

Abb. 1. Die Dreistufenleiter zur Schmerztherapie (WHO)

Schwache oder starke Opiate?

Der durch Krebs verursachte Schmerz tritt vielseitig in Erscheinung und wird von jedem Patienten anders erlebt. Nicht nur die individuelle Persönlichkeit des Kranken läßt Schmerz und Angst verschiedenartig erleiden, auch die zentralnervöse Verarbeitung unterschiedlicher „Schmerzqualitäten“ nach superfizieller oder protopathischer Ursache erfordert eine differenzierte Be-

handlung. Die quantitative und qualitative Messung von Schmerz stellt an Psychologen und Neurophysiologen fast unlösbare Fragen. Schmerzen sind das Resultat ansteigender neuronaler Aktivitäten, die als evozierte Potentiale meßbar sind, erklärte *B. Bromm*, Hamburg. Die zentralnervöse Verarbeitung läßt Schmerz „bewußt“ und „chronisch“ erleben. Im Stufenmodell der WHO (Abb. 1) genügen nichtsteroidale, antiphlogistische Substanzen, wie

EDITORIAL

Weniger aus Unwissenheit als verunsichert durch ein strenges Reglement in der Verordnung von Betäubungsmitteln behandeln die Hausärzte viele Patienten mit tumorinduzierten Schmerzen unzulänglich. Nur 16% aller niedergelassenen deutschen Ärzte verordnen Opiate. Gerade der Schmerz repräsentiert für den Krebspatienten die eigentliche lebensbedrohliche Situation. Jeder 2. Tumorpatient, so der amerikanische Schmerzforscher John J. Bonica, leidet im Verlauf seiner Krankheit unter Schmerzen. Bei 20-50% der Betroffenen führen Schmerzen erst zur Diagnose des Tumors. Entscheidendes Element der Schmerztherapie ist die Gabe von Medikamenten *bevor* Schmerzen auftreten. Neben der Wahl der analgetischen Substanz hinsichtlich Wirkungsintensität und -dauer, Nebenwirkungsprofil und Pharmakokinetik diskutierte ein Forum auf dem Weltkrebskongreß 1990 in Hamburg über Möglichkeiten supportiver Therapie, wie sie das Stufenschema zur Schmerzbehandlung Krebskranker vorsieht. Frühzeitig müssen chirurgische, anästhesiologische und radiologische Verfahren zum Einsatz kommen, um die Narkotikadosis gering zu halten. Diese muß jedoch optimal gewählt werden, um anhaltende Schmerzreduktion zu erzielen. Am Rande des Forums plädierte der kanadische Schmerzexperte E. Bruera für den Einsatz der „Continuous-Subcutaneous-Infusion-Method“ (CSCI) mit Hydromorphon-HCl, die dem Patienten Schmerzfremheit und ein selbständiges Leben in seiner Familie bei erhaltener Lebensqualität ermögliche.

IMPRESSUM

Redaktion: Dr. U. K. Lindner, Brigachtal



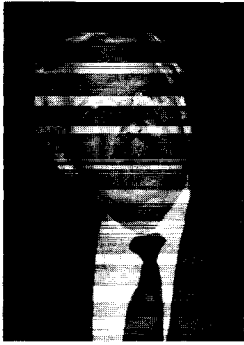
Springer-Verlag GmbH & Co. KG
Wissenschaftliche Kommunikation
Fachredaktion Medizin:
Sabine Koch, Werner Rößling
Tiergartenstraße 17
W-6900 Heidelberg

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1990

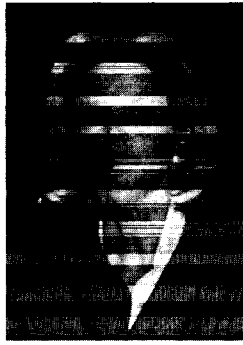
Management of Cancer Pain

Veranstaltung im Rahmen des
15. Internationalen Krebskongresses
Hamburg, 19. August 1990

Beilage zu Der Schmerz
Band 4, Heft 4, Dezember 1990



B. Bromm, Hamburg



K. M. Foley, New York



G. Gourlay, Melbourne



E. Bruera, Toronto



J. Jage, Berlin

z.B. Aspirin, den therapeutischen Anforderungen meist nicht mehr. Der Einsatz stark wirksamer Opiate der dritten Stufe wird durch administrative Reglementierungen so erschwert, daß sich in Europa gegenwärtig das Augenmerk auf die schwachen Opiate, Substanzen der zweiten Stufe, richtet. Als Hauptvertreter dieser Substanzen gelten die Kodeinderivate Tramadol und Tilidin. Während Tramadol nur eine geringe Affinität zu den zentralen Opioidrezeptoren aufweist, ist Tilidin metabolisch stark opioidähnlich wirksam. Im neurophysiologischen Schmerzmodell mit appliziertem Schmerzreiz und Messung der evozierten Potentiale der zentralen Antwort bei simultaner Bestimmung der aktiven Metaboliten konnte Bromm die hochwirksame Analgesie starker Opiate in geringer Dosierung nachweisen, ohne daß durch den adjuvanten Zusatz von Naloxon ein Effizienzverlust eingetreten wäre. Über die subjektive Beurteilung des Schmerzerlebens hinaus läßt sich durch Messung evozierter serieller Potentiale im EEG die Beeinflussung pathologischer nozizeptioneller Erregung objektivieren.

Morphin-6-Glucuronid: effektiver als Morphin

Vor allem in Nord- und Südamerika wird Morphin als der zentrale Vertreter stark wirksamer Opiate eingesetzt. Als das beste Analgetikum zur Schmerz-

bekämpfung chronisch Krebskranker bezeichnete *K.M. Foley*, New York, das Morphin-6-Glucuronid (M-6-gl), einen pharmakologisch aktiven Morphinmetaboliten. M-6-gl wirkt bei subkutaner Injektion äquipotent wie Morphin, ist aber oral gegeben rund 800fach wirksamer. Während orales Morphin über rund 6 h wirkt, ist M-6-gl mehr als 12 h bei über rund 20 h anhaltend stabilem Plasmaspiegel analgetisch effektiv. Bei chronischer Therapie fanden sich unter intravenöser und peroraler Gabe deutlich geringere Konzentrationen von M-6-gl im Liquor sowie im Plasma ($0,07 \pm 0,05$ nmol/l für M-6-gl und $0,61 \pm 0,24$ nmol/l für Morphin).

Da unter Morphintherapie sowohl die Plasmaspiegel als auch das Ausmaß der individuellen Schmerzregression weit divergieren, untersuchte *G. Gourlay*, Melbourne, den Effekt von Methadon als Mittel der dritten Stufe (s. Abb. 1). Vorteilhaft sei die lange Halbwertszeit der Substanz, die meist nur eine oder zwei Dosisgaben erforderte. Dies trage allerdings auch dazu bei, daß eine Dosisanpassung nur sehr langsam erfolgen könne. Die Methadonkonzentrationen im Plasma korrelieren mit der renalen Clearance, über deren Berechnung sich die individuelle optimale Dosis ermitteln läßt. Patienten, die gleichzeitig Barbiturate oder Phenytoin erhielten, sollten nicht mit Methadon behandelt werden.

Grundsätzliche Bedeutung Supportiver Therapie

Schmerzen lassen sich subjektiv und objektiv beurteilen, aber das subjektive Urteil des Patienten sei wichtiger, meinte *E. Bruera*, Toronto, und wies auf Erbrechen, Übelkeit und Schwindel als Hauptkriterien für die Verträglichkeit einer analgetischen Therapie hin. Da diese Nebenwirkungen bei hochdosierter Schmerztherapie häufig auftreten, müssen supportive Therapien eingesetzt werden, um die Nebenwirkungsrate und die Toxizität der Analgetika zu senken. Für die Beseitigung chronischer Nausea nannte Bruera neben Phenothiazinen, Antihistaminika, Haloperidol, Metoclopramid und Domperidon antiserotonergische Substanzen. Mit Methylphenidat sei bei 88% von 50 Patienten im Zeitraum 1984 bis 1987 eine Verbesserung des subjektiven Befindens eingetreten. Grundsätzlich, so Bruera, erfordere die Schmerztherapie des Krebskranken eine individuelle medikamentöse Kombinationsbehandlung.

Vorteile der spinalen Analgesie

Mit den Vorteilen der spinalen Analgesie setzte sich *J. Jage*, Berlin, auseinander. Die hochdosierte systemische Opiattherapie sei von zahlreichen Nebenwirkungen begleitet, die eine gezielte Substanzapplikation erforderlich

made, um selektiv und stärker analgetisch zu wirken, die Dosis zu senken und die Begleiterscheinungen zu mildern (Indikationen für die Spinalanalgesie s. Tabelle 1). Viszerale Schmerzen könnten durch spinale Injektion wenig beeinflusst werden. Kontraindikationen für diese Methode gäbe es außer bei einer erhöhten Blutungsneigung nicht. Wasserlösliche Morphinderivate (z.B. Fentanyl ist 1000 mal löslicher als Morphin) könnten mehrere Wochen lang epidural oder intrathekal injiziert werden. Als typische Nebenwirkung werde in 40% ein Harnverhalt beobachtet. Toleranzentwicklungen könnten durch Kombination mit Methadon oder Morphin-6-Glucuronid verhindert werden.

Tabelle 1. Indikationen für spinal applizierte Opiate

- anhaltende Schmerzen im Thorax, Abdomen, Beckenbereich oder in den unteren Extremitäten bei unzureichender oraler Opiatwirkung
- Opiatnebenwirkungen
- Boluswirkung
- hohe Tablettenzahl oraler Opiate
- erwünschte Dosisreduktion
- Versuch, psychisch oder physisch ungünstige Aktivitäten zu reduzieren

Operative Schmerztherapie

Morphin bzw. dessen Derivate müßten epidural gegeben werden, wenn ein anhaltender somatischer oder sich steigender viszeraler Schmerz bestünde, meinte *B.A. Meyerson*, Stockholm. Bei viszeralem Schmerzen könne es zu intermittierendem Subileus kommen. Auch kutane Schmerzen bei Ulzerationen oder Fistelbildungen oder intermittierende neurogene Schmerzen sollten die epidurale Applikation veranlassen. Bei Neoplasmen im Gesichtsbereich mit Befall des N. trigeminus, z.B. beim Maxillarkarzinom, sei die Blockade des Ganglion

Gasseri, die Mesenzephalotomie oder die zerebroventrikuläre Opiatgabe indiziert. Eine brachiale Plexopathie oder neoplastische Invasionen in den lumbosakralen Plexus erforderten die Kordotomie oder die Myelotomie bei perinealen Schmerzen z.B. infolge des Rektumkarzinoms. Die Langzeitstrategie der krebsinduzierten Schmerzbehandlung müße frühzeitig nicht-pharmakologische Möglichkeiten mit einbeziehen. Die Schmerzbehandlung durch den Anästhesisten oder Chirurgen sollte nicht als die Ultima ratio angesehen werden. Meyerson wies auf die Fehleinschätzung hin, eine Opiatresistenz als Opiatoleranz mißzuverstehen. Äußerungen des Patienten wie „der Schmerz ist da, aber er hat meinen Körper verlassen (... is outside of my body)“, seien typische Hinweise auf die insuffiziente Opiatwirkung.

Hydromorphan HCl in der Schmerzbehandlung

Das Morphinderivat Hydromorphan-HCL (Dilaudid) wirkt wie Morphin dosisabhängig, weist aber weniger gastrointestinale Nebenerscheinungen und Schwindel auf. Schon 1932 wurde es in den USA an der Mayo-Klinik eingeführt, als Alvarez eine geringere euphorische Stimulierung und atemdepressorische Aktivität in äquivalenten Dosierungen aufzeigen konnte. 1 mg Dilaudid entspricht der Wirkung von 10 mg Morphin. Für die völlige Schmerzreduktion, sowohl hinsichtlich der Schmerzintensität als auch der Wirkungsdauer, erweist sich Dilaudid rund 7,7 mal effektiver als Morphin. In angemessener Dosierung lassen sich durch Dilaudid stärkste Schmerzen unterdrücken, allerdings sind durch unerwünschte Wirkungen wie Übelkeit, Brechreiz und Schwindel therapeutische Grenzen gesetzt. Bei sensitiven Patienten können Gemütsalterationen und Zeichen verstärkter parasympathischer Aktivität auftreten mit biliärem Druckanstieg, vorübergehen-

der Hyperglykämie, Anstieg des zerebrospinalen Liquordrucks und Miosis. Je nach Schmerzcharakter ist die Analgesie 3- bis 15mal wirksamer als unter Morphin. Bei superfiziellen Schmerzen sind 3 mg Dilaudid äquivalent wie 30 mg Morphin, bei protopathischem Schmerz entsprechen 3 mg Dilaudid nur 8 mg Morphin. Im Gegensatz zum antidiuretischen Effekt des Morphin wirkt Dilaudid als mildes Diuretikum. Orthostatische Dysregulationen durch Senkung des peripheren Widerstandes werden nicht beobachtet. Als effektivste Dosis zur Reduktion starker postoperativer Schmerzen wurden 300 µg/h intravenös ermittelt.

Die konventionelle pharmakologische Behandlung krebsinduzierter Schmerzen erzielt häufig eine nur unbefriedigende Analgesie. Vor allem durch zurückhaltende Opiatdosierung werden keine ausreichenden Plasmaspiegel und anhaltende Schmerzunterdrückung erzielt. Durch regelmäßige, kontinuierliche oder intermittierende Infusion des Analgetikums läßt sich die Therapie effektiver und sicherer durchführen. Um zwischen den kritischen Schwellen der Überdosierung mit Auftreten der Opiatnebenwirkungen zum einen und der Unterdosierung mit Durchbruch von Schmerzen zum anderen im sicheren therapeutischen Bereich zu liegen, zeigte sich die „Continuous Subcutaneous Infusion“, (CSCI), der Injektionsbehandlung oder oralen Behandlung überlegen (Abb. 2).

Nebenwirkungen der oralen Opiattherapie, unbefriedigende Schmerzkontrolle, Schluckstörungen und gastrointestinale Obstruktionen sind Indikationen für CSCI, die die Lebensqualität und Eigenständigkeit des Patienten herausragend bessert. Der Patient kann schneller aus stationärer Behandlung entlassen werden, da durch die kontinuierliche Infusion stabile Opiat-

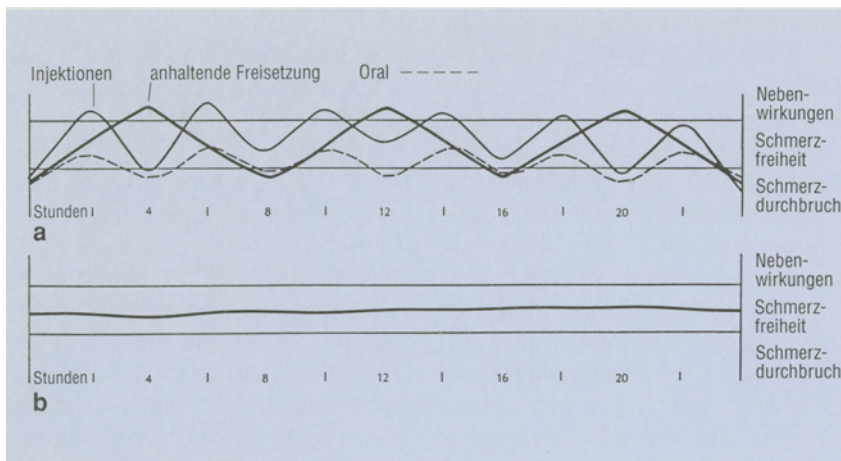


Abb. 2. a Unstabile Narkotikaplasmaspiegel durch intermittierende Dosierung. b Stabile Plasmaspiegel durch CSCI. Schmerzspitzen, -durchbrüche und Nebenwirkungen werden vermieden

spiegel erhalten bleiben oder er bei „On-demand-Analgesie“ selbst über den Zeitpunkt der Injektion entscheiden kann (s. Gespräch mit E. Bruera).

Gespräch mit Dr. E. Bruera, Toronto

Frage: Welche Schmerzmittel sollen in der Therapie des Tumorschmerzes bevorzugt eingesetzt werden? Wie soll sie dosiert werden?

Bruera: In der Behandlung des Tumorschmerzes sind drei unterschiedliche Behandlungsstufen zu unterscheiden: Wenn der Patient nicht an starken Schmerzen leidet, wird er nur mit leichten Analgetika, keinen Narkotika, behandelt werden müssen. Ich denke z.B. an die nichtsteroidalen Antirheumatika. Bei stärkeren Schmerzzuständen sollten schwache Narkotika aus der Gruppe der Kodeinverbindungen gegeben werden. Wenn der Patient auf diese Behandlung nicht anspricht oder unter starken Schmerzen leidet, müssen starke Narkotika eingesetzt werden. Gerade in der Schmerztherapie von Tumorkranken kommen Morphin und vor allem Hydromorphon (Dilaudid) zum Einsatz. Gerade Tumorschmerzen

erfordern eine regelmäßige Dauerbehandlung, wobei nicht nur die Schmerzsymptomatik, sondern vor allem der stabile Plasmaspiegel des Analgetikums wichtig ist, um das Auftreten von Schmerzen überhaupt zu verhindern. Die Erfahrung lehrt, daß es besser ist, in den meisten Fällen von Tumorschmerzen Analgetika rund um die Uhr zu geben, als darauf zu warten, bis der Patient unter Schmerzen leidet.

Frage: Welche Bedeutung kommt hierbei der kontinuierlichen subkutanen Injektion (CSCI) von Narkotika zu?

Bruera: Die Bedeutung der CSCI-Technik liegt vor allem in den Fällen, in denen eine regelmäßige Gabe von Medikamenten nicht möglich ist, weil der Patient unter Schluckstörungen oder anhaltendem Erbrechen leidet oder weil er einfach zu viel Medikamente einnehmen müßte, um effektiv schmerzfrei zu werden. Durch CSCI wird der Patient anhaltend über lange Zeitphasen wirklich schmerzfrei. Der Vorteil liegt in der kleinen, tragbaren Injektionspumpe, so daß der Patient nicht an die stationäre Behandlung gebunden ist, sondern zu Hause leben kann. Für die Lebensqualität des Tumorpatienten ist das sicherlich der bedeutendste Vorteil dieser Therapie.

Frage: In Europa werden wesentlich weniger Schmerzmittel und weniger Opiate als in Nordamerika verordnet. Können wir aus Ihren Erfahrungen noch lernen?

Bruera: Aber ganz bestimmt. Überraschenderweise werden die in Nordamerika am häufigsten verordneten Narkotika, vor allem Morphin, Hydromorphon und Methadon, in Europa viel seltener gegeben, obwohl sie überall vorhanden sind. Es gibt auch in fast allen Tumorzentren die Möglichkeit, tragbare Injektionspumpen zur CSCI-Applikation einzusetzen. Die Ergebnisse für die Tumorschmerzbehandlung stimmen mit denen Nordamerikas überein, nur reagieren die europäischen Ärzte im Einsatz mit Opiaten wesentlich zurückhaltender. Ich glaube allerdings, daß in den nächsten 5 Jahren in Nordamerika und Europa keine Unterschiede mehr für die Verordnungshäufigkeit von Narkotika bestehen werden.

Frage: Wie wird das Umfeld des Krebspatienten durch die „On-demand-Analgesie“ beeinflusst?

Bruera: Viele Patienten legen großen Wert darauf, ihre Schmerztherapie selbst zu steuern und Medikamente erst beim Auftreten von Schmerzen zuzuführen. Dank moderner Technik können wir heute dem Patienten kleine Injektionspumpen mitgeben, durch die er sich selbständig und sehr sicher Narkotika applizieren kann. Diese Pumpen sind leicht und sehr klein und werden in einer Tasche getragen. Er kann seinen eigenen Narkotikaplasmaspiegel im Alltag und individuell tolerant steuern. Natürlich können nicht alle Patienten mit dieser Therapieform umgehen. Sie dürfen bspw. nicht unter kognitiven Störungen oder Psychosen leiden.

