Herausforderungen der Therapie thorakaler Schmerzen bei zystischer Fibrose (CF)

A. T. Hoffmann · S. Dillenhöfer · T. Lücke · C. Maier · F. Brinkmann

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland

Zusammenfassung

Hintergrund: Die zystische Fibrose (CF) ist eine multisystemische progrediente Stoffwechselerkrankung mit vorwiegend abdomineller und pulmonaler Beteiligung. Schmerzen sind für Betroffene ein weiteres komplexes und von den Behandlern unterschätztes Problem.

Methoden: Eine Literaturrecherche deutschsprachiger Leitlinien und englischsprachiger Studien zum Thema CF und Schmerzen wurde durchgeführt, zusätzlich die Beobachtungen zur Diagnostik und Therapie eines CF-Patienten mit progredienten thorakalen Schmerzen ausgewertet.

Ergebnisse: Die Recherche ergab, dass zur Diagnostik und Therapie thorakaler Schmerzen bei CF keine deutschsprachigen Leitlinien oder Konsenspapiere existieren. Die europäischen und amerikanischen Erhebungen zeigen aber die große Relevanz des Themas und postulieren einen Zusammenhang von Schmerzintensität mit einer erhöhten Mortalität. Sie enthalten jedoch keine Daten zur Effektivität der Schmerztherapie. Anhand dieser Daten und des Fallberichts eines jungen CF-Patienten mit stärksten Thoraxschmerzen bei pulmonalen Exazerbationen lassen sich die CF-spezifischen Herausforderungen der Schmerztherapie illustrieren. Neben den Schmerzen an sich sind auch Analgetika angesichts der multiplen Organdysfunktionen mit besonderen Risiken wie gastrointestinalen Blutungen, opioidinduzierter Atemdepression oder opioidinduzierter Obstipation verbunden.

Diskussion: Schmerztherapie bei Patienten mit zystischer Fibrose und Multiorganbeteiligung erfordert ein sorgfältiges Monitoring und interdisziplinäres Handeln. Empfehlungen zum Schmerzmanagement sollten in die deutschsprachigen CF-Leitlinien aufgenommen werden.

Schlüsselwörter

Hypoxie · Epiduralkatheter · Opiode · Nebenwirkung · Kinder

Hintergrund

Die zystische Fibrose (CF) ist eine seltene genetische multisystemische Stoffwechselerkrankung. Aufgrund zäher Sekrete kommt es zu progredienten inflammatorischen Veränderungen an Pankreas und Lunge. Vor allem die pulmonalen Exazerbationen sind lebensbegrenzend und gehen oft mit ausgeprägten, mit Progredienz der Erkrankung zunehmenden thorakalen Schmerzen einher. Anhand eines exemplarischen Fallberichts sowie der aktuellen Literatur illustrieren wir die Komplexität der Multiorganerkrankung mit intermit-

tierenden Schmerzexazerbationen gefolgt von Phasen der Schmerzfreiheit. Dies erfordert nicht nur eine individualisierte Schmerztherapie, sondern auch Kenntnis und Beachtung diverser krankheitsspezifischer Risiken.

Multisystemerkrankung zystische Fibrose

Die CF ist die häufigste autosomal-rezessiv vererbte multisystemische Stoffwechselerkrankung in Deutschland (Inzidenz 1:2500–3500; [28]). Mutationen im Cystic-fibrosis-transmembrane-conductance-

C. Maier und F. Brinkmann teilen sich die Letztautorenschaft.

QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Tab. 1 CF-typische Manifestationen und Therapiekomplicationen [23, 26, 28]			
CF-bedingte Organdysfunktionen und Komplikationen (Auszug)	Pathomechanismus	Symptomatische Behandlung	Häufigkeit
Pulmonale Exazerbation, Folgen: obstruktive und restriktive Ventilationsstörung, Bronchialwandverdickungen, Bronchiektasien, Atelektasen, Bullae	Sekretverlegung, Inflammation, gestörte mukoziliäre Clearance, Infektion/Keimbesiedlung mit Problemkeimen (z. B. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> [PsA])	Inhalation mit Antibiotika, hypertoner Kochsalzlösung, Dornase alpha; Atemphysiotherapie, resistogrammgerechte i.v.-Antibiose Ultima Ratio: Lungentransplantation	Kinder ab 10. LJ: 30 % PsA-positiv Erw.: 80 % PsA-positiv
Allerg. bronchopulmonale Aspergillose (ABPA)	Immunologisch-entzündliche Reaktion auf <i>Aspergillus-fumigatus</i> -Antigene, Kombination allerg. Reaktion Typ I und Typ III/IV	Repetitive systemische Steroidpulstherapie	2–15 %
Exokrine Pankreasinsuffizienz mit Maldigestion, Gedeihstörung und Vitaminmangel	Sekretverlegung, Pankreasatrophie/-fibrose	Pankreasenzymsubstitution, Vitaminsubstitution, hochkalorische Ernährung	85 %
Pankreatogener Diabetes mellitus	Pankreasfibrose mit endokriner/exokriner Insuffizienz	Orale Antidiabetika, Insulin	12–30 % der Jugendlichen und Erw.
Hepatopathie/Leberzirrhose mit Gefahr der portalen Hypertension, Ösophagusvarizen etc.	Sekretverlegung Gallengang, Gallensteine, Inflammation	Ursodeoxycholsäure, Varizensklerosierung/-ligaturen, Shuntoperationen, Lebertransplantation	Fokal biliäre Zirrhose: Kinder 20–50 %, Erw. bis zu 72 % Multilobuläre Zirrhose: Kinder < 1 %, Erw. bis zu 24 %
Gastroösophagealer Reflux und Ösophagitis	Relaxation Ösophagussphinkter durch Lungenbeteiligung und Medikamente, Zwerchfellrelaxation durch Husten und Atemphysiotherapie	Protonenpumpeninhibitoren längerfristig	25 %
Mekoniumileus	Obstruktion im term. Ileum durch zähes Mekonium	Chirurg. Entlastung	10–20 % der Neugeborenen
Distales intestinales Obstruktionsyndrom (DIOS)	Obstruktion im terminalen Ileum und proximalen Kolon durch eingedickten Darminhalt	Orale Gabe großer Mengen isosmotischer Polyethylenglykollösungen, ggf. chirurg. Entlastung	15–20 Jahre: 5–7,5 % 20–25 Jahre: bis zu 35 %
Osteopenie/-porose mit Gefahr von Kyphosen und Frakturen	Vitamin-D- und Kalziummangel, Steroidtherapie, Inaktivität	Bisphosphonate, Vitamin-D- und Kalziumsubstitution	–
Arthritiden	Inflammation	NSAR, Steroide	2–8 % ab Jugendalter
Azoospermie/Fertilitätsstörung	Obliteration Ductus deferens	–	> 95 % der Männer
Salzverlustsyndrom	Hoher Salzgehalt im Schweiß, Fieber, Hitze	Orale oder i.v.-Zufuhr der fehlenden Salze	–
Sekundäre Nephropathie	Nephrokalzinose, medikamentöstoxisch, diabetesassoziiert, durch Lungenbeteiligung	Dosisreduktion/Absetzen des toxischen Agens, Optimierung Diabetesbehandlung, Dialyse	Selten
Depression	?	Antidepressiva	Häufig, bei Kindern eher Angststörungen

regulator(CFTR)-Gen führen zu Funktionsstörungen des CFTR-Chloridionenkanals in der Zellmembran diverser exokriner Drüsen mit daraus resultierender Viskositätssteigerung der Sekrete. Dadurch kommt es zur konsekutiven Obstruktion und nachfolgenden Inflammation im Gastrointestinal- und Respirationstrakt (■ Tab. 1), deren Progression die Lebenserwartung auf derzeit ca. 55 Jahre begrenzt. Ab dem Kindesalter können rezidivierende pulmonale Exazerbationen zur Zunahme der pulmonalen Symptomatik (Dyspnoe, Husten, vermehrt zähes, schlecht mobilisierbares Sekret) sowie Müdigkeit und Gewichtsabnahme führen

[23, 28]. Betroffene klagen über eine reduzierte Lebensqualität, sozialen Rückzug, verminderte Belastbarkeit und mit dem Alter zunehmend über Schmerzen [28]. Verursacht werden sie akut durch Pleuritiden, Pankreatitiden sowie das distale intestinale Obstruktionsyndrom (DIOS). Osteoporosebedingte Kyphosen oder Arthritiden können chronische Rücken- und Gelenkschmerzen generieren [23, 28]. Schmerzen sind somit Folge und zugleich Indikatoren der Progression der Erkrankung und verstärken die körperliche und seelische Belastung.

Die Therapie der CF war jahrzehntelang symptomatisch (Atemphysiotherapie,

Inhalationen, Pankreasenzymsubstitution etc.). Seit Kurzem können für bestimmte Mutationen durch CFTR-Modulatoren pulmonale Exazerbationen reduziert und die Lungenfunktion stabilisiert werden [8]. Patienten mit anderen Mutationen können nur symptomatisch behandelt werden.

Methoden

Es wurde eine umfassende Literaturrecherche in der PubMed-Datenbank zu den Begriffen „cystic fibrosis“ AND „pain“ AND „adults“ OR „children“ AND „treatment“ OR „adverse events“ durchgeführt. Darüber hinaus wurden die deutschsprachigen Zys-

Tab. 2 Häufigkeit verschiedener Schmerzarten bei der CF. (Modifiziert nach Trandafir et al. [28])		
Lokalisation	Kinder und Jugendliche [%]	Erwachsene [%]
Abdominelle/viszerale Schmerzen	42–100	19–50
Magenschmerzen	10	10–51
Thoraxschmerzen	10–38	9–72
Rückenschmerzen	6–16	19–70
Kopf- und Nackenschmerzen	13–42	6–64
Gelenkschmerzen	11–19	6–27
Muskuloskeletale Schmerzen	3–19	6–44

tische Fibrose (CF)-Leitlinien (AWMF) nach Empfehlungen zu Schmerztherapie bei CF durchsucht. Und es wurden klinische Beobachtungen der erwünschten und unerwünschten Wirkungen der analgetischen Therapie eines jungen CF-Patienten mit thorakalen Schmerzen ausgewertet.

Ergebnisse

Literaturrecherche zu Schmerzen bei Zystischer Fibrose (CF) und ihrer Behandlung

Die Recherche ergab, dass in Deutschland zur Schmerztherapie bei CF weder Studien noch spezielle Leitlinien existieren. Diverse europäische und amerikanische Erhebungen der letzten zwanzig Jahren zeigen aber, dass Schmerzen ein häufiges und gravierendes Problem für die Betroffenen darstellen und oft inadäquat behandelt werden [23, 28]. Unserer Kenntnis nach gibt es auch international nur ein evidenzbasiertes Konsensuspapier einer Universität zur Behandlung von Schmerzen und Angststörungen bei Erwachsenen mit CF¹ [20]. Es fehlen weltweit prospektive Studien zur Wirksamkeit und zu Gefahren einer Schmerztherapie bei dieser schweren Systemerkrankung.

Schmerzen bei der CF sind durch die erhöhte Inflammation mit vermehrter Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine bedingt [28]. Zudem ist es aber denkbar, dass die Fehlfunktion von CFTR-Chloridkanälen in nozizeptiven Neuronen zu einem verstärkten Schmerzempfinden beitragen könnte [31]. Die Lokalisation der Schmerzen bei der CF variiert interindi-

viduell entsprechend dem Ausmaß der Organaffektion und der Krankheitsdauer (Tab. 2).

Während zunächst Abdominalschmerzen dominieren, treten bei Jugendlichen die Thoraxschmerzen mit zunehmender Häufigkeit von Exazerbationen in den Vordergrund. Zwei Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen dem vermehrten Auftreten von Thoraxschmerzen und einem erhöhten Mortalitätsrisiko [14, 28]. Je schlechter die Lungenfunktion ist, desto häufiger treten starke Schmerzen auf [23, 28]. Ursächlich für Thoraxschmerzen können Myalgien sein, zumeist sind es jedoch viszerale Schmerzen im Rahmen von Exazerbationen durch Pleuritiden und Pneumonien. Diese werden in Einzelfällen verkompliziert durch Pneumothorax oder Rippenfrakturen [14, 23, 28].

Die Schmerzen sind meist intermittierend und in ihrer Frequenz bei Kindern und Erwachsenen vergleichbar, bei Letzteren chronifizieren sie häufiger. Auch unter der meist lebenslang notwendigen symptomatischen Therapie (insbesondere autogene Drainage und Atemphysiotherapie) sowie bei der Diagnostik (z. B. Spirometrie) treten starke Schmerzen auf [23]. Langfristig finden sich Depressionen, Angststörungen, sozialer Rückzug und eine reduzierte Lebensqualität [21, 23, 28].

Häufig beschrieben wird das geringe Problembewusstsein der Behandler für die Schmerzen und umgekehrt auch die selten aktive Thematisierung der Schmerzen durch die Patienten. Viele Patienten behandeln sich mit frei verkäuflichen Analgetika selbst. Neben Paracetamol (59%) nehmen die Patienten nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR; 10%), Acetylsalicylsäure (5%) und Spasmolytika ein [23]. Opiode werden im Rahmen von Palliativbehandlungen bei Schmerzen und Dyspnoe zur Symptomkontrolle eingesetzt [10, 28, 32].

Gabapentin wird in den USA in 17 % der Erwachsenen-CF-Zentren verschrieben [32]. Viele Patienten versuchen sich auch in alternativen Strategien und Therapieansätzen [15, 28]. Eine einzige prospektive Pilotstudie zeigte eine Reduktion von Gelenkschmerzen und Angst durch regelmäßige Yogastunden [28]. Eine RCT zur Osteopathie fand einen nichtsignifikanten Rückgang von Thorax- und Rückenschmerzen [15].

Fallbericht

Wir berichten von einem jungen Erwachsenen (ca. 50 kg) mit genetisch gesicherter Zystischer Fibrose (CF) und zunehmenden Schmerzen im Rahmen der Progression seiner Grunderkrankung.

Im Kindesalter standen bei ihm abdominelle Probleme im Vordergrund: Neben einem einmalig aufgetretenen distalen intestinalen Obstruktionssyndrom (DIOS) litt er an rezidivierenden Gastritiden mit zweimalig nachweisbarem Ulcus duodeni. Damals traten wellenartige gürtelförmig in den Rücken ausstrahlende Oberbauchschmerzen (NRS 7–8/10) auf, die mit Metamizol und Butylscopolamin sowie unregelmäßig mit NSAR behandelt wurden. Ab diesem Alter fiel eine milde Hepatopathie auf.

Seit dem 12. Lebensjahr stieg die Zahl krankenhauspflichtiger pulmonaler Exazerbationen an, seit dem 18. Lebensjahr auf bis zu sechsmal jährlich. Neben vermehrtem Husten und verminderter Belastbarkeit klagte der Patient über zunehmende Dyspnoe. Die Lungenfunktion verschlechterte sich jetzt kontinuierlich, teilweise lag die Einsekundenkapazität (FEV1) unter 20% (aktuell 45%).

Es erfolgte stets eine resistogrammge-rechte antibiotische Therapie, Atemphysio- und Inhalationstherapien. Bei zusätzlichem Asthma bronchiale erhielt er inhalative und im Intervall systemische Kortikosteroide.

Seit 2 Jahren klagte der Patient im Rahmen seiner Exazerbationen vermehrt nachts sowie beim Husten und bei Inspiration über linksseitige parasternale und paravertebrale als „brennend“ beschriebene, vermutlich überwiegend pleuritisch bedingte Thoraxschmerzen von hoher Intensität (NRS 7–8/10). Die Schmerzinten-

¹ https://www.ohsu.edu/sites/default/files/2018-12/Cystic-Fibrosis-Pain-and-Anxiety-Management-Evidence-Summary_11-27-18.pdf.

Abb. 1 ◀ **a** CT des Thorax mit Frakturen der 6. und 7. Rippe links dorsolateral. (1) Globale, jeweils apikal betonte zylindrische Bronchiektasen (2) in beiden Lungen mit feingranulärer peribronchovaskulärer Infiltration in beiden Lungenunterlappen. **b** Röntgen des Thorax mit hilärer Lymphadenopathie beidseits und narbigen Dystelektasen im Mittellappen (3)

Abb. 2 ▲ Circulus vitiosus des Schmerzes und der respiratorischen Insuffizienz bei CF

sität war wechselhaft und trat auch bei der Atemphysiotherapie bzw. bei Durchführung einer Spirometrie auf. Ein Pneumothorax wurde stets ausgeschlossen. Im letzten Halbjahr traten pulmonale Exazerbationen mit stärksten Thoraxschmerzen (NRS 7–9/10) alle 2–4 Wochen auf. Die Schmerzintensität war wechselhaft, verstärkt bei Stress und durch Ängste und wurde gemildert bei Ablenkung. In der konkreten Akutsituation ergab sich unseres Ermessens keine Option für eine psychotherapeutische Intervention. Wie zuvor war er in den Wochen und Monaten zwischen den Episoden schmerzfrei. Zuletzt fanden sich in einer CT neben Bronchiektasen und narbigen Residuen zudem bei nachgewiesener Osteopenie unterschiedlich alte Rippenfrakturen (▣ Abb. 1).

Seit ca. 2 Jahren mussten in Akutphasen intravenös appliziertes Metamizol und Paracetamol sowie Ibuprofen immer häufiger durch Pirtramid ergänzt werden. Hierunter waren zwar die Schmerzen geringer (NRS

3–5/10), aber der Patient atmete flacher und konnte weniger Sputum mobilisieren. 2020 erfolgte ein Behandlungsversuch mit Gabapentin neben einer festen Analgesie mit Metamizol. Dieses wurde von dem Patienten als wirksam empfunden und daher mehrfach wiederholt. Zusätzlich erfolgten mehrfach manualmedizinische Behandlungen, die nur eine leichte Beschwerdelinderung erbrachten.

Im Herbst 2020 war die beschriebene, bislang in der Klinik übliche Kombinationstherapie nicht mehr ausreichend. Es wurde daraufhin, da in der Vergangenheit mehrfach bei CF-Patienten erfolgreich durchgeführt (s. unten), in Höhe Th7/8 ein Epiduralkatheter angelegt. Darüber wurden Ropivacain und Sufentanil appliziert. Dennoch klagte der Patient weiter über starke Schmerzen, sodass am ersten Tag parallel Pirtramid injiziert wurde. Hierunter kam es zu nächtlichen Hypoxien (min. Sauerstoffsättigung 85 %) mit intermittierendem Sauerstoffbedarf von max. 3 l/min

über einige Stunden. Am 2. Tag erfolgte eine Umstellung von Pirtramid auf Buprenorphin sublingual. Danach traten keine Hypoxien mehr auf, obwohl er bis zum 4. Tag parallel Sufentanil epidural erhielt, danach 3 Tage nur Ropivacain (Liegedauer: 7 Tage).

Zusätzlich entwickelte er rasch eine zunehmende opioidinduzierte Obstipation (OIC) mit beginnendem Subileus und Gefahr eines distalen intestinalen Obstruktionsyndroms (DIOS). Sie konnte durch Absetzen von Pirtramid und mehrtägige Naloxegol- sowie Macrogolgabe gebessert werden.

Bei zwei weiteren stationären Aufenthalten gelang mit einer Infusion von Parecoxib sowie einer Epiduralanalgesie mit Sufentanil und Ropivacain eine ausreichende Schmerzkontrolle ohne parallele Gabe systemischer Opiode. Dennoch traten erneut nächtliche Hypoxien auf, die erst nach Absetzen des Sufentanils verschwanden. Nach den Entlassungen beendete er bei Schmerzfreiheit die analgetische Therapie jeweils vollständig.

Diskussion

Unsere selbstkritisch intendierte Fallstudie und die Literaturübersicht unterstreichen die Notwendigkeit eines schmerztherapeutischen Konzepts. Sie illustrieren aber auch die Schwierigkeiten bei der Umsetzung. Das Übersehen bestimmter Neben- und Wechselwirkungen der Analgetika kann den Teufelskreis von Schmerz und Hypoxie noch verstärken (▣ Abb. 2). Das Für und Wider der wichtigsten Analgetika fokussiert auf die Therapie des akuten Thoraxschmerzes soll im Folgenden diskutiert werden.

Paracetamol (PCM) sowie Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) und in Deutschland (D) auch Metamizol werden von den meisten Patienten mit Thoraxschmerzen, wie auch im Fallbericht beschrieben, als Basismedikation verwendet [23].

Aufgrund ihrer antiinflammatorischen Wirkung ist der Einsatz von NSAR rational begründbar. Allerdings sind NSAR bei Dauergebrauch und in Kombination mit anderen in der CF-Therapie erforderlichen Medikamenten (z. B. Aminoglykosiden) potenziell nephrotoxisch [26]. Das Ulkusrisiko ist bei CF zusätzlich durch eine Hyperazidität erhöht [19]. NSAR erhöhen das Risiko für GI-Ulzera und obere GI-Blutungen noch einmal deutlich [7]. Auch unser Patient hatte seit seinem 10. Lebensjahr mehrfach Gastritiden und Ulzera, die rückblickend eventuell durch Ibuprofen unterhalten waren und sich unter Protonenpumpeninhibitorengabe besserten. Aufgrund der geringeren GI-Nebenwirkungsrate bei gleicher Wirksamkeit wären Coxibe eine Alternative, wenn auch, wie viele der hier genannten Substanzen, bei Kindern nicht zugelassen [2]. Erste positive Erfahrungen in dem hier vorgestellten Fall mit intravenösem Parecoxib waren ermutigend. Sofern möglich, sollten NSAR, trotz einiger theoretischer Vorteile bzgl. Inflammation und Lungenfunktion [28], zurückhaltend eingesetzt werden, eine Dauereinnahme ist bei der CF kontraindiziert.

Aber auch PCM, ein nur schwach wirksames Analgetikum [17], ist keineswegs nebenwirkungsfrei. Aufgrund von Dosierungsfehlern, akzidenteller Einnahme im Säuglings- und Kleinkindalter sowie Einnahme in suizidaler Absicht ist eine Paracetamolintoxikation die häufigste medikamentöse Ursache eines akuten Leberversagens [17]. Angesichts der Häufigkeit von Hepatopathien bei CF (■ Tab. 1) muss PCM kritisch gesehen und die Wirksamkeit immer durch Auslassversuche überprüft werden [17]. Wir sahen in diesem Fall in der Exazerbation erhöhte Transaminasen, die sich nach Therapieende stets spontan rückläufig zeigten. Ein Zusammenhang mit der PCM- oder NSAR-Gabe ist nicht auszuschließen.

Das ebenfalls häufig auch bei Kindern in D eingesetzte Metamizol hat im Vergleich ein geringeres gastrointestinales,

renales und vermutlich auch hepatisches Risiko [16]. Im vorliegenden Fall wurde es i.v. und oral mit guter Wirksamkeit ohne Komplikationen eingesetzt. Relevante Risiken sind lebensbedrohliche allergische Reaktionen und bei rascher i.v.-Injektion eine Hypotension [1]. Die durch Antikörperbildung ausgelöste Agranulozytose ist selten, kann aber auch bei wiederholter Gabe erstmals ausgelöst werden. Sie ist bei rechtzeitigem Absetzen fast immer reversibel, weshalb präventiv immer eine Blutbildkontrolle zu Beginn und 7 Tage später erfolgen sollte [24].

Gabapentin, das auch unser Patient als wirksam beschrieb, wird in den USA durch fast 20% der CF-Behandler im Erwachsenenbereich eingesetzt [32]. Gabapentinoide sind eigentlich nur bei neuropathischen Schmerzen wirksam [12]. Bei nozizeptiven Schmerzen anderer Ursache sind sie weitgehend wirkungslos [18]. Sie reduzieren zudem weder den Opioidbedarf noch die Rate opioidassoziierter Nebenwirkungen, im Gegenteil, die Frequenz respiratorischer Komplikation nimmt bei kombiniertem Einsatz zu [5, 18]. Sie können daher nur in Einzelfällen empfohlen werden.

Bei zunehmender Progression der Erkrankung sind, wie auch aus dem Fallbericht ersichtlich, Opiode meist unvermeidlich, in der Palliativphase fast immer geboten [23, 28, 32]. Opiode sollten, wie auch in unserem Falle, so lange wie möglich nur zur Akuttherapie zum Einsatz kommen. Andernfalls sollte auch bei CF-Patienten den Empfehlungen zum Langzeiteinsatz von Opioiden (LONTS 2020) gefolgt werden. Ein Stufenkonzept zum Einsatz von Opioiden, wie es zum Beispiel durch die DGVS für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen erarbeitet wurde [27], wäre auch für die Behandlung von Schmerzen bei CF sinnvoll.

Bei unstrittiger analgetischer Effektivität sind vor allem die Dosisfindung und die Wahl des Opioids bei der CF aus zwei Gründen von herausragender Bedeutung.

Das erste Problem ist eine opioidinduzierte Obstipation (OIC), welche bei der CF, wie oben beschrieben, leicht zu einem DIOS bzw. Subileus führen kann (■ Tab. 1; [28]). Das Risiko ist dosisabhängig und nimmt im Laufe einer Opioidtherapie aufgrund der fehlenden Toleranzentwicklung

zu. Reine μ -Agonisten wie Morphin (und vermutlich Piritramid) haben ein höheres Risiko als Tapentadol oder Buprenorphin [29]. Eine Prävention mit Laxanzien wie Macrogol sollte immer erfolgen. Bei manifester OIC und nicht praktikabler Dosisreduktion sind „peripherally acting my-opioid receptor antagonists“ (PAMORA) wie Naloxegol wegen ihres kausalen Angriffspunkts indiziert [29]. Auch im vorliegenden Fall verschwanden alle OIC-Symptome unter mehrtägiger Naloxegoltherapie und dem Wechsel auf Buprenorphin in verminderter Opioidtagesdosis.

Das zweite, noch gravierendere Problem jeder Opioidtherapie bei der CF ist das erhöhte Risiko einer Atemdepression, die dosisabhängig bis zum Atemstillstand reichen kann [30]. Opiode in höherer Dosis begünstigen vor allem nächtliche zentrale Hypo- und Apnoen, die vermutlich die erhöhte Mortalität einer chronischen Opioidtherapie auch in Deutschland erklären [13, 22]. Bei CF korreliert die Intensität der Schmerzen und damit auch der Bedarf an Opioiden mit der Verschlechterung der pulmonalen Funktion (■ Abb. 2), d. h. mit konsekutiver Abnahme der Atemvolumina und des Hustenstoßes sowie mit intermittierenden Hypoxien [28]. Bereits jede Vorgeschichte mit Hypoxien erhöht die respiratorische Sensitivität für Opiode [3]. Auch hier haben Tapentadol und Buprenorphin das geringere Risiko. Letzteres hat bei Erwachsenen das größte therapeutische Fenster [9, 31]. Im hier vorgestellten Fall traten bei guter analgetischer Wirkung der relativ niedrigen Buprenorphindosen keine Hypoxien mehr auf.

Ein weiteres Problem könnten die allerdings kontrovers diskutierten proinflammatorischen Opiodeffekte sein. Epidemiologische US-Studien mit chronisch Kranken und postoperativen Patienten zeigen, dass unter Opioiden generell das Risiko für Pneumonien und Pneumokokkeninfektionen erhöht war [11, 25]. Hierfür könnten natürlich auch die nächtlichen Hypoxien bedeutsam sein. Daher sollten, außer in der Endphase der Erkrankung, Opiode bei der CF äußerst zurückhaltend und möglichst nie zur Dauertherapie verwendet werden.

Fallberichte seit Mitte der 1990er zeigen, dass interventionelle Verfahren im Falle stärkster Schmerzen hilfreich sein können [6]. Periphere Verfahren wie In-

terkostalblockaden oder intrapleurale Injektionen von Lokalanästhetika hätten angesichts des Infektionsrisikos thorakaler Katheter vermutlich Vorteile und wären rückwirkend gesehen vermutlich auch hier risikoärmer gewesen [4, 6]. Aktuelle Empfehlungen hierzu waren auch im anästhesiologischen Schrifttum nicht ersichtlich. Hier besteht u.E. aber dringender Handlungsbedarf, wie der Fallbericht unterstreicht: Die epidurale Opioidgabe führte, begünstigt leider durch fehlende Abstimmung aller Beteiligten, zu erheblichen Hypoxien, die zunächst durch die gleichzeitige systemische Piritramidgabe erklärbar waren, später aber auch bei alleiniger epiduraler Gabe auftraten. Wir empfehlen daher einen Verzicht auf epidurale Opiode, da bei enteraler Gabe z.B. von Buprenorphin evtl. atemdepressive Effekte sofort erkennbar sind und durch sorgfältige Dosistitration vermutlich hätten vermieden werden können.

Fazit für die Praxis

Schmerzen sind ein relevantes, aber nicht ausreichend berücksichtigtes Problem für Patienten mit Zystischer Fibrose (CF) aller Altersgruppen. Schmerzen erschweren die Therapie und gefährden so die Patienten. Eine falsch gewählte oder unzureichend überwachte Schmerztherapie ist mit erheblichen Risiken verbunden. Zur Integration der Schmerztherapie in die CF-Leitlinien ist ein Stufenkonzept erforderlich. Als nächster Schritt muss die Versorgungssituation auch in Deutschland erfasst werden, um dann gezielt Versorgungslücken zu erkennen, mittels geeigneter Studien zu beseitigen und ein Therapiekonzept zu erarbeiten. Hierzu ist eine bessere Zusammenarbeit von Pädiatern, Pneumologen und Schmerzmedizinern erforderlich.

Korrespondenzadresse

Dr. med. F. Brinkmann
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Ruhr-Universität Bochum
Alexandrinestraße 5, 44791 Bochum, Deutschland
folke.brinkmann@rub.de

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A.T. Hoffmann, S. Dillenhofer, T. Lücke, C. Maier und F. Brinkmann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patienten zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern eine schriftliche Einwilligung vor.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Blanca-López N, Cornejo-García JA, Pérez-Alzate D, Pérez-Sánchez N, Plaza-Serón MC, Doña I, Torres MJ, Canto G, Kidon M, Perkins JR, Blanca M (2015) Hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children and adolescents: selective reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol* 25:385–395
2. Bolten WW, Krüger K, Reiter-Niesert S, Stichtenoth DO, Kommission Pharmakotherapie der DGRh (2016) DGRh-Empfehlungen zur Implementierung aktueller Sicherheitsaspekte in die NSAR-Therapie muskuloskelettaler Schmerzen. *Z Rheumatol* 75(1):103–116
3. Brown KA, Laferrière A, Lakheeram I, Moss IR (2006) Recurrent hypoxemia in children is associated with increased analgesic sensitivity to opiates. *Anesthesiology* 105(4):665–669
4. Bruce DL, Gerken MV, Lyon GD (1987) Postcholecystectomy pain relief by intrapleural bupivacaine in patients with cystic fibrosis. *Anesth Analg* 66(11):1187–1189
5. Bykov K, Bateman BT, Franklin JM, Vine SM, Paterno E (2020) Association of gabapentinoids with the risk of opioid-related adverse events in surgical patients in the United States. *JAMA Netw Open* 3(12):e2031647
6. Cain JC, Lish MC, Passannante AN (1994) Epidural fentanyl in a cystic fibrosis patient with pleuritic chest pain. *Anesth Analg* 78(4):793–794
7. Cardile S, Martinelli M, Barabino A, Gandullia P, Oliva S, Di Nardo G, Dall'Oglio L, Rea F, de Angelis GL, Bizzarri B, Guariso G, Masci E, Staiano A, Miele E, Romano C (2016) Italian survey on non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal bleeding in children. *World J Gastroenterol* 22(5):1877–1883
8. Clancy JP, Cotton CU, Donaldson SH, Solomon GM, VanDevanter DR, Boyle MP et al (2019) CFTR modulator theratyping: current status, gaps and future directions. *J Cyst Fibros* 18(1):22–34
9. Dahan A, Yassen A, Romberg R, Sarton E, Teppe-ma L, Olofsen E, Danhof M (2006) Buprenorphine induces ceiling in respiratory depression but not in analgesia. *Br J Anaesth* 96(5):627–632. <https://doi.org/10.1093/bja/ael051>
10. Dhingra L, Walker P, Berdella M, Plachta A, Chen J, Fresenius A, Balzano J, Barrett M, Bookbinder M, Wilder K, Glajchen M, Langfelder-Schwind E, Portenoy RK (2020) Addressing the burden of illness in adults with cystic fibrosis with screening and triage: an early intervention model of palliative care. *J Cyst Fibros* 19(2):262–270
11. Eisenstein TK (2019) The role of opioid receptors in immune system function. *Front Immunol* 10:2904
12. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR, Lund K, Moore A, Raja SN, Rice AS, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith BH, Wallace M (2015) Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 14:162–173
13. Häuser W, Schubert T, Vogelman T, Maier C, Fitzcharles MA, Tölle T (2020) All-cause mortality in patients with long-term opioid therapy compared with non-opioid analgesics for chronic non-cancer pain: a database study. *BMC Med* 18:162
14. Havermans T, Colpaert K, De Boeck K, Dupont L, Abbott J (2013) Pain in CF: review of the literature. *J Cyst Fibros* 12(5):423–430
15. Hubert D, Soubeyran L, Gourmelon F, Grenet D, Serreau R, Perrodeau E, Zegarri-Parodi R, Boutron I (2014) Impact of osteopathic treatment on pain in adult patients with cystic fibrosis—a pilot randomized controlled study. *PLoS ONE* 9(7):e102465
16. Kötter T, da Costa BR, Fässler M, Blozik E, Linde K, Jüni P, Reichenbach S, Scherer M (2015) Metamizole-associated adverse events: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 10(4):e122918
17. Maier C, Kindler D, Diener HC, Mainka T, Gerwig M, Bingel U (2017) Medikamentöse Schmerztherapie. In: Maier C, Diener HC, Bingel U (Hrsg) Schmerzmedizin, 5. Aufl. Urban & Fischer, München, S 398–483
18. Mathieson S, Lin CWC, Underwood M, Eldabe S (2020) Pregabalin and gabapentin for pain. *BMJ* 369:m1315
19. Ng SM, Moore HS (2016) Drug therapies for reducing gastric acidity in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD3424
20. Office of Clinical Integration and Evidence-Based Practice (2016) Adult Cystic Fibrosis Pain and Anxiety Management, OHSU Health System. https://www.ohsu.edu/sites/default/files/2018-12/Cystic-Fibrosis-Pain-and-Anxiety-Management-Evidence-Summary_11-27-18.pdf
21. Ploessl C, Pettit RS, Donaldson J (2014) Prevalence of depression and antidepressant therapy use in a pediatric cystic fibrosis population. *Ann Pharmacother* 48(4):488–493

22. Schwarzer A, Aichinger-Hinterhofer M, Vollert J, Maier C, Walther J (2015) Sleep-disordered breathing decreases after opioid withdrawal: results of a prospective controlled trial. *Pain* 156(11):2167–2174
23. Sermet-Gaudelus I, De Villartay P, de Dreuzy P, Clairicia M, Vrielynck S, Canoui P, Kirszenbaum M, Singh-Mali I, Agrario L, Salort M, Charron B, Dusser D, Lenoir G, Hubert D (2009) Pain in children and adults with cystic fibrosis: a comparative study. *J Pain Symptom Manage* 38(2):281–290
24. Stamer UM, Gundert-Remy U, Biermann E, Erlenwein J, Meißner W, Wirz S, Stammschulte T (2016) Metamizol. Überlegungen zum Monitoring zur frühzeitigen Diagnose einer Agranulozytose. *Schmerz*. <https://doi.org/10.1007/s00482-016-0160-3>
25. Steffens C, Sung M, Bastian LA, Edelman EJ, Brackett A, Gunderson CG (2020) The association between prescribed opioid receipt and community-acquired pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med* 35(11):3315–3322
26. Stephens SE, Rigden SP (2002) Cystic fibrosis and renal disease. *Paediatr Respir Rev* 3(2):135–138
27. Sturm A, Atreya R, Bettenworth D et al (2021) Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). AWMF-Registernummer: 021–004
28. Trandafir LM, Leon MM, Frasinariu O, Baciu G, Dodi G, Cojocaru E (2019) Current practices and potential nanotechnology perspectives for pain related to cystic fibrosis. *J Clin Med* 8(7):1023
29. Vijayvargiya P, Camilleri M, Vijayvargiya P, Erwin P, Murad MH (2020) Systematic review with meta-analysis: efficacy and safety of treatments for opioid-induced constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 52(1):37–53
30. Webster LR, Karan S (2020) The physiology and maintenance of respiration: a narrative review. *Pain Ther* 9(2):467–486
31. Wilke BU, Kummer KK, Leitner MG, Kress M (2020) Chloride—the underrated ion in nociceptors. *Front Neurosci* 14:287
32. Yaoli Y, Trina H, Zubin M, Anita L, Catherine D, Andrew TB (2021) Attitudes of pain and opioids prescription practices in U.S. cystic fibrosis centers. *J Cyst Fibros* 20(1):127–132

The challenges of managing thoracic pain in cystic fibrosis (CF)

Background: Cystic fibrosis (CF) is a rare genetic multisystemic disorder with progressive abdominal and pulmonary involvement. Pain is still an underestimated symptom in CF patients.

Methods: A comprehensive review of guidelines and scientific literature on the topic was performed and combined with findings from pain management in a young CF patient with progressive thoracic pain.

Results: German CF guidelines do not cover diagnosis and management of pain in these patients. Studies from Europe and the United States report interactions between intensity of pain and mortality in CF, but do not include data on the efficacy of pain management. These data and clinical observations of a CF patient with episodes of intense thoracic pain are used to illustrate the specific challenges in pain relief.

Conclusion: Pain management in CF requires meticulous monitoring as well as an interdisciplinary approach and should be implemented in the German CF guidelines. The authors also want to suggest recommendations for the treatment of thoracic pain in CF. The range and severity of organ involvement complicates the use both of opioids and non-opioids. Especially opioid treatment carries the risk of hypoxia and opioid-induced constipation (OIC) and needs close medical supervision.

Keywords

Hypoxia · Epidural catheter · Opioids · Adverse event · Children