anwendung dieser Substanzen im Rahmen der Tumorschmerztherapie erfolgt

<sup>1</sup> Zentrum Anaesthesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin (Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. D. Kettler)

Georg-August-Universität  
Robert-Koch-Straße 40  
37075 Göttingen

<sup>2</sup> Arbeitsgruppe SUPPORT der ÄKN  
Waldweg 35  
37073 Göttingen

<sup>3</sup> Gelegentlich werden unter dem Begriff „Adjuvantien“ aber nicht nur bestimmte Medikamente subsumiert sondern auch nicht-medikamentöse Maßnahmen wie Radiatio, Physiotherapie, transkutane elektrische Nervenstimulation, etc. Dieser erweiterten Definition soll hier jedoch nicht gefolgt werden; in diesem Beitrag werden deshalb ausschließlich die medikamentösen Therapieoptionen dargestellt.

Substanz	Dosierung	Dosierhinweise
<b>Antidepressiva</b>		
Amitriptylin (oral)	25 - 75 (- 150) mg	Einmaldosis zur Nacht
Clomipramin (oral)	10 - 50 mg	Einmaldosis morgens
<b>Antikonvulsiva</b>		
Carbamazepin (oral)	200 - 1 200 (- 1 600) mg	Tagesdosis
Clonazepam (oral)	0,3 - 1,0 mg	Tagesdosis
Gabapentin (oral)	1 600 - 2 400 (- 3 600) mg	Tagesdosis
Valproinsäure (oral)	1 600 - 2 400 mg	Tagesdosis
<b>Antiemetika</b>		
Haloperidol (oral)	0,5 - 1,0 mg	8-stündlich
Metoclopramid (oral)	10 mg	4- bis 8-stündlich
Domperidon (oral)	10 - 20 mg	4- bis 8-stündlich
<b>Bisphosphonate</b>		
Clodronsäure (oral/intravenös)	1 040 - 3 200 mg	Tagesdosis
Ibandronsäure (intravenös)	2 - 4 mg (max. 6 mg)	3- bis 6-wöchentlich
Pamidronsäure (intravenös)	60 - 90 mg	3-wöchentlich
<b>Ko-Analgetika mit spezieller Indikation</b>		
Clonidin (subkutan/intravenös)	5 (- 10) µg / kgKG / die	kontinuierlich
Clonidin (oral)	75 - 150 µg	8- bis 12-stündlich
Ketamin (subkutan/intravenös)	bis 500 mg / die	kontinuierlich
Ketamin (oral / vgl. Text)	3 mg / kgKG	6- bis 8-stündlich
<b>Kortikosteroide</b>		
Dexamethason (oral/intravenös)	2 - 24 mg	8- bis 24-stündlich
<b>Laxantien</b>		
Lactulose (oral)	15 - 45 ml	6- bis 12-stündlich
Macrogol (oral)	1 Beutel	8- bis 12-stündlich
Natriumpicosulfat (oral)	10 - 20 Tropfen	12- bis 24-stündlich

Tab. 1: Auswahl gebräuchlicher Ko-Analgetika und anderer adjuvanter Medikamente für die Tumorschmerztherapie

also unter besonderer Verantwortung des behandelnden bzw. verordnenden Arztes.

### Antidepressiva

In dieser Substanzklasse liegt lediglich für die *trizyklischen Antidepressiva* ein Wirksamkeitsnachweis bei neuropathischen Schmerzzuständen vor. Insbesondere bei der Behandlung von *Dysästhesien* und *Brennschmerzen* haben sich diese Substanzen bewährt.

Über den genauen Wirkmechanismus bei Tumorschmerzen bestehen keine exakten Vorstellungen, jedoch wird eine Erhöhung der Konzentration inhibitorischer Transmitter an deszendierenden schmerzmodulierenden Bahnen vermutet [2]. Die analgetische Wirkung ist dabei unabhängig von der antidepressiven, woraus auch unterschiedliche Dosierungen für diese beiden Indikationen sowie unterschiedliche Zeitintervalle bis zum Wirkungseintritt resultieren. Analgetische Effekte werden bereits bei z.T. sehr niedrigen Dosierungen ausgelöst, während die antidepressive Wirkung erst bei mehr als der 2 - 4-fachen (analgetisch wirksamen) Dosis zu beobachten ist. Als weitere analgesieverstärkende Wirkkomponente konnte für Amitriptylin und Clomipramin eine Erhöhung des Serum-Morphinspiegels nachgewiesen werden.

Dosisabhängige Nebenwirkungen (wie z.B. Mundtrockenheit, Müdigkeit, Obstipation) treten als Besonderheit von Antidepressiva auch bei niedrigen Dosierungen auf. In Abhängigkeit davon, ob ein dämpfendes oder stimmungsaufhellendes Antidepressivum eingesetzt wird, empfiehlt sich initial eine abendliche bzw. morgendliche Gabe (vgl. Tabelle 1). Die wesentlichen Kontraindikationen dieser Substanzgruppe sind akutes Glaukom, Obstipation, Prostatahypertrophie und Herzrhythmusstörungen.

### Antikonvulsiva

Pharmaka mit antikonvulsiver Wirkung werden vorrangig für die Behandlung von

einschießenden Paroxysmen<sup>4</sup> verwendet. Kontrollierte Studien für den Einsatz bei Tumorschmerzpatienten liegen bisher nicht vor. Von den in der Tabelle genannten Substanzen ist Carbamazepin am besten untersucht, aber auch für Clonazepam und Valproinsäure liegen positive Befunde vor.

Die bei Einsatz dieser Substanzgruppe zur Schmerztherapie gewählten Dosierungen orientieren sich an denen der antikonvulsiven Therapie. Ähnlich wie bei den Antidepressiva existieren über den Wirkmechanismus von Antikonvulsiva nur Vermutungen; ein membranstabilisierender Effekt wird als wahrscheinlichster Mechanismus angenommen [9].

Die Antikonvulsiva sind mit stark beeinträchtigenden Nebenwirkungen behaftet: Sedierung, Schwindel, Übelkeit und Gangunsicherheit. Das Auftreten dieser Nebenwirkungen kann durch eine einschleichende Dosierung mit nachfolgender schrittweiser Steigerung weitgehend vermieden werden. Schwerwiegende Blutbildveränderungen bis hin zur aplastischen Anämie sind als therapielimitierende Nebenwirkungen von Antikonvulsiva bekannt. Von daher ist vor Beginn der Behandlung eine Untersuchung des Blutbildes vorzunehmen, die während der Therapie mit Antikonvulsiva im Abstand von längstens drei bis vier Monaten bzw. beim Auftreten von Hinweiszeichen für eine solche Erkrankung wiederholt werden sollte. Berichte über neuartige Substanzen aus der Gruppe der Antikonvulsiva haben in den letzten Jahren zusätzliche therapeutische Perspektiven eröffnet: hier scheint speziell das Gabapentin einen Fortschritt darzustellen, wenngleich es für eine abschließende Beurteilung noch zu früh ist. In mehreren Fallberichten wurde jedoch ein weitgehendes Verschwinden neuropathischer Schmerzen (sowohl andauernder

Brennschmerzen als auch einschießender Paroxysmen) bei Tumorpatienten beschrieben. Auch wird dem Gabapentin im Vergleich zu den etablierten Antikonvulsiva ein günstigeres Nebenwirkungsprofil nachgesagt, wenngleich es nicht völlig frei von Nebenwirkungen ist.

### Antiemetika

Sowohl durch die Tumorerkrankung selbst als auch durch die tumororientierte bzw. die symptomatische Behandlung kommt es bei vielen Patienten zu Übelkeit und Erbrechen. Vor allem unter einer Opioidmedikation können diese Symptome zu einem Problem werden, von dem aber lediglich ein Viertel aller Patienten in klinisch relevantem Ausmaß betroffen ist. Opioidinduzierte Übelkeit und Erbrechen sind i.d.R. nur initial vorhanden (d.h. innerhalb der ersten Woche nach Therapiebeginn); meist bessern sich beide Symptome spontan innerhalb von sieben bis zehn Tagen nach Therapiebeginn. Das Fortbestehen der genannten Symptome über die gesamte Zeit einer Opioidtherapie ist eine eher seltene Ausnahme. Bei Patienten, die tatsächlich eine ausgeprägte derartige Symptomatik aufweisen, ist eine Behandlung mit Antiemetika indiziert (z.B. mit Metoclopramid oder niedrig dosiertem Haloperidol; vgl. Tab. 1).

### Bisphosphonate

Diese Gruppe von Medikamenten hat in den letzten Jahren einen zunehmenden Stellenwert in der Behandlung von Tumorpatienten gewonnen. Es handelt sich um stabile Analoga natürlich vorkommender Pyrophosphate. Der Haupteffekt der Bisphosphonate besteht in einer Hemmung der Knochenresorption [14]. Eine aktuelle Hypothese über den Wirkmechanismus der Bisphosphonate geht davon aus, daß sich diese Pharmaka selektiv im Knochen anreichern. Dort interferieren sie mit der Rekrutierung, Aktivierung und Differenzierung von Osteoklasten; sie sind ebenfalls in der Lage, eine Apoptose auszulösen [15].

Aufgrund ihrer geringen Lipophilie werden Bisphosphonate nur sehr schlecht aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Sie zeigen keinerlei Metabolismus und werden ausschließlich über die Nieren eliminiert. Wegen eines gehäufteten Auftretens von gastrointestinalen Störungen (Ulzera, Blutungen etc.) nach oraler Applikation bestimmter Aminobisphosphonate hat sich in der klinischen Praxis die parenterale Gabe dieser Substanzen durchgesetzt.

Der positive Effekt von Bisphosphonaten zur Tumorschmerztherapie ist durch kontrollierte klinische Studien gut belegt und wird zunehmend therapeutisch genutzt. Der Nutzen der Bisphosphonate gründet auf:

- der Inhibition der Entstehung und Ausbreitung insbesondere lytischer Knochenmetastasen,
- der Reduktion der Knochenschmerzen, sowie
- der Minderung des Risikos der Entwicklung einer Hyperkalzämie.

Bei der Beurteilung des Effektes von Bisphosphonaten sollte der Tumor und die Art seiner Metastasierung mitbedacht werden. Positive Befunde liegen speziell für das multiple Myelom, das Mammakarzinom und das Prostatakarzinom vor.

### Ko-Analgetika mit spezieller Indikation

Unter dieser Rubrik werden sowohl der  $\alpha_2$ -Adrenorezeptor-Agonist Clonidin als auch der NMDA-Rezeptor-Antagonist Ketamin behandelt, die beide nur für sehr ausgewählte Indikationen und unter Berücksichtigung besonderer Überwachungsmaßnahmen eingesetzt werden sollten.

#### Clonidin:

Diese Substanz besitzt eine starke antinozizeptive Wirkung; der analgetische Effekt wird auf unterschiedlichen Ebenen des ZNS ausgelöst. Auf spinaler Ebene kommt es

<sup>4</sup> Bei dieser Indikation werden gelegentlich auch Antiarrhythmika eingesetzt. Diese Medikamente haben im Rahmen der klinischen Routinebehandlung von Tumorschmerzen jedoch keinen wesentlichen Stellenwert; deshalb wird auf eine Erörterung dieser Substanzen hier verzichtet.

zu einer Bindung von Clonidin an  $\alpha_2$ -Adrenorezeptoren mit nachfolgender Inhibition der Transmitterfreisetzung in primär affferenten nozizeptiven Neuronen in der Substantia gelatinosa des Hinterhorns.

Außerdem werden zentral deszendierende noradrenerge Bahnen aktiviert, die zu einer Modulation der Impulsübertragung im nozizeptiven System beitragen. Speziell die Hemmung der elektrischen Entladung von „wide dynamic range“-Neuronen (sog. WDR-Neurone, eine spezifische Population sekundärer Nervenzellen im Hinterhorn des Rückenmarks) ist belegt [12]. Neben dieser spinalen Wirkung ist auch eine Bindung von Clonidin an zentralen Strukturen im periaquäduktalen Grau sowie an den Raphé-Kernen belegt. Die Hauptindikation im Rahmen einer Tumorerkrankung ist die Behandlung neuropathischer Schmerzen.

Die Substanz wird in unterschiedlichen Applikationsformen eingesetzt (oral, intravenös, transdermal, epidural, intrathekal). Die analgetische Wirksamkeit von Clonidin kann für alle genannten Applikationsformen als gesichert gelten. Die empfohlenen Dosierungen variieren in weiten Grenzen. Initial werden für die intravenöse Zufuhr Dosen von 5  $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{die}$  empfohlen; oral werden 2 - 3 mal täglich 75  $\mu\text{g}$  - 150  $\mu\text{g}$  empfohlen.

Das Nebenwirkungsprofil ist vielfältig, allerdings nicht immer eindeutig charakterisiert. Wesentliche Nebenwirkungen der Clonidin-Verabreichung, die sorgfältig beachtet werden sollten, sind Bradykardie, Hypo-

tension und Sedierung. Es kommen aber auch orthostatische Dysregulation, Mundtrockenheit, Miktionsstörungen und Obstipation vor. Zur Minimierung der unerwünschten Effekte ist eine einschleichende Dosierung empfehlenswert. Ebenso sollte das Absetzen des Clonidins schrittweise erfolgen, um ein mögliches Entzugssyndrom zu vermeiden.

#### Ketamin:

An der Transmission nozizeptiver Impulse sind sog. exzitatorische Aminosäuren beteiligt. Glutamat ist ein solcher Transmitter, der am sog. NMDA-(N-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptor bindet. NMDA-Rezeptoren sollen ihrerseits bei der Pathogenese neuropathischer Schmerzen involviert sein. Der nicht-kompetitive NMDA-Rezeptor-Antagonist Ketamin kann Schmerzen nach Nervenverletzung reduzieren [17]. Diese Substanz ist bereits in subanästhetischen Dosen ( $< 0,25 \text{ mg}/\text{kgKG}/\text{Bolus}$ ) ein potentes Analgetikum, welches vor allem bei neuropathisch ausgelösten und durch Opiode unzureichend behandelbaren Schmerzzuständen eine Linderung bewirkt [13]. Für diesen Effekt konnte ein nicht-opioider Mechanismus nachgewiesen werden [11]. Auf eine weitere Indikation für Ketamin macht Sosnowski [16] aufmerksam: die Substanz kann eine unter langfristiger Opioidmedikation aufgetretene Toleranzentwicklung teilweise antagonisieren.

In höheren Dosierungen ( $> 0,5 - 1 \text{ mg}/\text{kgKG}/\text{Bolus}$ ) können unter ausschließlicher Ketamingabe ausgeprägte psychomimetische Effekte (Alpträume, Halluzinationen etc.) auftreten. Durch die zusätzliche Anwendung von Benzodiazepinen (z.B. Diazepam 2 - 10  $\text{mg}/\text{die}$  oral bzw. Midazolam 0,1 - 3,5  $\text{mg}/\text{kgKG}/\text{die}$  intravenös) können solche störenden Nebenwirkungen vermieden werden.

Bei Verwendung von Ketamin besteht prinzipiell die Möglichkeit zur oralen, subkutanen, intramuskulären, intravenösen oder

rückenmarknahen Applikation, wobei eine intramuskuläre Medikamentengabe bei Tumorpatienten allerdings obsolet ist. Die orale Applikation<sup>5</sup> erfordert eine deutlich höhere Dosierung (ca. 3 - 6 fach) als die parenterale Gabe [7]. Bislang existieren keine gesicherten Dosierungsanleitungen für Ketamin. Deshalb wird der Einsatz dieser Substanz bei der Behandlung von Tumorschmerzen z.Zt. noch eher als eine „Notfallindikation“ angesehen [8]. Bei der Anwendung von Ketamin, gleich ob in Kombination mit anderen Analgetika oder als Monotherapie, wird wegen der fehlenden bzw. eingeschränkten Erfahrungen eine lückenlose Überwachung während der Titrationsphase empfohlen [5].

#### Kortikosteroide

Pharmaka aus dieser Substanzgruppe gehören zu den am häufigsten verwendeten adjuvanten Medikationen. Indikationen sind zumeist Nervenkompressionsschmerz, Hirndruck und Leberkapselschmerz. Außer der möglichen Reduktion eines Begleitödems bei Hirn- und Lebermetastasen sowie bei Infiltrationen im Spinalkanal sind die Wirkmechanismen der Glukokortikoide nicht bekannt. Ob sie auch eine lindernde Wirkung bei Knochenmetastasen haben, ist nicht eindeutig geklärt.

Bevorzugt werden in der Tumorschmerztherapie Kortikoide mit geringer mineralokortikoider Wirkung eingesetzt (z.B. Dexamethason). Je nach Indikation können die Tagesdosierungen zwischen 2  $\text{mg}$  und 100  $\text{mg}$  schwanken. Während zur Appetitsteigerung und Stimmungsverbesserung im allgemeinen 2  $\text{mg}/\text{die}$  ausreichen, kann zur Behandlung von Schmerzzuständen infolge Rückenmarkskompression die Applikation von bis zu 100  $\text{mg}/\text{die}$  auch über mehrere Tage notwendig sein [4]. Insbesondere bei längerfristiger bzw. hochdo-

<sup>5</sup> Eine spezielle orale Darreichungsform steht nicht zur Verfügung. Zur enteralen (oral oder per Sonde) Applikation ist die Lösung aus den Ampullen einzusetzen.

sierter Anwendung von Glukokortikoiden ist mit dem Auftreten der typischen bekannten Nebenwirkungen zu rechnen.

### Laxantien

Die häufigste Nebenwirkung jeder längerfristigen Medikation mit Opioiden ist das Auftreten einer Obstipation. Insbesondere bei der oralen Anwendung von Opioiden kommt es nahezu *regelmäßig* bei *jedem* Patienten und während der *gesamten* Einnahmezeit zu erheblichen Problemen durch Koprostase, ohne daß sich eine nennenswerte Toleranzentwicklung zeigen würde. Zur Prophylaxe einer opioidinduzierten Obstipation ist deshalb bei *allen* Patienten die adjuvante Medikation eines Laxans (vgl. Tabelle 1) *obligat*. Tritt dennoch eine Obstipation auf, die auch durch Intensivierung der Laxantiengabe nicht positiv beeinflusst werden kann, ist u.U. ein Wechsel des Applikationsweges bzw. des Opioids (sog. „Opioidrotation“) zu erwägen [3,6].

### Zusammenfassung

Bestehen bei einem Tumorpatienten Schmerzen, die auch bei konsequenter Umsetzung der Therapieempfehlungen der Stufen I bis III des WHO-3-Stufen-Schemas nicht (mehr) ausreichend zu behandeln sind, sollte stets zusätzlich zu den ansonsten empfohlenen Medikamenten der Einsatz sog. Adjuvantien und Ko-Analgetika geprüft werden. Unter dem Begriff Ko-Analgetika versteht die WHO solche Substanzen, die ohne selbst ein Analgetikum zu sein, dennoch zu einer Schmerzlinderung beitragen können. Als Adjuvantien werden darüber hinaus v.a. auch solche Substanzen bezeichnet, die zur Behandlung von Analgetika-induzierten Nebenwirkungen eingesetzt werden.

Besondere Bedeutung kommt unter den Adjuvantien und Ko-Analgetika den Antikonvulsiva und den trizyklischen Antidepressiva zu, die zur Behandlung von neu-

ropathischen Schmerzzuständen eingesetzt werden. Bei Nervenkompressionsschmerz, Hirndruck und Leberkapselschmerz kommen häufig Kortikosteroide zum Einsatz. Darüber hinaus werden in den letzten Jahren bei Knochenschmerzen infolge bestimmter Tumoren zunehmend auch Bisphosphonate eingesetzt. Hingegen bestehen sowohl für Clonidin als auch für Ketamin nur sehr ausgewählte Indikationen und die Verwendung dieser Substanzen sollte nur unter Berücksichtigung besonderer Überwachungsmaßnahmen erfolgen. Eine ausgesprochen breite Indikation hingegen besteht für den Einsatz von Antiemetika und Laxantien; zur Prophylaxe einer opioidinduzierten Obstipation ist heute bei *allen* Patienten die adjuvante Medikation eines Laxans obligat!

### Korrespondenz:

Dr. med. Franz Bernhard M. Ensink  
Arbeitsgruppe SUPPORT  
der Ärztekammer Niedersachsen  
Zentrum Anaesthesiologie, Rettungs- und  
Intensivmedizin  
Georg-August-Universität Göttingen  
Waldweg 35  
37073 Göttingen

### Literatur

- 1 Bruera E, Ripamonti C (1993) Adjuvants to opioid analgesics. In: Patt RB (ed) Cancer pain. JB Lippincott Company, Philadelphia, p. 143-159
- 2 Cherny NI, Portenoy RK, Raber M, Zenz M (1995) Medikamentöse Therapie von Tumorschmerzen. Teil III: Adjuvantien. Schmerz 9:55-69
- 3 Daeninck PJ, Bruera E (1999) Reduction in constipation and laxative requirements following opioid rotation to methadone: a report of four cases. J Pain Symptom Manage 18:303-309
- 4 Greenberg HS, Kim J, Posner JB (1980) Epidural spinal cord compression from metastatic tumor. Ann Neurol 8:361-366
- 5 Grond S, Zech D (1997) Systemische medikamentöse Schmerztherapie. In: Aulbert E, Zech D (Hrsg) Lehrbuch der Palliativmedizin. Schattauer Verlagsgesellschaft, Stuttgart, S. 446-471
- 6 Hanekop GG, Bautz MT, Benken I, Hirn A, Ensink FB (1999) Tumorschmerztherapie - Teil 2: Tumorschmerzdiagnostik und allgemeine Prinzipien der Behandlung. Niedersächsisches Ärztebl 72 (8/99):20-24
- 7 Hull CJ (1991) Intravenous anaesthetic agents. In: Hull CJ (ed) Pharmacokinetics for anaesthesia. Butterworth-Heinemann, Oxford, p. 253-283
- 8 Jage J (1998) Medikamente gegen Krebschmerzen. 2. Auflage, Chapman & Hall, London
- 9 Jurna I, Motsch J (1993) Nichtanalgetika: Antidepressiva, Antikonvulsive, Neuroleptika, Tranquillantien und zentrale Muskelrelaxantien, Clonidin, Cortison. In: Zenz M, Jurna I (Hrsg) Lehrbuch der Schmerztherapie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, S. 155-165
- 10 Levy MH (1996) Pharmacologic treatment of cancer pain. N Engl J Med 335:1124-1132
- 11 Maurset A, Skoglund LA, Hustveit O, Oye I (1989) Comparison of ketamine and pethidine in experimental and postoperative pain. Pain 36:37-41
- 12 Murata K, Nakagawa I, Kumeta Y, Kitahata LM, Collins JG (1989) Intrathecal clonidine suppresses noxiously evoked activity of spinal wide dynamic range neurons in cats. Anesth Analg 69:185-191
- 13 Nikolajsen L, Hansen CL, Nielsen J, Keller J, Arendt-Nielsen L, Jensen T (1996) The effect of ketamine on phantom pain. Pain 67:69-77
- 14 Rogers MJ, Watts DJ, Russell RGG (1997) Overview of bisphosphonates. Cancer 80 (Suppl): 1652-1660
- 15 Sasaki A, Boyce BF, Story B, Wright KR, Chapman M, Boyce R, Mundy GR, Yoneda T (1995) Bisphosphonate risedronate reduces metastatic human breast cancer burden in bone in nude mice. Cancer Res 55:3551-3557
- 16 Sosnowski M (1993) Pain management. Support Care Cancer 1:79-88
- 17 Stannard CF, Porter GE (1993) Ketamine hydrochloride in the treatment of phantom limb pain. Pain 54:227-230
- 18 WHO (1998) Therapie tumorbedingter Schmerzen (2. erw. Auflage). Kilian Verlag, Marburg
- 19 Zech DFJ, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA (1995) Validation of World Health Organization guidelines for cancer pain relief. Pain 63: 65-76

niedersächsisches  
**ärzteblatt**

---



HANNOVERSCHE ÄRZTE-VERLAGS-UNION

## Tumorschmerztherapie

### Teil 8: Strahlentherapeutische Aspekte

E. Weiss <sup>1</sup>, C.F. Hess <sup>1</sup>

Der Verlauf einer Tumorerkrankung ist durch das Auftreten einer Vielzahl von Symptomen gekennzeichnet, die einen negativen Einfluß auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten haben können. Tumorbedingte Schmerzzustände treten bei ca. 75 Prozent der Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien auf und bestimmen in der terminalen Phase häufig die Symptomatik.

Nach der Erörterung der medikamentösen, symptomorientierten Möglichkeiten bei der Tumorschmerztherapie in den vorhergehenden Artikeln 3 bis 7 dieser Serie, werden in diesem Teil nun sowohl allgemeine Aspekte der Strahlentherapie als auch die häufigsten Bestrahlungsindikationen dargestellt. Wie bereits im Artikel 2 der Serie angesprochen, ist die Strahlentherapie eine etablierte, effektive und schonende Behandlungsmaßnahme bei lokalisierten Tumorschmerzen (zum Beispiel aufgrund von Knochenmetastasen, Weichteilmanifestationen oder Kompression und Infiltration peripherer Nerven). Die Kenntnis dieser kausal wirkenden, tumororientierten Behandlungsoption ist für alle niedergelassenen und klinisch tätigen Ärzte, die Tumorschmerzpatienten betreuen, gleichermaßen wichtig, um im gegebenen Fall rechtzeitig diese Therapiemöglichkeit ins Kalkül ziehen zu können und ggf. eine Überweisung des Patienten zum Strahlentherapeuten zu veranlassen.

#### Allgemeine Aspekte der Strahlentherapie bei Tumorschmerzen

Die Strahlentherapie ist eine kausal wirkende, effektive und - bei sachgerechter

Indikationsstellung und Anwendung - nebenwirkungsarme Behandlungsmaßnahme bei lokalisierten Tumorschmerzen. Im Gegensatz zu anderen symptomatischen Maßnahmen reduziert die Radiotherapie nicht nur tumorbedingte Beschwerden, sondern wirkt gleichzeitig ursächlich gegen die Tumorerkrankung. Ansprechraten in über 80 Prozent der Patienten führen dazu, daß die Strahlentherapie in vielen Fällen tumorbedingter Schmerzzustände die Therapie der Wahl darstellt.

#### Planung und Durchführung der Strahlentherapie

Voraussetzung für den lohnenden Einsatz der Strahlentherapie ist eine möglichst genaue Kenntnis der den Schmerz verursachenden Tumormanifestationen. Neben einer detaillierten Schmerzanamnese und einer sorgfältigen klinischen Untersuchung ist somit der Einsatz adäquater bildgebender Verfahren (Röntgen inkl. Computertomographie, ggf. Kernspintomographie) unabdingbar. Besonders Schmerzen im Bereich der Wirbelsäule bedürfen der sorgfältigen Abklärung, da sie erstes Symptom einer drohenden Querschnittslähmung sein können.

Wie die grundsätzliche Entscheidung zur Durchführung einer Strahlentherapie, so sollte auch die Realisierung der Behandlung den Grundsätzen jeder palliativen Therapie folgen. Folgende Fragen sind bei

der Therapieentscheidung zur Radiatio zu berücksichtigen:

- Ist die Erkrankung nicht mehr heilbar?
- Ist eine Tumormanifestation als Ursache der Beschwerden definiert?
- Welche Therapie läßt eine Besserung der Beschwerden am ehesten erwarten?
- Welche Behandlung kann der Patient am besten tolerieren?
- Sind die voraussichtlichen Nebenwirkungen der Behandlung weniger schwerwiegend als die aktuellen tumorbedingten Symptome?

Bestrahlungsdosis und -volumina sowie Therapiedauer sollten so geplant werden, daß einerseits eine zuverlässige Besserung der jeweiligen Symptomatik erreicht wird und andererseits akute Nebenwirkungen vermieden werden. Dies setzt voraus, daß die Bestrahlung mit hoher Präzision erfolgen muß. Das Bestrahlungsvolumen wird durch eine geeignete Bestrahlungstechnik auf die symptomatische Tumormanifestation konzentriert, gesundes Gewebe wird geschont. Sowohl die Anzahl der Bestrahlungen als auch die Gesamtdauer der Therapie sollten bei palliativmedizinischer Indikation im Rahmen der vertretbaren Möglichkeiten reduziert werden. In den seltenen Fällen, in denen eine Strahlentherapie zur Schmerzlinderung zugleich auch Teil eines kurativen Behandlungskonzeptes ist, sowie bei der Behandlung von Weichteilmanifestationen können höhere Gesamtdosen zur längerfristigen Symptom- und Tumorkontrolle erforderlich werden. Dabei müssen dann allerdings gelegentlich stärkere Akutreaktionen in Kauf ge-

<sup>1</sup> Klinik für Strahlentherapie  
(Leiter: Prof. Dr. Dr. med. C.F. Hess)  
Georg-August-Universität Göttingen  
Robert-Koch-Straße 40  
37075 Göttingen

nommen werden, um den Therapieerfolg zu sichern. Besonders bei kurativem Therapieansatz sowie bei Tumoren mit langsamer Progredienz ist auch das Risiko etwaiger radiogener Spätfolgen zu beachten.

### Supportive Begleitbehandlung

In Zusammenarbeit mit dem betroffenen Patienten, seinen Angehörigen und dem betreuenden Personal ist ein den individuellen Krankheitssymptomen entsprechendes therapeutisches Gesamtkonzept zu erarbeiten, in dem in Ergänzung zur palliativen Strahlentherapie auch die medikamentöse und die psychoonkologische Behandlung zu berücksichtigen sind. Häufig ist erst einige Tage bis Wochen nach Beginn der Strahlentherapie mit einer Schmerzlinderung zu rechnen. Unter der Radiotherapie ist deshalb regelmäßig die aktuelle Schmerzsituation zu überprüfen und die ggf. erforderliche analgetische Medikation der jeweiligen Situation anzupassen. Ein zu restriktiver Einsatz der entsprechenden Medikamente (vgl. Artikel 3, 4, 5 und 7 dieser Serie) kann das Leiden der betroffenen Patienten unnötig verlängern und zudem die Durchführung einer effektiven Strahlentherapie erschweren.

### Symptomverlauf während und nach Strahlentherapie

Eine Strahlentherapie zur Schmerzlinderung sollte stets rasch begonnen werden, um die Beschwerden der Patienten so schnell wie möglich zu bessern. In den meisten klinischen Situationen wird eine Besserung schmerzbedingter Symptome schon in den ersten Wochen der Strahlentherapie beobachtet - oft vor jeder

objektivierbaren Tumorrückbildung. Bei der Bestrahlung von Knochenmetastasen, insbesondere beim Prostata-Carcinom ist dieser Effekt besonders eindrucksvoll. In der Regel ist jedoch das Ansprechen der Symptome weitgehend unabhängig von der Histologie der jeweils behandelten Tumorerkrankung. Bei bestimmten Tumorarten, wie etwa dem Hypernephrom, Sarkom oder malignen Melanom, kann der Effekt einer symptomorientierten Strahlentherapie später oder erst bei einer höheren Strahlendosis auftreten. Bei den meisten Malignomen führen dagegen schon relative niedrige Gesamtdosen von 30 Gy<sup>2</sup> (bei Einzeldosen von 2 bis 3 Gy) bzw. hypofraktionierte oder Einzeitbestrahlungen mit einer Dosis von 8 Gy zu einer wirksamen Linderung schmerzbedingter Symptome. So ist z.B. bei Schmerzen aufgrund von ossären Metastasen häufig eine komplette Schmerzlinderung zu erreichen, die in 50 Prozent der Fälle mindestens 12 Wochen anhält [1, 7-9].

Selten wird in bereits vorbestrahlten Arealen eine erneute Strahlentherapie notwendig. In diesen Fällen müssen Indikation und Durchführung einer erneuten Radiatio sorgfältig geprüft und Nutzen und Risiko der Behandlung gemeinsam mit dem Patienten individuell abgewogen werden.

### Häufige Indikationen zur Schmerzbestrahlung

#### Knochenschmerzen

Nahezu 80 Prozent aller Knochenmetastasen sind durch Mamma-Carcinome, Prostata- und Bronchialcarcinome bedingt. Die meisten Metastasen treten im Bereich des Achsen skeletts, vor allem im Bereich der Brustwirbelsäule auf. Osteoplastische Knochenmetastasen werden am häufigsten beim Prostata-Carcinom beobachtet; insgesamt treten jedoch osteolytische Metastasen mit deutlich höherer Inzidenz

<sup>2</sup> Gy (= Gray) Einheit der Energiedosis, benannt nach dem Physiker Louis Gray

auf. Vor allem im Bereich der langen Röhrenknochen können bei ausgedehnten osteolytischen Destruktionen pathologische Frakturen auftreten - insbesondere im Bereich des Femurs. Es ist daher besonders wichtig, drohende Frakturen frühzeitig zu erkennen und bereits frakturierte Läsionen vor einer Strahlentherapie adäquat chirurgisch zu versorgen, da durch diese Intervention meist eine schnelle Mobilisierung des Patienten erreicht werden kann.

Nicht alle durch Metastasen befallenen ossären Strukturen müssen mit einer Radiotherapie behandelt werden. Indikationen zur Strahlentherapie bestehen insbesondere bei schmerzhaften und/oder stabilitätsgefährdenden Knochenmetastasen, unabhängig von einer medikamentösen Therapie, z.B. mit Bisphosphonaten oder Analgetika [3].

Für verschiedene Fraktionierungsschemata der Strahlentherapie sind Ansprechraten von ca. 80 Prozent bekannt [2]. Appliziert werden meist Gesamtdosen von 30 Gy bei täglichen Einzeldosen von 2 bis 3 Gy in 4-5 Fraktionen pro Woche [1, 9]. Alternativ kann insbesondere bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand auch eine Kurzzeittherapie mit Einzeldosen von 4 bis 8 Gy eine Besserung der Schmerzsymptomatik induzieren [7, 8]. Die Indikation zur Einzeitbestrahlung muß von der Lokalisation der Knochenmetastasen und von der Strahlenempfindlichkeit des umgebenden gesunden Gewebes abhängig gemacht werden und ist bei jedem Patienten individuell zu prüfen.

Die Symptomatik einer *tumorösen Kompression oder Infiltration des Rückenmarks* wird zunächst häufig durch eine lokalisierte Schmerzsymptomatik im jeweils betroffenen Rückenmarksegment bestimmt. Neurologische Ausfallerscheinungen wie Sensibilitätsstörungen, motorische Störungen oder Lähmungen von Blase und Mastdarm können im Verlauf der Erkrankung zu schwerwiegenden

Symptomen führen, die dann eine notfallmäßige therapeutische Intervention erforderlich machen. Falls die Symptomatik durch eine knöcherne Instabilität verursacht wird, die Manifestationen in bereits vorbestrahlten Arealen liegen oder wenn die Histologie bisher nicht bekannt ist, sollte zunächst ein operativer Eingriff erfolgen. Durch eine Radiotherapie kann bei 50 bis 95 Prozent der Patienten eine Besserung der erwähnten neurologischen Symptome erreicht werden.

So kann eine bei Therapiebeginn vorhandene Gehfähigkeit bei 60 - 80 Prozent der Patienten erhalten werden; ca. 1/3 der betroffenen Patienten mit mäßigen motorischen Einschränkungen werden wieder gehfähig [4]. Bei beginnenden sensiblen oder motorischen Defiziten, ist die Strahlenbehandlung als *Notfallmaßnahme* umgehend einzusetzen, da länger als ein bis drei Tage bestehende neurologische Ausfälle kaum noch zur Remission gebracht werden können. Dennoch ist die Strahlentherapie auch bei schon länger bestehender neurologischer Symptomatik indiziert, um zumindest eine weitere Progredienz motorischer und/oder sensibler Störungen zu verhindern. Bei strahlenempfindlichen Grunderkrankungen wie Lymphomen, Seminomen und kleinzelligen Bronchial-Carcinomen werden nach Radiotherapie Remissionsraten von bis zu 90 Prozent berichtet.

Unabdingbare Voraussetzung für den Einsatz der Strahlentherapie ist eine exakte fachneurologische Untersuchung inklusive entsprechender bildgebender Diagnostik mittels Myelographie, Computertomographie bzw. Kernspintomographie. Insbesondere Schnittbildverfahren sind für die Bestrahlungsplanung äußerst wichtig, da die ursächliche Rückenmarksläsion häufig höher liegt als das sensible Querschnittsniveau und zudem ossäre Veränderungen häufig mit einem erheblichen Weichteilanteil einhergehen, der in die Bestrahlungsfelder eingefaßt werden muß.

Die Strahlentherapie wird analog zur Behandlung ossärer Metastasen in anderen Körperbereichen durchgeführt und erfaßt die für die schmerzhaft bzw. neurologische Symptomatik ursächliche Tumormanifestation mit entsprechendem Sicherheitsabstand. Die Radiotherapie sollte bei Patienten mit Rückenmarkskompression und insbesondere bei bereits manifesten neurologischen Ausfällen von einer hochdosierten Kortikosteroidbehandlung begleitet werden. Bei primär zur Dekompression, Stabilisation oder Histologiegewinnung operierten Patienten sollte im Anschluß an die Operation ebenfalls eine Strahlenbehandlung durchgeführt werden.

#### Schmerzhafte Weichteilmanifestationen

Schmerzhafte Weichteilmanifestationen stellen häufig eine Indikation zur lokalen Strahlentherapie dar. Im Gegensatz zur Behandlung von Knochenmetastasen werden hier höhere Gesamtdosen zwischen 45 und 54 Gy mit einer Erfolgsrate von ca. 90 Prozent eingesetzt. Aufgrund der geringeren Strahlentoleranz des umgebenden gesunden Gewebes dürfen hierbei allerdings nur niedrigere Einzeldosen angewendet werden, so daß die Strahlenbehandlung insgesamt über einen Zeitraum von mehreren Wochen erfolgen muß. Bei strahlenempfindlichen Tumoren, wie malignen Lymphomen, Seminomen oder Kaposi-Sarkomen, sind auch niedrigere Gesamtdosen ausreichend.

Häufige Indikationen sind schmerzhafte zervikale, supraclaviculäre, axilläre oder inguinale Lymphknotenmetastasen. Bei Patienten mit einem inoperablen Pankreaskopf-Carcinom und einer Infiltration des Plexus coeliacus ist die Strahlentherapie insbesondere in einer Kombination von intraoperativer und perkutaner Anwendung wirksam. Angesichts der oftmals sehr begrenzten Lebenserwartung von Patienten mit inoperablem Pankreaskopf-Carcinom ist die Strahlentherapie aufgrund ihrer geringen Invasivität eine gute palliative Behandlungsoption - eventuell auch in

Kombination mit einer zusätzlichen palliativen Chemotherapie.

Rezidive eines Rectum-Carcinoms sind aufgrund ihrer Ausdehnung mit häufiger Infiltration des Os sacrum meistens inoperabel. Schmerzen sind dabei oft ein erstes Symptom für ein solches Rezidiv. Bei bisher nicht bestrahlten Patienten sollte in Abhängigkeit vom Fernmetastasierungsstatus eine Kombination von Strahlentherapie mit einer 5-FU-haltigen Chemotherapie zur Anwendung kommen. Die Lokalkontrollraten sind dabei abhängig von der Gesamtbestrahlungsdosis. Aus diesem Grund sind auch in diesen Fällen Gesamtdosen wie bei anderen Weichteilmanifestationen anzustreben [6]. Richtet sich die Radiotherapie nur gegen bestehende Fernmetastasen, reichen zur reinen Schmerzpalliation meist niedrigere Gesamtdosen aus.

#### Schmerzhafte Plexusinfiltrationen

Bei malignombedingter Kompression oder Infiltration peripherer Nerven steht i.d.R. primär eine ausgeprägte Schmerzsymptomatik im Vordergrund; später treten auch Lähmungen auf. Da diese Tumoren häufig sehr schwierig und nur mit erhöhter Morbidität zu operieren sind, ist bei Patienten ohne radiogene Vorbelastung die Bestrahlung die Therapie der Wahl. Schmerzzustände können dadurch schon in den ersten Wochen der Behandlung günstig beeinflußt werden, während Lähmungserscheinungen je nach Dauer des Vorbestehens meist schwieriger zur Rückbildung zu bringen sind. Dosis und Dauer der Behandlung entsprechen den Angaben zur Radiotherapie bei schmerzhaften Weichteilmanifestationen.

#### Schmerzhafte Hepato- oder Splenomegalie

Multiple oder einzelne große Lebermetastasen können erhebliche Schmerzen verursachen, die mittels Chemo- und/oder Analgetikatherapie mitunter nur schwer zu beherrschen sind. In diesen Fällen kann eine Ganz- oder Teilleberbestrahlung mit

25 bis 30 Gy in Einzeldosen von 1,5 bis 2,0 Gy - eventuell ergänzt durch eine zusätzliche Boostbestrahlung mit 20 bis 30 Gy und eine systemische oder intraarterielle Chemotherapie - zu einer Verringerung des Kapselschmerzes (in 70 bis 100 Prozent der Fälle), der Hepatomegalie (in 60 bis 90 Prozent) und der metastasenbedingten Nausea (in 25 bis 100 Prozent) führen, ohne daß relevante radiogene Nebenwirkungen zu erwarten sind [5]. Eine schmerzhafte Milzvergrößerung bei lymphatischen oder hämatologischen Systemerkrankungen muß mit sehr kleinen Einzeldosen von maximal 1,0 Gy und Gesamtdosen zwischen 3 und 10 Gy unter engmaschiger Blutbildkontrolle behandelt werden, um bei extramedullärer Blutbildung eine schwerwiegende Störung der Hämatopoese zu verhindern. Eine Besserung der Symptome kann dadurch bei 90 Prozent der Patienten erreicht werden. Auch bei AIDS-Patienten mit schmerzhafter Splenomegalie kann mit einer solchen niedrig dosierten Milzbestrahlung eine gute palliative Wirkung erzielt werden.

### Nebenwirkungen

Nebenwirkungen der Strahlentherapie sind abhängig von Größe und Lokalisation des Bestrahlungsfeldes sowie von der Höhe der Gesamt- und Einzeldosen. Bei der Bestrahlung ossärer Metastasen sind die zu erwartenden Nebenwirkungen insgesamt gering. Im Bereich der Haut kann in den Strahlenfeldern ein leichtes Erythem auftreten.

Abhängig von der Bestrahlungslage können sich bei Thorakalbestrahlungen leichte entzündliche Reaktionen im Bereich der Trachea, der Bronchien und des Ösophagus sowie bei Bestrahlungen im Abdominalbereich Übelkeit und Diarrhöe ausbilden. Akute Nebenwirkungen unter Radiatio sind jedoch i.d.R. durch geeignete Maßnahmen (Hautpflege, medikamentöse Therapie) leicht beherrschbar und nach Abschluß der Strahlentherapie meist rasch und vollständig reversibel.

### Zusammenfassung

Die Strahlentherapie ist eine kausal wirkende, effektive und - bei sachgerechter Indikationsstellung und Anwendung - nebenwirkungsarme Behandlungsmaßnahme bei lokalisierten Tumorschmerzen. Das Wissen um Indikationen und prinzipielle Möglichkeiten der Radiatio ist für alle niedergelassenen und klinisch tätigen Ärzte, die Tumorschmerzpatienten betreuen, gleichermaßen wichtig, damit sie diese Therapieoption überhaupt ins Kalkül ziehen und ggf. rechtzeitig eine Überweisung des Patienten zum Strahlentherapeuten veranlassen können.

Eine Strahlentherapie zur Schmerzlinderung sollte stets so früh wie möglich begonnen werden, um die Beschwerden der Patienten rasch zu bessern. Da aber häufig erst einige Tage bis Wochen nach Beginn der Strahlentherapie mit einer Schmerzlinderung zu rechnen ist, muß unter der Radiatio regelmäßig die aktuelle Schmerzsituation überprüft und die ggf. zusätzlich erforderliche analgetische Medikation der jeweiligen Situation angepaßt werden. Ein zu restriktiver Einsatz entsprechender Medikamente (vgl. Artikel 3, 4, 5 und 7 dieser Serie) verlängert unnötig das Leiden der betroffenen Patienten. Im therapeutischen Gesamtkonzept ist in Ergänzung zur palliativen Strahlentherapie neben der medikamentösen auch die psychoonkologische Behandlung zu berücksichtigen.

Nebenwirkungen der Strahlentherapie sind abhängig von Größe und Lokalisation des Bestrahlungsfeldes sowie von der Höhe der Gesamt- und Einzeldosen; insbesondere bei der Bestrahlung ossärer Metastasen sind die zu erwartenden Nebenwirkungen insgesamt gering. Akute Nebenwirkungen einer Radiatio können i.d.R. durch geeignete Maßnahmen (Hautpflege, medikamentöse Therapie) beherrscht werden und sind nach Abschluß der Strahlentherapie meist rasch und vollständig reversibel. Wird in bereits vorbe-

strahlten Arealen eine erneute Strahlentherapie notwendig, müssen Indikation und Durchführung einer erneuten Radiatio sorgfältig geprüft und Nutzen und Risiko der Behandlung gemeinsam mit dem Patienten individuell abgewogen werden.

### Korrespondenz:

Dr. med. Elisabeth Weiss  
Klinik für Strahlentherapie  
Georg-August-Universität Göttingen  
Robert-Koch-Straße 40  
37075 Göttingen

### Literatur

- 1 Arcangeli G, Micheli A, Arcangeli G et al. (1989) The responsiveness of bone metastases to radiotherapy: The effect of site, histology and radiation dose on pain relief. *Radiother Oncol* 14:95-101
- 2 Hess, CF, Weiss E, Schmidberger H (1996) Symptomorientierte Strahlentherapie. *Onkologie* 2:540-547
- 3 Hillner BE, Ingle JN, Berenson JR et al. (2000) American Society of Clinical Oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. - American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. *J Clin Oncol* 18:1378-1391
- 4 Maranzano E, Latini P (1995) Effectiveness of radiation therapy without surgery in metastatic spinal cord compression: Final results from a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32:959-967
- 5 Mohiuddin M, Chen E, Ahmad N (1996) Combined liver radiation and chemotherapy for palliation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 14:722-728
- 6 Overgaard M, Overgaard J, Sell A (1984) Dose-response relationship for radiation therapy of current, residual, and primarily inoperable colorectal cancer. *Radiother Oncol* 1:217-225
- 7 Steenland E, Leer J, van Houwelingen H, Post WJ et al. (1999) The effect of a single fraction compared to multiple fraction on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol* 52:101-109
- 8 The Bone Pain Trial Working Party (1999) 8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: randomised comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow-up. *Radiother Oncol* 52:111-121
- 9 Tong D, Gillick L, Hendrickson FR (1982) The palliation of symptomatic osseous metastases. Final results of study by the RTOG. *Cancer* 50:893-899

## Tumorschmerztherapie

### Teil 9: Möglichkeiten und Grenzen der Chemotherapie

Cornelia C. Kaufmann <sup>1</sup>, F. Griesinger <sup>2</sup>, W. Hiddemann <sup>3</sup>

Der Verlauf einer Tumorerkrankung ist durch das Auftreten einer Vielzahl von Symptomen gekennzeichnet, die einen negativen Einfluß auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten haben können. Tumorbedingte Schmerzzustände treten bei ca. 75 Prozent der Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien auf und bestimmen in der terminalen Phase häufig die Symptomatik.

Nach der Erörterung der medikamentösen, symptomorientierten Möglichkeiten bei der Tumorschmerztherapie in den vorhergehenden Beiträgen 3 bis 7 der Serie sowie der Möglichkeiten der Strahlentherapie in Teil 8 werden im vorliegenden neunten und zugleich abschließenden Teil dieser Serie nun die Möglichkeiten und Grenzen der Chemotherapie im Gesamtkonzept der palliativmedizinischen Behandlung von Patienten mit Tumorschmerzen vorgestellt.

Wie bereits in Teil 2 der Serie angesprochen, ist die zytostatische Therapie ein etabliertes, tumororientiertes Verfahren, daß in zunehmendem Maße einen wichtigen Beitrag zur Symptomkontrolle in der palliativen Behandlungssituation leisten kann und deshalb bei der Planung einer palliativmedizinischen Behandlung stets mit erwogen werden sollte. Dabei setzen Indikationsstellung und Durchführung zytostatischer Verfahren zwingend die Einbeziehung kompetenter onkologischer Spezialisten voraus; idealerweise wird das Pro-

zedere gemeinsam in einer interdisziplinären Tumor(schmerz)konferenz erörtert und festgelegt.

Die Kenntnis dieser kausal wirkenden, tumororientierten Behandlungsoption ist für alle niedergelassenen und klinisch tätigen Ärzte, die Tumorschmerzpatienten betreuen, gleichermaßen wichtig, um diese Therapieoption frühzeitig in die Therapieplanung einbeziehen zu können und ggf. eine Überweisung des Patienten zum onkologischen Spezialisten zu veranlassen.

#### Möglichkeiten und Grenzen der Chemotherapie

Jahrzehntlang war es die Intention zytostatischer Therapie maligner Erkrankungen, Remissionen zu erreichen, mit dem Ziel der Kuration oder zumindest der Lebenszeitverlängerung des Patienten. Die damit verbundene Beseitigung von tumorbedingten Symptomen einschließlich des Tumorschmerzes wurde als selbstverständlich angesehen und deshalb i.d.R. nicht gesondert evaluiert.

Trotz vieler bedeutender Fortschritte in der Tumorthherapie ist die Onkologie jedoch nach wie vor weit von ihrem ursprünglichen Ziel entfernt, eine Heilung aller Patienten zu erreichen. In den letzten Jahren hat es in der zytostatischen Tumorthherapie weder bei den Remissions- noch bei den Überlebensraten bahnbrechende Erfolge

gegeben, auch wenn sich insgesamt das therapeutische Spektrum sogar im Bereich der soliden Tumore erheblich erweitert hat. 60 - 70 Prozent unserer Patienten befinden sich bei Diagnosestellung nach wie vor in einer primär palliativen Behandlungssituation oder erleiden nach erfolgreicher Primärbehandlung ein Rezidiv.

Der onkologisch tätige Arzt muß sich also in besonderem Maße dieser palliativen Behandlungssituation stellen. Neben der immer angestrebten *Verlängerung der Lebenszeit* steht vor allem die *Steigerung der Lebensqualität*, d.h. die Besserung von tumorbedingten Symptomen wie Schmerzen, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Fatigue-Syndrom etc. im Mittelpunkt der therapeutischen Bemühungen. Vor dem Einsatz einer palliativen zytostatischen Therapie sollte die obligatorische Abklärung folgender Fragen stehen:

- Kann die geplante zytostatische Therapie im konkreten Fall zur Tumorsymptomkontrolle beitragen?
- Welche potentielle Morbidität nimmt der Tumorpatient für einen möglicherweise nur marginalen Überlebensvorteil auf sich?
- Hat er selbst einen realen, fühlbaren Nutzen von der Therapie?

In den letzten 10 bis 15 Jahren wurden neue zytostatische Substanzen entwickelt, die sich neben einer Verbesserung der

<sup>1</sup> Fachklinik für hämatologisch / onkologische Rehabilitation „Sonneneck“, Osterstraße 2, 25938 Wyk auf Föhr

<sup>2</sup> Zentrum Innere Medizin - Abt. Hämatologie / Onkologie (Leiter: Prof. Dr. med. L. Trümper), Georg-August-Universität Göttingen, Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen

<sup>3</sup> Medizinische Klinik III am Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität, Marchioninstraße 15, 81377 München

Tumorwirksamkeit vor allen Dingen durch eine bessere Verträglichkeit auszeichnen. Gleichzeitig wurde durch Optimierung der Begleitmedikation, der supportiven Maßnahmen und der Applikationsweisen die therapieassoziierte Morbidität auf ein akzeptables Maß gesenkt. Dadurch konnte die palliative Behandlungssituation der Tumorpatienten drastisch verbessert werden. Therapeutische Resignation in dieser Situation ist nicht mehr gerechtfertigt. Selbst in fortgeschrittenen Tumorstadien mit lokalen Komplikationen und/oder Fernmetastasierung ist jetzt eine kausale Therapie mit vertretbaren Nebenwirkungen möglich.

Die Chemotherapie hat neben der „best supportive care“ (also der besten supportiven resp. palliativmedizinischen Behandlung) in der Symptomkontrolle bei Tumorerkrankungen - insbesondere bei der Schmerzpalliation - einen festen Platz eingenommen.

#### Lebensqualität unter Chemotherapie

Die noch in den 70er und 80er Jahren vorherrschende schlechte Verträglichkeit der zytostatischen Therapien warf die Frage auf, ob der „Preis“, der für wenige Monate Lebensverlängerung zu zahlen sei, nicht zu hoch sei. So avancierte seit Ende der 80er Jahre die Erfassung der Lebensqualität der Patienten unter Chemotherapie zu einem festen Bestandteil der Studienprotokolle in der onkologischen Forschung.

Erstmals wurde mit Hilfe von Fragebögen (QLQ-C30, LASA, HRQL etc.) die chemotherapie-bedingte Beeinflussung von

tumorassoziierten Symptomen regelmäßig erfaßt [1,15,17,19,20]. Die Identifikation dafür geeigneter Zielkriterien und Verfahren hat viel Zeit und Diskussion in Anspruch genommen und ist bis heute nicht abgeschlossen.

#### Analgetischer Effekt von Chemotherapie

Der analgetische Effekt von Chemotherapie war lange Zeit kaum untersucht [12]. Zwar weist Kurman schon 1993 in einer Übersichtsarbeit auf den dramatischen Einfluß hin, den die Rückbildung der Tumormasse unter zytostatischer Therapie auf die Analgesie hat [11]; systematische klinische Untersuchungen dazu gibt es jedoch erst in den letzten Jahren.

Tumorschmerz ist stets ein multifaktorielles Geschehen, das seinen Ursprung in der Beeinträchtigung gesunden Gewebes durch den Tumor selbst hat, sei es durch direkte Irritation nozizeptiver Strukturen aufgrund von Tumorzellinvasion oder indirekt durch Tumor-Randödem, durch entzündliche Reaktionen u.ä. oder auch durch gewebsumorale Aktivitäten von Seiten des Tumors.

Die dem Tumorschmerz zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen sind nach wie vor nur unzureichend aufgeklärt. Darüber, wie zytostatische Substanzen das Schmerzgeschehen beeinflussen, ist noch weniger bekannt. Mittlerweile zeigen einige Untersuchungen, daß selbst bei fehlender Tumorregredienz unter Chemotherapie ein analgetischer Effekt erreichbar ist [5,18].

Das metastasierte Pankreaskarzinom z.B. stellte lange Zeit eines der düstersten Kapitel in der onkologischen Therapie dar. Bei Diagnosestellung befinden sich mehr als 80 Prozent der Patienten bereits im nicht operablen, fortgeschrittenen Tumorstadium. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt für die Gesamtheit der Patienten < 1 Prozent. Die Beeinflussbarkeit durch Chemo- oder Strahlentherapie ist gering. Fast alle Patienten entwickeln bei fortschreitender Erkrankung zunehmend starke Tumor-

schmerzen, Gewichtsverlust, Erbrechen, Übelkeit und Abgeschlagenheit. Zusätzlich ist die Behandlung der tumorbedingten Schmerzen beim Pankreaskarzinom auch bei konsequentem Einsatz hochwirksamer Opiode nach WHO-Standard, ggf. unter Zuhilfenahme interventioneller neurodestruktiver Verfahren (wie Ganglion-Blockaden etc.) oftmals frustan.

Um so bedeutsamer sind die Erfolge, die mit einer neuen tumorspezifischen, zytostatischen Therapie erzielt werden konnten. Gemcitabine, ein neues Nucleosid-Analogon, konnte in einer Phase-II-Studie neben etwas verbesserten Ansprechraten (partielle Remission 11 Prozent vs. 4,8 Prozent bei 5-Fluorouracil) vor allen Dingen einen deutlichen Rückgang der tumorbedingten Symptome bewirken und zwar sowohl bei Patienten, die ein Tumoransprechen zeigten (Responder) als auch bei Patienten mit „stable disease“ [5].

Diese Resultate führten 1994 zur Zulassung dieses Medikaments durch die US Food and Drug Administration (FDA). Damit wurde erstmalig ein Zytostatikum für die onkologische Therapie zugelassen, das zunächst nicht mit signifikant besseren Remissionsraten oder Überlebenszeiten aufwarten konnte. Die Zulassung erfolgte aufgrund des nachgewiesenen „clinical benefit“, mit Verminderung von Schmerzen, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme etc. Hier erkannte zum ersten Mal eine Zulassungsbehörde die zentrale Bedeutung der Symptomkontrolle in der palliativen Behandlungssituation von Tumorpatienten an.

Mittlerweile konnte in Folgestudien zwar auch eine signifikante Verbesserung des Überlebens unter Therapie mit Gemcitabine gezeigt werden [2], aber der symptomorientierte Ansatz war ein entscheidender Schritt hin zu einer patientenzentrierten Therapie, die die Lebensqualitätssteigerung zum gleichwertigen Therapieziel in der palliativen Behandlungssituation erhob.

„Clinical Benefit“

Die Prävalenz von chronischen Schmerzen beträgt bei Patienten mit soliden Tumoren 30 bis 50 Prozent, in fortgeschrittenen Stadien sogar 70 bis 90 Prozent.

Mittlerweile gibt es zahlreiche Studien, die eine Besserung von tumorbedingten Symptomen unter Chemotherapie belegen. Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht von Studien, die neben anderen Merkmalen die Tumorschmerzreduktion durch die eingesetzten zytostatischen Therapien evaluiert haben.

nicht anders zu beherrschender Zunahme der Tumorschmerzen mit einer Chemotherapie zu beginnen, wahrscheinlich für viele Behandlungssituationen revidiert werden muß [3,22].

Durch rechtzeitigen Beginn der palliativen Chemotherapie kann möglicherweise sogar ein prophylaktischer analgetischer Effekt erzielt werden. Um das zu prüfen, sind besonders sorgfältig konzipierte, prospektiv randomisierte Studien erforderlich.

festgestellt, daß im Vergleich zur rein supportiven Therapie eine Cisplatin-haltige Chemotherapie bei nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom für die Patienten nicht nur einen Überlebensvorteil, sondern auch eine Reduktion von Tumorschmerzen und anderen Symptomen bewirkt [16].

Die kanadische Arbeitsgruppe von Osoba und Mitarbeitern [18] hat zur weiteren Klärung der o.g. Frage eine prospektiv randomisierte Studie bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom durchgeführt.

Dabei wurde die Beeinflussung der Lebensqualität unter Kombinationstherapie mit Mitoxantron und Prednisolon versus einer Monotherapie mit Prednisolon allein verglichen. Mitoxantron wurde in einer Dosis von 12 mg/m<sup>2</sup> KOF iv. alle drei Wochen und in beiden Therapiearmen Prednisolon mit 5 mg 2 x täglich oral verabreicht.

Wichtigstes Merkmal war der Einfluß der Therapie auf Tumorschmerz, subjektive Schmerzreduktion und Rückgang des Analgetikaverbrauchs ohne Schmerzzunahme. Es wurden verschiedene Instrumente zur Erfassung dieser Merkmale eingesetzt: das Prostate Cancer

Specific Quality-of-Life Instrument (PROQOLI), der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality-of-Life-Questionnaire C30 (QLQ-C30) und das Quality of Life Module-Prostate 14 (QOLM-P14) [15,17,19,20].

Für die Schmerzpalliation zeigte sich genauso wie für die anderen tumorbedingten Symptome nach 6 Wochen und nach 12 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil für die Kombinationstherapie mit Zytostatikum plus Kortison mit insgesamt zunehmender Tendenz. Besonders

Autor	Patientenzahl (n)	Tumorentität	Zytostatikum	Schmerzreduktion* (in % der Patienten)
Goedhals (1995) [8]	49	Cervix Ca	Gemcitabine	79 %
Burris (1997) [2]	126	Pankreas	Gemcitabine	23,8 % (5-FU 4,8 %)
Thatcher (1997) [22]	361	NSCLC	Gemcitabine	31 % (37 %**)
Fields-Jones (1999) [7]	94	Met Prostata	Vinorelbin	39 %
Cascinu (1999) [4]	54	Pankreas	Gem/5-FU	51 %
Hidalgo (1999) [10]	26	Pankreas	Gem/5-FU	45 %
Cullen (1999) [6]	797	NSCLC	Mito/Ifo/Cis	77 %
Stephens (1999) [19]	300	NSCLC	2D/4D***	90 %
McLachlan (2000) [14]	35	Met Mamma	Divers	34 %

Studienübersicht zum „Clinical benefit“ unter zytostatischer Therapie

Legende:

- \* subjektive Schmerzskala und Analgetikaverbrauch, Verbesserung ≥ 4 Wochen anhaltend
- \*\* alle Patienten (Patienten mit mittelschweren und schweren Tumorschmerzen)
- \*\*\* 2fach-Kombinations-Chemotherapie / 4fach-Kombinations-Chemotherapie

Abkürzungen:

- NSCLC Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
- Met metastasiert
- Gem Gemcitabine
- 5-FU 5-Fluorouracil
- Mito Mitomycin
- Ifo Ifosfamid
- Cis Cisplatin

Zur Frage des richtigen Einsatzzeitpunktes und zur optimalen Dauer der symptomorientierten Chemotherapie gibt es ebenfalls aktuelle Untersuchungen. Bereits die Übersicht von Tannock 1990 [21] zeigt für Therapien nach Standarddosis einen eindeutigen Vorteil für die Lebensqualitätsverbesserung im Vergleich zu dosisreduzierten Therapieregimen. Ebenso ist eine kontinuierliche zytostatische Therapie einer intermittierenden Therapie bezüglich der Symptomkontrolle überlegen [21]. Das bedeutet für die Praxis, daß die frühere Strategie, erst möglichst spät und nur bei

„Best Supportive Care“ - bringt die Chemotherapie einen zusätzlichen Nutzen?

Frühere Untersuchungen zeigten keinen eindeutigen Vorteil für die zytostatische Therapie im Vergleich zur besten supportiven Therapie (Literaturübersicht [23]). Die meisten der in diesen Studien eingesetzten Zytostatika gelten heutzutage jedoch als ineffektiv. Auch spätere Studien zeigten nur einen moderaten Effekt für die ergänzende Chemotherapie. Aber bereits 1995 wurde in der Meta-Analyse von elf Studien mit insgesamt 1 190 Patienten

eindrucksvoll waren die Unterschiede in der Persistenz der Symptomverbesserung: nach alleiniger Kortisontherapie war eine Schmerzreduktion mit Verbesserung der Mobilisation der Patienten im Mittel nur für 6,9 Wochen zu verzeichnen; demgegenüber fand sich in der Patientengruppe unter Kombinationstherapie mit Mitoxantron ein durchschnittlich 19,1 Wochen anhaltender Effekt ( $p < .004$ ) [18].

Aufgrund dieser Ergebnisse ist Mitoxantron nach Gemcitabine das zweite zytostatische Präparat, das allein wegen seines Nutzens für die Tumorsymptomkontrolle für diese Indikation zugelassen wurde.

In den letzten Jahren sind zahlreiche weitere zytostatisch wirksame Substanzen für verschiedene Tumorentitäten entwickelt worden, die sich - bei gleicher oder geringfügig besserer Wirksamkeit - hauptsächlich durch eine bessere Verträglichkeit auszeichnen.

Vindesin, Vinorelbin, Carboplatin, Idarubicin, Topotecan, Oxaliplatin, Bendamustin, Zcda u.a.m. - diese Auflistung ließe sich fortsetzen. Für einige dieser Substanzen ist der Stellenwert in der palliativen Schmerztherapie bei Tumorpatienten bereits belegt, für andere muß er erst noch untersucht werden.

#### Grenzen der Tumorschmerztherapie durch Chemotherapie

Die Beeinflussbarkeit von Tumorschmerzen durch die zytostatische Therapie hat leider auch ihre Grenzen. So ist z.B. beim lokalen Rezidiv eines Rektumkarzinoms bei Z.n. Radiatio die Effektivität der Chemotherapie im vorbestrahlten Bereich durch die

Obliteration der Gefäße deutlich eingeschränkt. Das betrifft nicht nur die mangelnde Tumorregression sondern auch die ausbleibende Schmerz palliation.

Ein weiteres ernstes Problem stellt die Resistenzentwicklung dar. Es gibt nicht nur primär chemotherapieresistente Tumore. Ein limitierender Faktor in der chronisch palliativen Behandlungssituation ist vor allem die Entwicklung sekundärer Resistenz unter Chemotherapie, die durch wiederholte Zytostatika-Exposition der Tumorzellen über einen längeren Zeitraum entsteht.

Mittlerweile stehen zwar für die meisten Tumorentitäten zahlreiche Zytostatika mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zur Verfügung, so daß die Resistenzentwicklung gegen eine Substanzklasse zunächst durch Umstellung auf eine andere Klasse abgefangen werden kann. Im Laufe der Tumorerkrankung kann sich jedoch eine zunehmende Kreuzresistenz entwickeln, die letztlich zur therapieresistenten Erkrankung führt. Einige der zugrundeliegenden Resistenzmechanismen sind mittlerweile erforscht: es handelt sich dabei u.a. um Membranpumpen, mit denen die zytostatischen Substanzen aus der Zelle herausgeschleust werden oder um Bindungsproteine, die die zytotoxischen Agenzien binden und somit unwirksam machen. Durch die regelmäßige Exposition mit zytostatischen Substanzen werden diese Mechanismen in der Tumorzelle hochreguliert, so daß sie schließlich resistent wird. Eine therapeutische Beeinflussung dieser Resistenzmechanismen ist bisher nicht in ausreichendem Maße gelungen.

Zytostatika mit potentiell neurotoxischem Nebenwirkungsprofil eignen sich deutlich schlechter zum Einsatz in der Schmerz palliation von Tumorerkrankungen. Dies trifft neben den Vinca-Alkaloiden der ersten Generation besonders für Cisplatin und die Taxane zu. Letztere zeigen zwar gute Ergebnisse in Bezug auf das Ansprechen des Tumors und darüber zunächst

auch bezüglich der Schmerzreduktion; bei längerfristigem Einsatz wird dieser Effekt jedoch u.U. durch die Induktion von Dysästhesien mit Hyperästhesien, Parästhesien, Krämpfen und Dysregulationen im autonomen Nervensystem mit Entwicklung einer therapeutisch schwer beeinflussbaren toxischen Polyneuropathie ins Gegenteil verkehrt [9].

#### Ausblick

Angesichts der zwar signifikanten, aber deutlich hinter den ursprünglichen Erwartungen zurückbleibenden Überlebensvorteile in der Tumortherapie ist die Verbesserung der Lebensqualität von Tumorpatienten zum zentralen Behandlungsschwerpunkt geworden.

Als tumorspezifische Intervention leistet die zytostatische Therapie in zunehmendem Maße einen wichtigen Beitrag zur Tumorschmerzkontrolle in der palliativen Behandlungssituation.

Die Verlagerung fast aller onkologischen Therapien in den ambulanten Bereich durch Aufbau von Tageskliniken, Einsatz von implantierbaren zentralvenösen Kathetersystemen und tragbaren Infusionspumpen hat eine patientengerechte Ausweitung der palliativen Krebsbehandlung möglich gemacht. Neben den strukturellen Veränderungen mit Etablierung eines ambulanten Versorgungsnetzes und verbesserten supportiven Therapien war dabei die Entwicklung von Zytostatika mit akzeptablen Nebenwirkungsprofilen der entscheidende Schritt.

Um diese neuen Entwicklungen zum Nutzen der Patienten zur vollen Wirkung zu bringen, ist eine enge Zusammenarbeit zwischen allen beteiligten Disziplinen gefordert. Dabei sollte für jeden Patienten und für die gesamte Therapiedauer von der Diagnosestellung bis zur terminalen Behandlungsphase ein therapeutisches Gesamtkonzept erarbeitet werden, in dem

jede erfolgversprechende Therapiemodalität zum bestmöglichen Ergebnis für den Patienten eingesetzt wird: tumorspezifische Verfahren (Chirurgie, Strahlentherapie und systemische Therapien mit Zytostatika, monoklonalen Antikörpern etc.) genauso wie tumorunspezifische Verfahren (effektive medikamentöse Schmerztherapie und andere supportive Maßnahmen, physikalische Maßnahmen, interventionelle invasive schmerztherapeutische Verfahren, psychosoziale Betreuung, usw.). Die gegenseitige, vermutlich synergistische Beeinflussung der beiden Therapieansätze ist derzeit noch gar nicht voll erfaßt [13].

Der vom Patienten oftmals als „Bruch“ erlebte und daher sehr belastende Übergang von tumorspezifischer zu tumorunspezifischer Behandlung kann durch die konsequente Zusammenarbeit aller beteiligten therapeutischen Disziplinen vielleicht nicht gänzlich vermieden aber zumindest gemildert werden.

Literatur

- 1 Anderson JS, Burris HA, Casper ES, et al. (1994) Development of a new system for assessing clinical benefit for patients with advanced pancreatic cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 13: (abstr 1600)
- 2 Burris HA III, Moore MJ, Andersen J et al. (1997) Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 15:2403-2413
- 3 Cascinu S, Graziano F, Catalano G (1999) Chemotherapy for advanced pancreatic cancer: it may no longer be ignored. Ann Oncol 10:105-109
- 4 Cascinu S, Silva RR, Barni S et al. (1999) A combination of gemcitabine and 5-fluorouracil in advanced pancreatic cancer, a report from the Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer (GISCAD). Br J Cancer 80:1090-1098
- 5 Casper ES, Green MR, Kelsen DP, et al. (1994) Phase II trial of gemcitabine (2',2'-difluorodeoxycytidine) in patients with adenocarcinoma of the pancreas. Invest New Drugs 12: 29-34
- 6 Cullen MH, Billingham LJ, Woodroffe CM et al. (1999) Mitomycin, ifosfamid, and Cisplatin in unresectable non-small-cell lung cancer: effects on survival and quality of life. J Clin Oncol 17:3188-3194
- 7 Fields-Jones S et al. (1999) Improvements in clinical benefit with vinorelbine in the treatment of hormone-refractory prostate cancer: a phase II trial. Ann Oncol 10:1307-1310
- 8 Goedhals L, Bezwoda WR (1995) A phase II study of gemcitabine in advanced cervix carcinoma. Eur J Cancer 31 (Suppl 5):1180
- 9 Hakamies-Blomqvist L, Luoma M, Sjostrom J et al. (2000) Quality of life in patients with metastatic breast cancer receiving either docetaxel or sequential methotrexate and 5-fluorouracil. A multicentre randomised phase III trial by the scandinavian breast group. Eur J Cancer 36:1411-1417
- 10 Hidalgo M, Castellano D, Paz-Ares L et al. (1999) Phase I-II study of gemcitabine and Fluorouracil as a continuous infusion in patients with pancreatic cancer. J Clin Oncol 17:585-592
- 11 Kurmann MR (1993) Systemic therapy (chemotherapy) in the palliative treatment of cancer pain. In: Patt RB (ed) Cancer Pain. Philadelphia, Pa, JB Lippincott Co, p. 235-249
- 12 Lesage P, Portenoy RK (1999) Trends in Cancer Pain Management. Cancer Control Journal 6:136-145
- 13 Levy MH (1991) Effective integration of pain management into comprehensive cancer care. Postgrad Med J 67 (Suppl 2):35-43.
- 14 McLachlan SA et al. (1999) Third line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: an evaluation of quality of life and cost. Breast Cancer Res Treat 54:213-223
- 15 Michael M, Tannock IF (1998) Measuring health-related quality of life in clinical trials that evaluate the role of chemotherapy in cancer treatment. Cmaj 158:1727-1734
- 16 Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group (1995) Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Br Med J 311:899-909
- 17 Osoba D, Rodrigues G, Myles J et al. (1998) Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol 16:139-144
- 18 Osoba D, Tannock IF, Erns DS, Neville AJ (1999) Health-related quality of life in men with metastatic prostate cancer treated with prednisone alone or mitoxantrone and prednisone. J Clin Oncol 17:1654-1663
- 19 Stephens RJ et al. (1999) Defining and analysing symptom palliation in cancer clinical trials: a deceptively difficult exercise. Br J Cancer 79:538-544
- 20 Stockler MR, Osoba D, Goodwin P et al. (1998) Responsiveness to change in health-related quality of life in a randomized clinical trial: a comparison of the Prostate Cancer Specific Quality of Life Instrument (PROSQOLI) with analogous scales from the EORTC QLQ-C30 and a trial specific module. European Organization for Research and Treatment of Cancer. J Clin Epidemiol 31:13-46
- 21 Tannock IF (1990) Management of breast and prostate cancer: how does quality of life enter the equation? Oncology (Huntington) 4:149-156
- 22 Thatcher N, Girling DJ, Hopwood P et al. (2000) Improving survival without reducing quality of life in small-cell lung cancer patients by increasing the dose-intensity of chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor support: results of a British Medical Research Council Multicenter Randomized Trial. J Clin Oncol 18:395-404
- 23 Thatcher N, Hopwood P, Anderson H (1997) Improving quality of life in patients with non-small-cell lung cancer: research experience with gemcitabine. Eur J Cancer 33 (Suppl 1):8-13

Korrespondenz:

Dr. med. Cornelia C. Kaufmann  
 Fachklinik für onkologische Rehabilitation  
 „Sonneneck“  
 Osterstraße 2  
 25938 Wyk auf Föhr