

# Schmerztherapie bei Tumorpatienten

PD Dr. Peter Steffen  
Sektion Schmerztherapie  
Klinik für Anästhesiologie

# Schmerzursachen

---

- **Tumorbedingte Schmerzen** (60-90%)  
z.B. Tumorerkrankung, pathologische Frakturen
- **Therapiebedingte Schmerzen** (10-25%)  
z.B. PNP, Mukositis, postoperative Schmerzen
- **Tumorassoziierte Schmerzen** (5-20%)  
z.B. Zosterneuropathie, Venenthrombosen
- **Tumorunabhängige Schmerzen** (3-10%)  
z.B. Kopfschmerzen, Arthrosen,  
Phantomschmerzen

In der Frühphase leiden ca. 20-50%, in der Spätphase etwa 55-95% der Patienten an Schmerzen.

# „Schmerzarten“

---

## Reizung von „Schmerzrezeptoren“

(Nozizeptorschmerz)

- Haut, Muskulatur, Gelenke (somatisch)
- innere Organe, Abdomen, Thorax, Becken (viszeral)

## Reizung von Nerven

(Neuropathie)

- Periphere Nerven
- Nervenwurzeln, Rückenmark
- Gehirn (z.B. nach Thalamusinfarkt)

# Einflussgrößen

---

- Angst
- Depression / Introversion
- Schlaflosigkeit
- Isolation
- Soziale Abhängigkeit
- Sorgen / Langeweile
- Traurigkeit

# Schmerztherapie interdisziplinär

---

- Operation
- Chemotherapie
- Strahlentherapie
- Hormontherapie
- Radioisotopentherapie

Kausal oder  
symptomatisch

- Interventionelle Verfahren
- Physiotherapie z.B. Lymphdrainage
- Psychologische Verfahren
- Medikamentöse Schmerztherapie

Symptomatisch

# Medikamentöse Schmerztherapie

---

+ Koanalgetika  
- Antidepressiva  
- Antiepileptika

+ Begleitmedikamente  
- bei Übelkeit  
- bei Verstopfungsneigung  
- zum Magenschutz

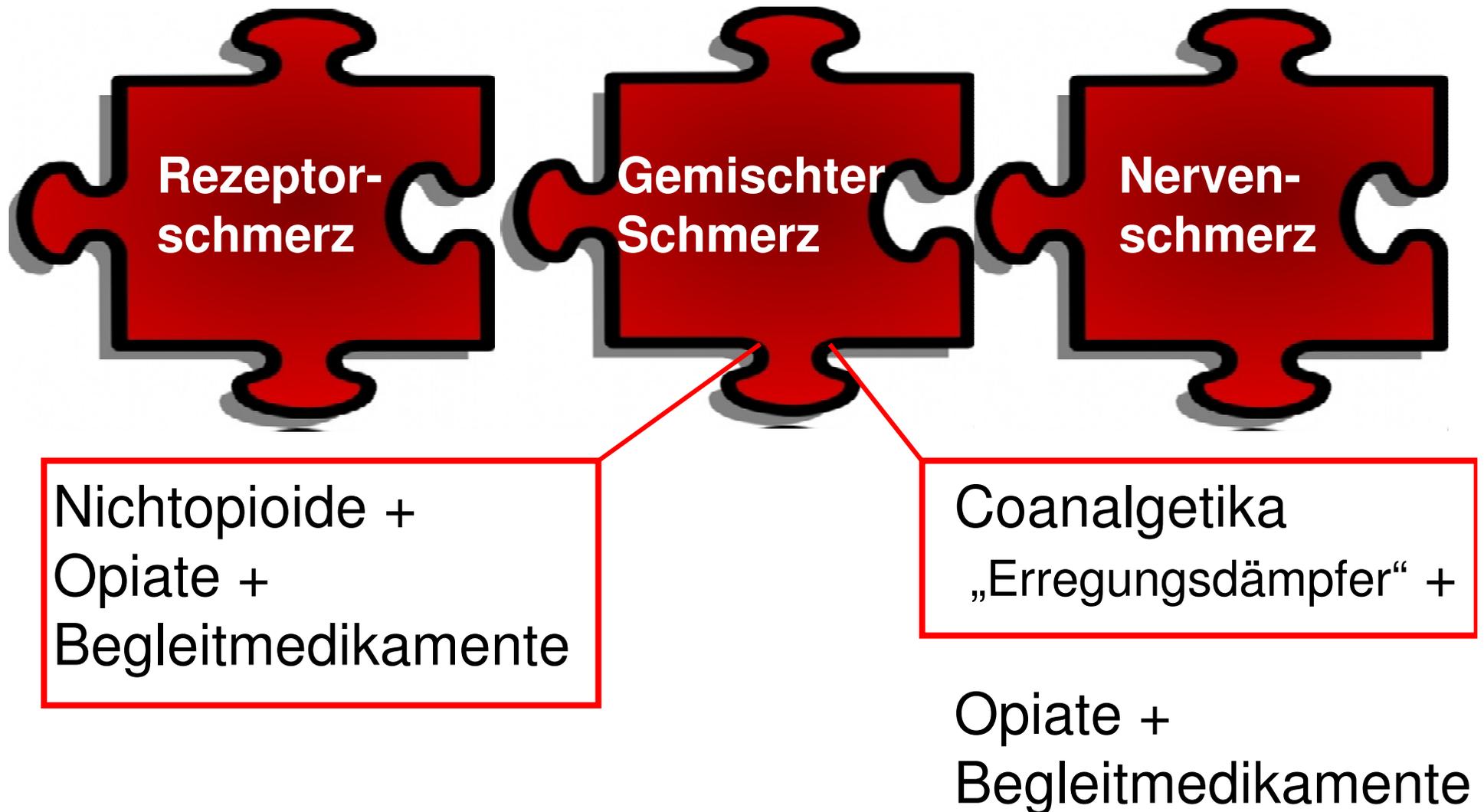
?

Stufe 3: Starke Opioide + Nichtopioide  
z.B. Morphin, Buprenorphin,  
Fentanyl, Hydromorphon, etc.

Stufe 2: Mittelstarke Opioide + Nichtopioide  
z.B. Tramadol, Tilidin/N, DHC, etc.

Stufe 1: Nichtopioidanalgetika  
z.B. Paracetamol, Metamizol, Diclofenac, etc.

# Medikamentöse Therapie orientiert sich am Schmerzmechanismus



# Nichtopioidanalgetika

---

- **Gut geeignet:**
  - NSAID (z.B. Diclofenac, Ibuprofen)
  - COX-2-Hemmer
  - Metamizol
- **Weniger geeignet:**
  - Acetylsalicylsäure
  - Paracetamol

**Kontraindikationen  
beachten!**

# Nichtsteroidale Antiphlogistika

---

- Dosierung **Diclofenac** : 8 stdl. 50 mg (Dispers) oder 12 stdl. 75 - 100 mg retard  
Tageshöchstdosis: 150mg
- Alternativen: **Ibuprofen, Naproxen**, etc.
- Auswahl des Präparates:  
nach Erfahrung sowie Wirkdauer
- Gut wirksam z.B. bei Knochenfrakturen

# Schmerztherapie bei Tumorpatienten

## Nichtsteroidale Antiphlogistika - Probleme

---

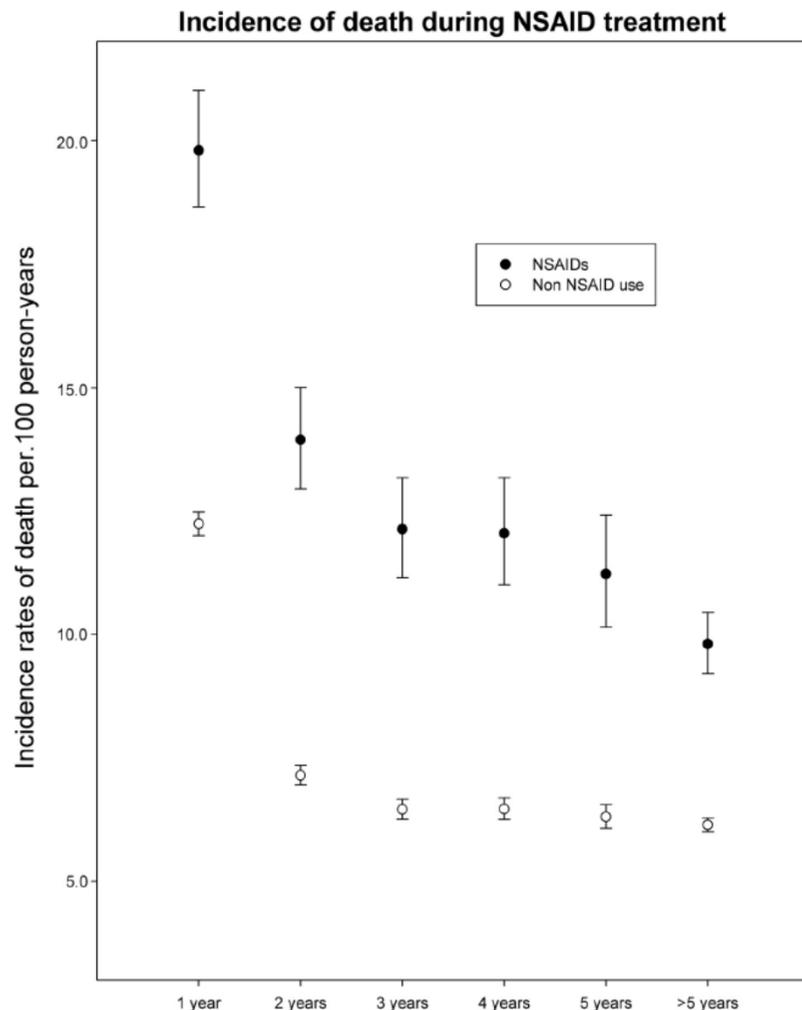
- Häufig: **gastrointestinale Beschwerden**
- bei Ulcusanamnese:  
Protonenpumpenhemmer (z.B. Pantoprazol)
- Helicobacter eradizieren
- bei Ulcus: Umsetzen auf Metamizol
- **Cave:** **Niereninsuffizienz**, schwer einstellbarer **Hypertonus**, höhergradige **Herzinsuffizienz**

# Long-Term Cardiovascular Risk of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Use According to Time Passed After First-Time Myocardial Infarction

## A Nationwide Cohort Study

Anne-Marie Schjerning Olsen, MD; Emil L. Fosbøl, MD, PhD; Jesper Lindhardsen, MD;

(*Circulation*. 2012;126:1955-1963.)



- Pat. mit Zustand nach erstmaligem Herzinfarkt
- Inzidenz Zweitereignis nach NSAR-Einnahme (auch Kurzzeiteinnahme)
- **Fazit:** Langfristig erhöhtes Risiko!

# Metamizol

---

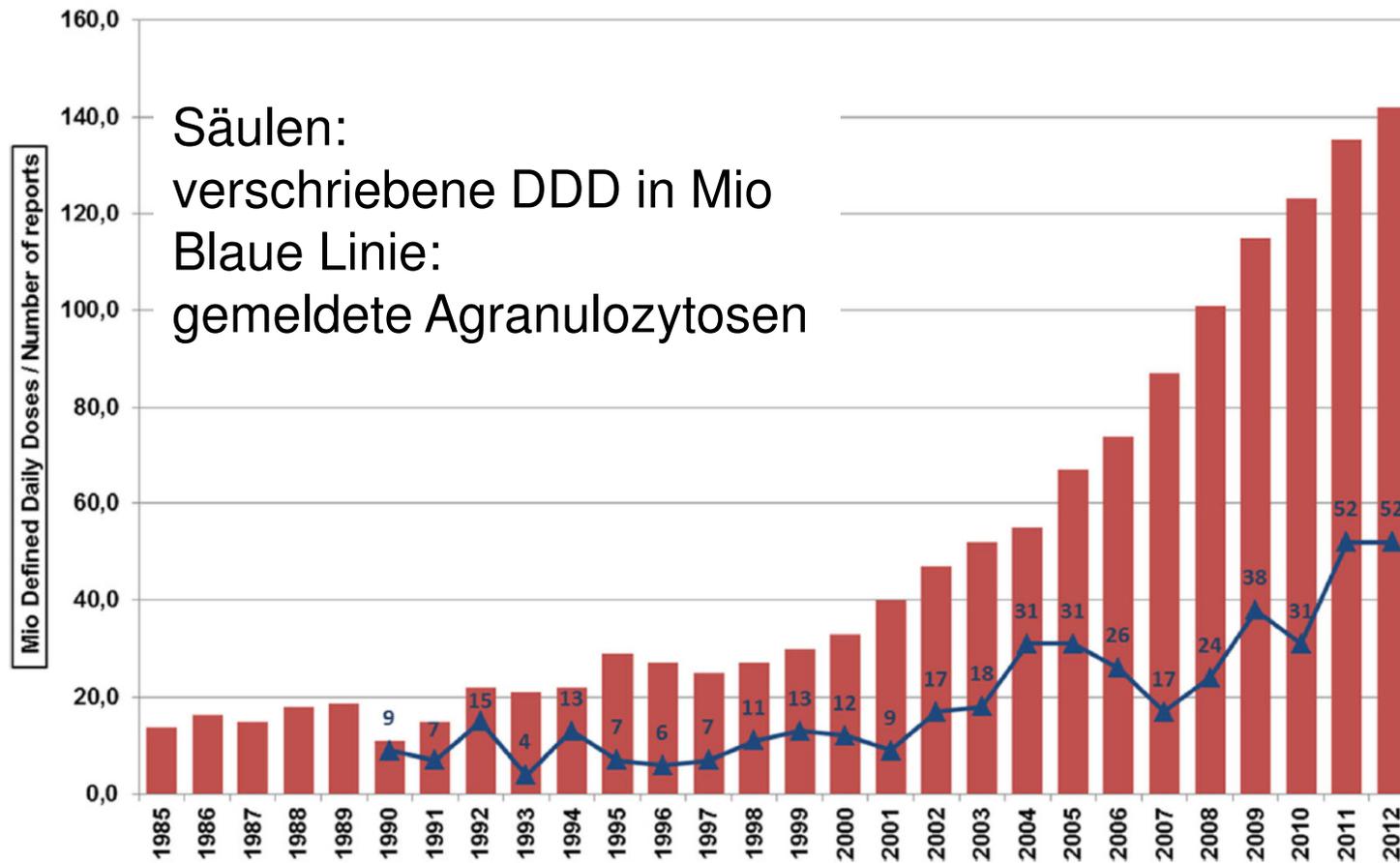
- Dosierung: 4 - 6 stündlich,  
500 – 1000 mg = 20 - 40 Tropfen
- Tagesmaximum: 4000 mg
- Wirkung: analgetisch - antipyretisch - spasmolytisch  
- wenig antiphlogistisch -
- NW: Schwitzen, Übelkeit
- Agranulozytose extrem selten
- Breite Auswahl unterschiedlicher Applikationsformen
- Vorteilhaft bei nozizeptiv visceralen Schmerzen



# Metamizole (dipyrone)-associated agranulocytosis. An analysis of German spontaneous reports 1990–2012

h1

Thomas Stammschulte<sup>1</sup> · Wolf-Dieter Ludwig<sup>1,2</sup> · Bernd Mühlbauer<sup>1,3</sup>



Daily Defined Dose DDD: 3 g Metamizol pro Tag beim Erwachsenen

**h1**

Abstract

**Purpose** In 1986, the risk of agranulocytosis prompted German authorities to restrict the indications for metamizole use. After an initial decline, prescriptions increased from <20 million defined daily doses in 1990 to >140 million in 2012. Concurrently, spontaneous reports of agranulocytosis increased from about 10 in 1990 to >50 in 2012. In this study, reports were analyzed to identify targets for risk minimization measures.

**Methods** Reports of suspected metamizole-induced agranulocytosis (neutrophils <0.5×10<sup>9</sup> cells/l) between 1990 and 2012 were identified in the German spontaneous reporting database.

Cases for which original reporting documents were available were eligible for analysis. Patient characteristics, indication, clinical course, and outcome were assessed.

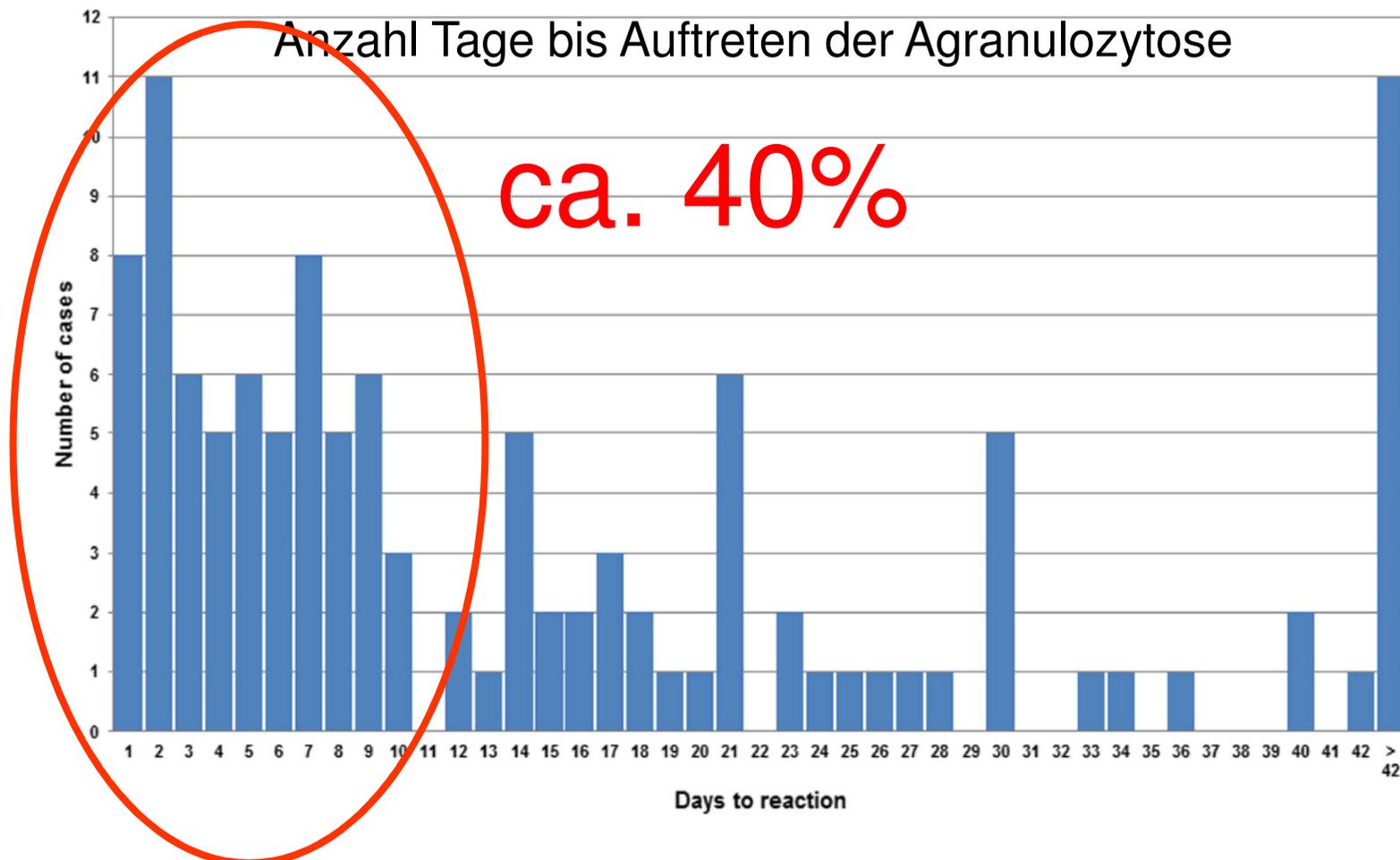
**Results** One hundred sixty-one reports were analyzed. The mean age of the patients was 56.8 years (11–93) and 64.6 % were female. Off-label use was identified in about 25 % of cases. Neutrophils fell below 100/μl in 63 and intercurrent infections developed in 109 cases. Thirty-eight patients (23.6 %) died. In two thirds of the cases, agranulocytosis occurred within 6 weeks of permanent or intermittent metamizole treatment, in 30.5 % within 7 days, including 18 cases of immediate onset after the first or second administration.

**Conclusion** The reported cases show severe clinical courses and are, to some extent, a result of off-label use. Due to the absence of individual risk factors and presence of variable onset patterns, risk minimization measures should focus on restricting use to defined clinical situations and providing concise risk information for patients and healthcare professionals

hannes.hofbauer; 11.11.2017

## Metamizole (dipyrone)-associated agranulocytosis. An analysis of German spontaneous reports 1990–2012

Thomas Stammschulte<sup>1</sup> · Wolf-Dieter Ludwig<sup>1,2</sup> · Bernd Mühlbauer<sup>1,3</sup> ·



	Symptome
<b>Unspezifische Symptome<sup>a</sup></b>	<p>Fieber, ggf. als einziges Symptom</p> <p>Abgeschlagenheit, (schweres) Krankheitsgefühl</p> <p>Schüttelfrost</p> <p>Halsschmerzen, Angina tonsillaris</p> <p>Stomatitis aphthosa</p> <p>Schmerzhafte Schluckstörung (Odynophagie) [25]</p> <p>Myalgien und Arthralgien</p>
<b>Lokale Infektionen</b>	<p><b>Typische Symptomtrias:</b></p> <p><b>Fieber + Halsschmerzen + entzündliche Schleimhautläsionen</b></p> <p><b>ulzerierende</b> Angina tonsillaris</p> <p><b>ulzeröse</b> Stomatitis, Pharyngitis, Proktitis</p> <p>Infektionen → Nekrosen der Haut und der tiefen Gewebe</p> <p>Lymphadenitis → nekrotisierende Lymphome</p> <p>Pneumonie</p>
<b>Systemische Inflammation</b>	<p>Sepsis</p> <p>septischer Schock</p> <p>septisches Organversagen</p>

<sup>a</sup>Differenzialdiagnose: Grippler Infekt

# Paracetamol

---

- Wirkungsweise:  
Wirksam ist der Metabolit AM 404, d.h.  
Paracetamol ist ein Prodrug für den wirksamen Metaboliten.
- Zentrale Hemmung der Cyclooxygenase I und II
- Schwache „periphere“ COX-Hemmung  
(COX I vs. COX II ca. 1:4-5)  
(1g Paracetamol = ca. 250mg Ibuprofen)
- Ligand an Cannabisrezeptoren
- Ligand an NMDA-Rezeptoren
- Hemmung des Serotonin-Reuptakes

Nach K. Brune, B. Hinz (2007), B. Hinz et al. (2008)

# Paracetamol

---

- Insgesamt nur geringe analgetische Potenz
- Wenig effektiv bei entzündlich aktivierter Arthrose
- Abgänglich von Leberfunktion Paracetamol möglichst nur bis 2g/Tag, höhere Dosen nur mit Vorsicht
- HT<sub>3</sub>-Antagonisten wie Ondansetron, etc. können die Paracetamol-Wirkung aufheben!  
(Pickering C, et al., Clin Pharmacol Ther. 2006 Apr;79(4):371-8)

# Schmerztherapie

## Opioidanalgetika - Effekte

---

- Schmerzlinderung
- Sedierung
- Euphorisierung
- Dämpfung von Atemnot
- Sedierung
- Übelkeit
- Erbrechen
- Atemdepression
- Obstipation
- Harnverhalt
- Pruritus
- Verwirrtheit /  
neuropsychiatrische  
Symptome

# Geeignete Opioide

---

## „Niederpotent“

- Dihydrocodein
- Tramadol
- Tilidin/Naloxon

## „Hochpotent“

- Buprenorphin
- Fentanyl
- Hydromorphon
- Levomethadon
- Morphin
- Oxycodon
- Oxycodon/Naloxon
- Tapentadol

**Tilidin N Tropfen  
seit dem  
1.1.2013  
Btm-pflichtig!**



# Buprenorphin

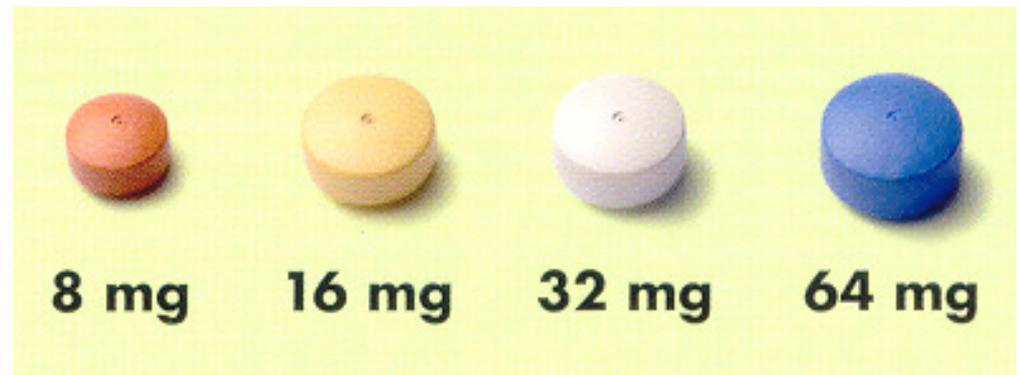
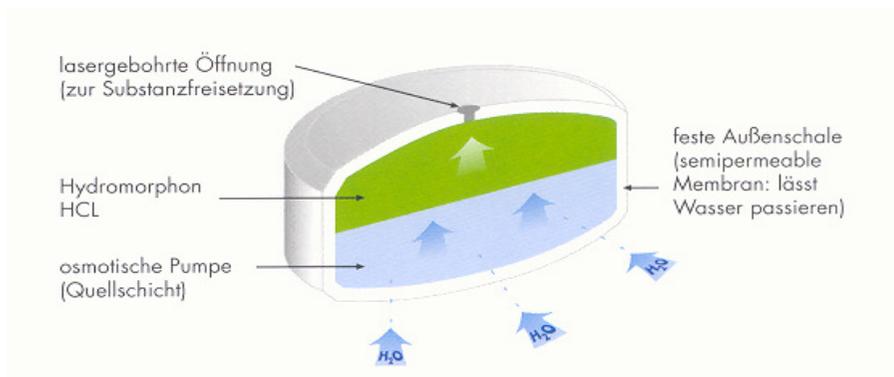
(z.B. Temgesic s.l., Norspan, Transtec PRO)



- Weniger kognitive Beeinträchtigung und Obstipation
- Geringe Tachyphylaxieentwicklung
- Renale Funktion ohne Einfluss, wird nicht dialysiert
- Problem: Hautverträglichkeit, Dosislimitierung, hohe Plasmaeiweißbindung (96%)
- Mit **Norspan**<sup>®</sup> 5,10, 20, 30,40 µg/h Einstieg in sehr niedrigem Dosisbereich möglich
- Gute Compliance (Wechsel **Norspan**<sup>®</sup> alle 7 Tage, **Transtec PRO**<sup>®</sup> 3,5 Tage, Generika alle 3 Tage)

# Hydromorphon (z.B. Palladon®, Journista®, ....)

- Niedrige Plasmaeiweißbindung (8%)
- Wenig Interaktionen, kein CYP-Metabolismus
- Keine aktiven Metabolite
- Nieren-/Leberinsuffizienz wenig Einfluss
- Wenig kognitive Beeinträchtigung
- Umrechnung zu Morphin 5 - 7,5:1



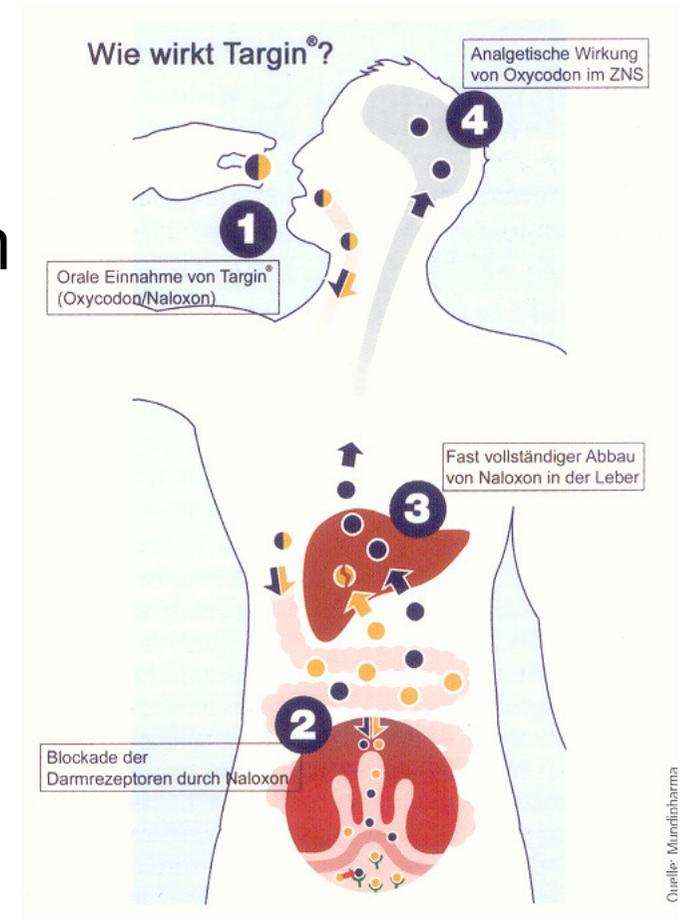
# Oxycodon (z.B. Oxygesic<sup>®</sup>, Oxycodon..<sup>®</sup>)

---

- Retardtabletten 5/10/20/30/40/80mg,  
Akuttbl. 5/10/20mg, Amp. 10mg/ml.
- Codeinderivat.
- Orale Bioverfügbarkeit ca. 75%
- Keine aktiven Metabolite.
- Analgetische Potenz zu Morphin ca. 1:1 bis 2:1
- Freisetzung aus den Rettbl. erfolgt **biphasisch**,  
d.h. in der 1 Stunde Freisetzung von ca. 40%.  
des Wirkstoffes. **Hohes Gewöhnungspotential!**

# Oxycodon/Naloxon (Targin® .....)

- Retardtabletten 5/2,5, 10/5, 20/10, 40/20 mg
- **Maximaldosis 2 x 80/40 mg**
- Indikation:  
Starke bis sehr starke Schmerzen
- Vorteil: Weniger obstipierend?
- Zugelassen zur Behandlung des **Restless Legs Syndrom**



# Tapentadol (Palexia®)

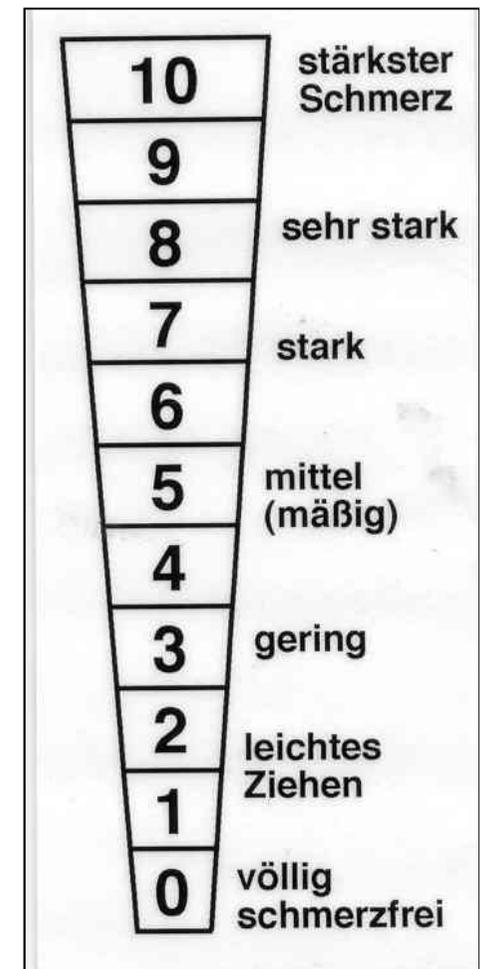
- **μ-Rezeptor-Agonist** + **Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer** (MOR-NRI)
- Vorteilhaft beim neuropathischen Schmerz
- Tapentadol : Mophin oral = 1 : 2,5
- Tbl. 50mg, Retardtbl. 50 bis 250 mg, Suspension 20mg/ml
- Höchstdosis: max. 2x 250 mg tgl.
- Metabolisierung
  - 97% direkte Glukuronidierung
  - Renale Ausscheidung 99%
  - Keine aktiven Metaboliten
- Geringe Plasmaeiweißbindung
- Geringes Interaktionspotential



# Durchbruchschmerz

---

- Durchbruchschmerzen sind eine **vorübergehende Verstärkung des Dauerschmerzes** unter vorbestehender, gut eingestellter Basismedikation
- Bis zu **80 % aller Tumorpatienten**
- **Hohe Intensität (NRS 7–10)**
- **Dauer: in 2/3 d. Fälle unter 30 min**



<sup>1</sup> Portenoy & Hagen. Pain 1990; 41 (3): 273–281

<sup>2</sup> Nauck F., Eulitz N., Schmerz 2007; 21:359–370

<sup>3</sup> Gómez-Batiste et al. J Pain Symptom Manage 2002; 24 (1): 45–52

<sup>4</sup> Portenoy et al. Pain 1999; 81 (1–2): 129–134

# Schnellverfügbare enterale Opioide

---

- Tilidin/N Tropfen 20gtt = 50mg
- Tramadol Tropfen 20gtt = 50mg
- Morphin Lösung 0,5%/2% 20gtt = 5/20mg
- Levomethadon Tropfen 20gtt = 5mg
- Morphin Tbl. 10/20mg
- Oxycodon Tbl. 5/10mg
- Palladon Kps. 1,3/2,6mg
- Buprenorphin Sublingualtbl. 0,2/0,4mg

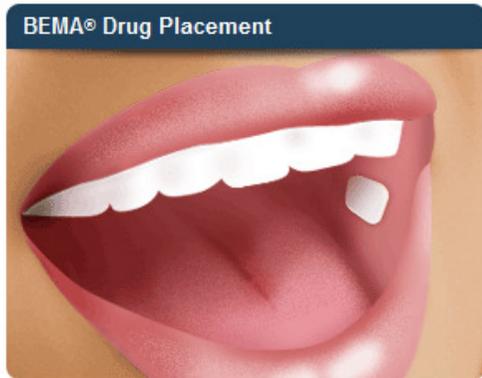
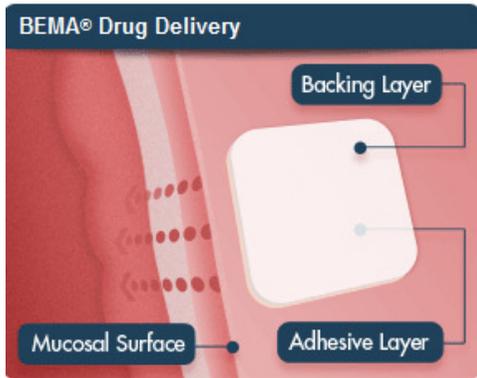
Wirkeintritt 20-45 min

# Schnellverfügbare enterale Opioide II

---

- Lutschtablette (Actiq®) 15 min
- Sublingualtablette (Abstrin®)
- Buccaltablette (Abstrin®)
- Buccaltablette (Abstrin®)
- Nasenspray (PecFent®) 5 min

Nur zugelassen bei  
Patienten mit  
tumorbedingtem Schmerz  
und Opioidbasismedikation!  
(Morphinäquivalent 60mg tgl.)



INSTANTYL®

Breakyl Buccalfilm®

**Wirkeintritt 5-15min.**  
Nur zugelassen bei  
Patienten mit  
tumorbedingtem Schmerz  
und Opioidbasismedikation!  
(Morphinäquivalent 60mg tgl.)



Nasenspray (PecFent®)



Sublingualtablette (Abstral®)

Buccaltabletten (Effentora®)

# Nicht vergessen: Antiemetika

---

Bei Opioidtherapie (Beginn, Dosissteigerung)  
vorbeugend für 1-2 Wochen einnehmen!

Metoclopramid	(z.B. MCP)
Dimenhydrinat	(z.B. Vomex)
Ondansetron	(z.B. Zofran)
Cortison	(z.B. Fortecortin)
Benzodiazepine	(z.B. Tranxilium)

# Nicht vergessen: Laxanzien

---

## Trinken, Bewegung ....

- eingelegte Pflaumen
- Lactulose
- Macrogol (z.B. Movicol)
- Flohsamen
- Abführzäpfchen
- Einläufe
- Milchzucker

Die Verstopfungsneigung bleibt unter einer Opioidtherapie bestehen!

# Koanalgetika - Antiepileptika

---

## Wirkung über Natriumkanäle:

- Carbamazepin (z.B. Tegretal<sup>®</sup>)
- Oxcarbazepin (z.B. Trileptal<sup>®</sup>)

## Wirkung über Calciumkanäle:

- Gabapentin (z.B. Neurontin<sup>®</sup>)
- Pregabalin (z.B. Lyrica<sup>®</sup>)

- Indikation betonen (Nervenschmerz!)
- Langsame Dosissteigerung
- NW besonders anfangs: Schwindel, Sedierung

# Erregungsdämpfer - Antiepileptika

---

Legen die Latte (Schmerzschwelle) höher!

# Koanalgetika - Antidepressiva

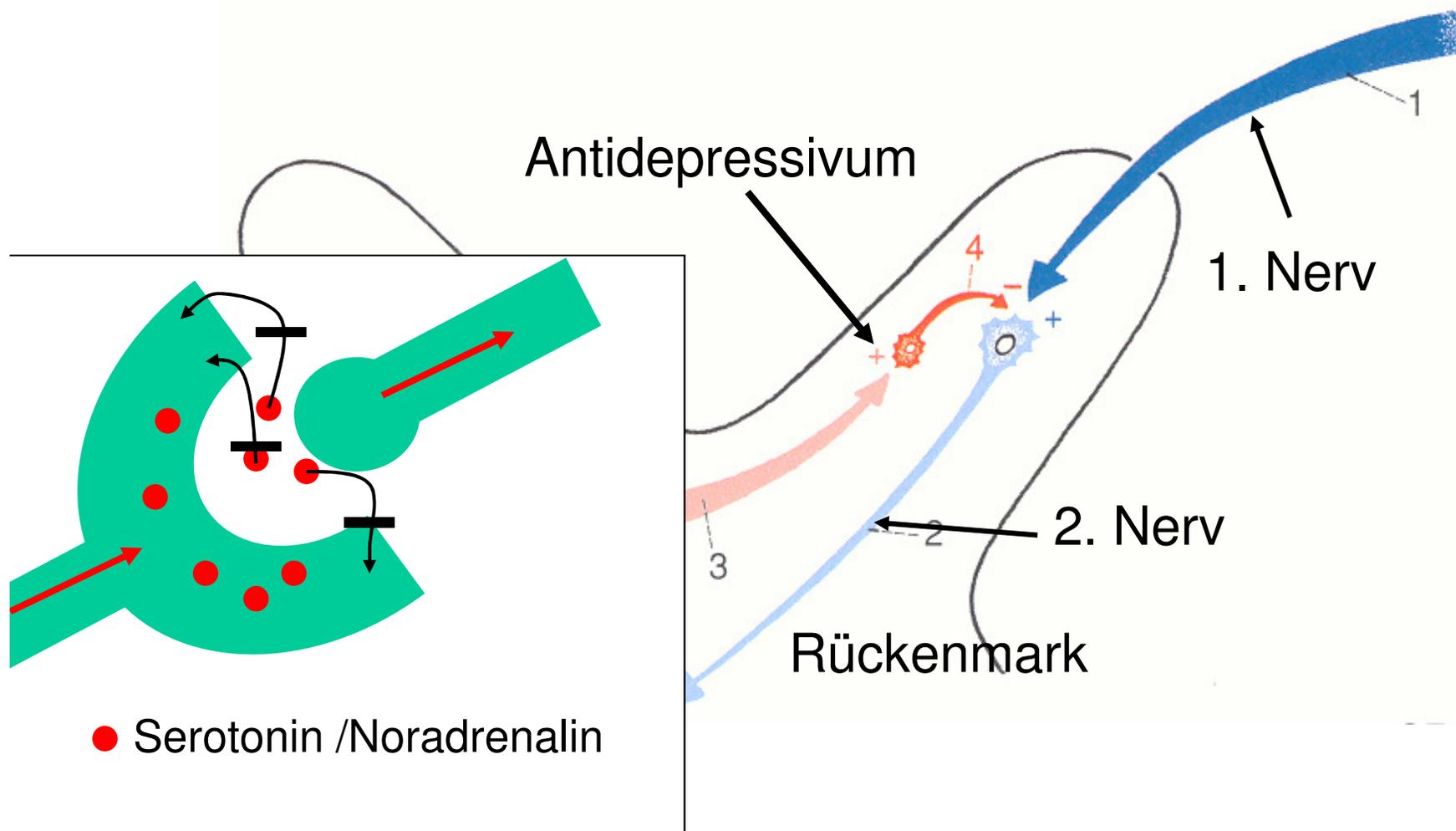
---

Indikationen: neuropathischer Schmerz  
depressive Verstimmung

- Amitriptylin (z.B. Saroten<sup>®</sup>) 25 - 75 mg
- Amitryptilinoxid (z.B. Equilibirn<sup>®</sup>) 30 – 90 mg
- Duloxetin (z.B. Cymbalta<sup>®</sup>) 30 - 60 mg
- Mirtazapin (z.B. Remergil<sup>®</sup>) 15 – 45 mg

**Cave: Thrombozytenaggragtionshemmende  
Effekte von SSRI und SNRI!**

# Erregungsdämpfer - Antidepressiva



# Weitere Substanzen

---

- Cortikosteroide
- Biphosphonate
- NMDA-Rezeptorantagonisten
- Calcitonin
- Capsaicin
- Cannabinoide
- Triptane
- .....

# Topische Anwendung Lokalanästhetika

---

- Unspezifische Na-Kanalblockade
- v.a. bei kleineren Arealen mit oberflächlichem Schmerz
- Lidocainsalbe 4%
- Versatis 5%,  
nur für PZN zugelassen



# Capsaicin

---

- Capsaicin-Salbe (z.B. Capsamol-Salbe<sup>®</sup> 0,05 %)
- Qutenza 179 mg kutanes Pflaster<sup>®</sup>

Zugelassen für die Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen in Mono- oder Kombinationstherapie



# Invasive Schmerztherapie

---

- s.c./i.v. Applikation
- Rückenmarksnah
  - epidural
  - intrathekal
- Plexus coeliacus  
Blockade/Neurolyse
- Intrathekale Neurolyse/
  - neurolytischer Sattelblock

# Regeln der Tumorschmerztherapie

---

- Möglichst **lange nichtinvasive** Therapie
- **Individuelle Dosierung**
- Einhaltung eines **Zeitschemas**
- Exakte **Einnahmeanleitung** mitgeben
- **Begleitmedikation**  
(Laxanz, Antiemetikum, Magenschutz)
- **Koanalgetika**  
(Antikonvulsiva, Antidepressiva, etc.)
- **Zusatzmedikation für den Bedarfsfall**
- Kontrollen von **Wirkungen und Nebenwirkungen**
- **Psychoonkologie** nicht vergessen
- **Physiotherapie** nicht vergessen



# Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

**Priv.-Doz. Dr. Peter Steffen**  
**Schmerzambulanz der**  
**Universitätsklinik für Anästhesiologie**  
**Albert-Einstein-Allee 23**  
**89081 Ulm/Donau**  
**Tel: 0731/500-27933**  
**Fax: 0731/500-26747**  
**e-mail: [peter.steffen@uniklinik-ulm.de](mailto:peter.steffen@uniklinik-ulm.de)**