

Refraktäre Schmerzen beim Tumorpatienten

Interdisziplinäre Zusammenarbeit für eine bestmögliche multimodale Schmerztherapie

Etwa 75% aller Tumor-Patienten sind von damit assoziierten Schmerzen betroffen (1) und 30-60% dieser Patienten geben diese als stark bis sehr stark an (2, 3). Die gute Nachricht ist: man kann etwas dagegen tun. So wissen wir spätestens seit der Publikation von Jennifer Temel (4) aus dem Jahre 2010, dass eine früh und adäquat eingesetzte Schmerztherapie im Kontext einer palliativen Versorgung die Lebensqualität verbessert, die Kosten senkt und die Patienten länger leben.

+ Environ 75% de tous les patients atteints de tumeurs souffrent de douleurs tumorales (1). De 30 à 60% de tous les patients (2, 3) qui souffrent de douleurs déclarent qu'ils sont sévères à très sévères. La bonne nouvelle, c'est que vous pouvez faire quelque chose. Par exemple, depuis la publication de Jennifer Temel (4) en 2010 au plus tard, nous savons que le traitement de la douleur précoce et adéquat dans le contexte des soins palliatifs améliore la qualité de vie, réduit les coûts et permet aux patients de vivre plus longtemps.

Das WHO Stufenschema kritisch betrachtet

Als Gold Standard galt bis vor wenigen Jahren die Anwendung des bereits 1986 eingeführten WHO Stufenschemas. So konnte Zech (5) zeigen, dass bereits nach 6 Tagen korrekter Anwendung des WHO Stufenschemas etwa 90% der Patienten nur noch wenig bis moderat Schmerzen haben. Soweit die sehr positive und erfreuliche Botschaft. Etwa 10% der Patienten hatten aber trotz korrekter Anwendung des WHO Stufenschemas auch noch nach einem Monat und bis zum Tod nach wie vor starke bis sehr starke Schmerzen. Dies ist sicher mit ein Grund dafür, dass das WHO Schema vor allem in den letzten Jahren diverse Modifikationsvorschläge erhalten hat. Immer wieder zu Diskussionen Anlass gibt die Tatsache, dass das WHO Stufenschema ausschliesslich auf die **medikamentöse** Therapie von Tumorschmerzen fokussiert ist und andere Behandlungsstrategien ausser Acht lässt (6). So sollte vor allem bei loco-regionalen Schmerzen daran gedacht werden, dass diesen Patienten oftmals mit Infiltrationen mit keinen oder nur marginalen systemischen Nebenwirkungen effizient und längerfristig geholfen werden kann (7). Oftmals kann durch solche Interventionen die systemische Analgetika-Therapie reduziert oder im besten Fall sogar ganz ausgeschlossen werden, was zur Folge hat, dass damit auch die Nebenwirkungen der systemischen Analgetika-Therapie reduziert bzw. sogar eliminiert werden können. Nicht vergessen werden sollte die einfache lokale Anwendung von Lokalanästhetika (Lidocain) Gel, Lokalanästhetika Patches und sekundär Capsaicin.

Von diversen Tumor-Schmerz Experten (6,8) wird im Weiteren vorgeschlagen, die 2. Stufe (schwach wirksame Opioide) zu überspringen und bei ungenügender Wirkung der ersten Stufe direkt



Dr. med. Tobias Schneider
Basel

PD Dr. med. Wilhelm Ruppen
Basel

zur 3. Stufe (starke Opioide) zu wechseln. Dies entspricht auch unserem Vorgehen.

Seit mehreren Jahren haben auch Co-Analgetika wie Antidepressiva und Pentinoide ihren festen Platz in der Behandlung von Tumorschmerzen. Die besten NNT (number needed to treat) werden v. a. bei neuropathischen Schmerzen durch die alten trizyklischen Antidepressiva (NNT 3.6) erreicht (9), bei den Pentinoiden hat Gabapentin gemäss einer neueren Übersichtsarbeit ein besseres Nebenwirkungsprofil als Pregabalin (NNH [number needed to harm] 25.6 versus 13.9) (9).

Die analgetische Wirkung von Paracetamol wird vor allem bei starken Schmerzen von vielen Therapeuten oft überschätzt. Paracetamol ist ein schwach wirksames Analgetikum (10, 11), weshalb vor allem bei starken Schmerzen nur wenig Therapie-Nutzen zu erwarten ist.

Weitere Therapie-Optionen

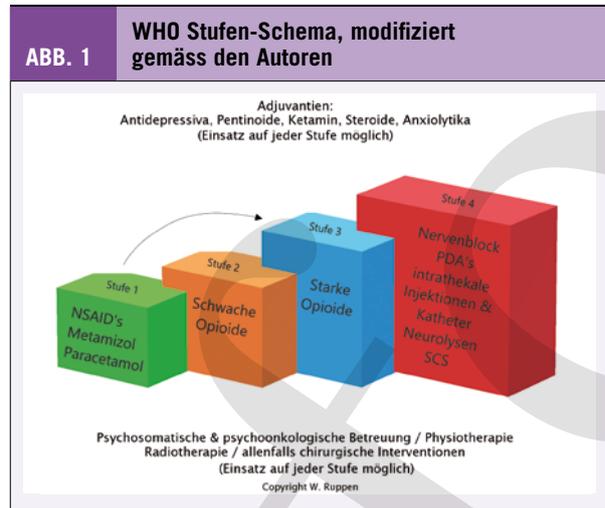
Ebenfalls sehr wichtig sind psychosomatische Aspekte, welche bei Tumorpatienten eine mindestens so grosse Rolle spielen wie bei Schmerzpatienten mit chronisch benignen Schmerzen (12,13). Schmerzedukation, Vermittlung von Strategien zum besseren Umgang mit Schmerzen bis hin zur Hypnosetherapie (14) sollten in Erwägung gezogen werden und in enger Abstimmung mit der Psychoonkologie durchgeführt werden.

Besonders bei einzelnen Knochenmetastasen sollte auch eine Radiotherapie in Betracht gezogen werden, da eine Ansprechrate mit entsprechender Schmerzlinderung von ca. 60% erreicht werden kann (15). Vor allem bei starken Schmerzen ist bis zum Einsetzen der Wirkung einer Radiotherapie an überbrückende loco-regionale Therapie-Optionen zu denken (siehe oben). Gezielt eingesetzte Physiotherapie ist ebenfalls meistens sehr hilfreich (16).

Das Öffnen der Büchse der Pandora: Opioide in der Tumorschmerz-Therapie

In der Therapie chronisch benigner Schmerzen ist die Verschreibung von Opioiden in den letzten Jahren stark unter Druck geraten (17). So stellen sich immer klarer Fragen zur Wirksamkeit und zum

Nebenwirkungsprofil. Eine unlängst publizierte Übersichtsarbeit aus Deutschland kam zum Schluss, dass für chronische Rückenschmerzen die NNT für Opioide nach 4 Wochen 19 betrug, die NNH 6 (Abbruch wegen schweren Nebenwirkungen)(18). Eine aktuelle Cochrane Analyse (19) fand eine allgemeine Nebenwirkungsrate von 78% sowie eine Rate von 7.5% für schwere Nebenwirkungen. Dennoch ist der Opioidverbrauch weltweit zum Teil massiv gestiegen, allen voran in den USA (20), aber auch in der Schweiz (21). Ebenfalls wurde das Suchtpotential deutlich unterschätzt, worüber mittlerweile bereits auch die Medien regelmässig berichten. Unsere Erfahrung deckt sich mit diesen Resultaten bei chronisch benignen Schmerzen. Zudem begegnen wir im Praxisalltag immer wieder Tumor-Patienten mit Opioid-insensitiven Schmerzen. Patienten also, bei denen Opioide auch in höheren Dosen wenig oder gar nicht wirken und oftmals mit Nebenwirkungen assoziiert sind, welche die Lebensqualität empfindlich stören. Besonders häufig ist dies bei neuropathisch bedingten Schmerzen der Fall. Deshalb sollte bei jedem Tumor-Patienten peinlich genau überprüft werden, ob ein therapeutischer Nutzen einer Opioid-Therapie a) überhaupt vorhanden ist und b) in einem vernünftigen Verhältnis zum Nebenwirkungsprofil steht. Komplizierend kommt dazu, dass es dank moderner Immunchemotherapien immer mehr «Long-time-survivor» gibt. Nicht selten werden diese Patienten in der Akutphase ihrer Tumorerkrankung aufgrund Tumor-Therapie-induzierten Schmerzen (postoperative chronische Schmerzen, Chemo- und Radiotherapie-induzierte chronische Schmerzen) mit hohen Opioid Dosen behandelt. Der durchschnittliche Anteil der Patienten mit chronischen Schmerzen nach Tumortherapie ist leider recht hoch und beträgt 28% (22), kann aber je nach Tumorart sehr verschieden und deutlich höher liegen (Brust-Carzinom: 84%)(23). Deshalb sehen wir immer mehr «Long-time-survivor» unter Opioiden. Bei dieser Patientengruppe scheint eine Opiatreduktion oft indiziert zu sein, welche sich aber deutlich anspruchsvoller gestaltet als die initiale Aufdosierung. Warum – so die logische Frage – sollten «Long-time-survivor» von einer chronischen Opioid-Therapie besser profitieren als Patienten mit einem chronisch-benignen Schmerzleiden? Sind Wirkungsver-



lust, die Lebensqualität vermindernde Nebenwirkungen sowie Suchtentwicklung nur bei benignen chronischen Schmerzen zu erwarten?

Die wissenschaftlichen Antworten fehlen, jedoch ist nicht zu erwarten, dass hier Unterschiede zwischen benignen und Tumor-assoziierten Schmerzen bestehen. Ebenfalls nicht schlüssig beantwortet ist die Frage, ob perioperativ verabreichte Opioide bei Tumorpatienten zu einem schlechteren quoad vitam Outcome führen; in vitro (24) sowie in Tierversuchen (25) gibt es Hinweise darauf, es existieren aber noch keine randomisiert-kontrollierten Studien, welche diese Frage schlüssig beantworten.

Dr. med. Tobias Schneider

PDr. med. Wilhelm Ruppen

Departement für Anästhesie, Operative Intensivbehandlung
Präklinische Notfallmedizin und Schmerztherapie
Universitätsspital Basel, Spitalstrasse 21, 4031 Basel
schmerztherapie@usb.ch

Interessenskonflikt: Die Autoren haben keine Interessenskonflikte in Zusammenhang mit dem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ Die Schmerztherapie ist im Allgemeinen und im Speziellen bei Tumorpatienten komplexer geworden
- ◆ Das WHO Stufenschema hat in den letzten Jahren diverse Modifikationen erfahren
- ◆ Chronische Schmerzen mit erheblicher Lebensqualitätseinschränkung aufgrund einer Tumor-Therapie sind häufig (je nach Tumorart bis zu 84% aller Behandelten)
- ◆ Der Einsatz von Opioiden vor allem bei «long time survivors» ist kritisch zu beurteilen
- ◆ Bei persistierenden Schmerzen trotz korrekter Anwendung des WHO Stufenschemas sollte das Hinzuziehen eines breit ausgebildeten Schmerztherapeuten mit profunden Kenntnissen in medikamentöser, interventioneller und psychosomatischer Therapie in Erwägung gezogen werden
- ◆ Neben der medikamentösen Therapie sollte immer auch an psychologische Interventionen, minimal invasive Infiltrationen, Radiotherapie und Physiotherapie gedacht werden
- ◆ Psychosomatische Aspekte sind auch bei der Behandlung von Tumor-Schmerzen dringend zu berücksichtigen
- ◆ Eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit ist die Grundlage, um dem Tumorschmerz-Patienten eine bestmögliche multimodale Schmerztherapie zukommen zu lassen

Messages à retenir

- ◆ La thérapie de la douleur est devenue plus complexe en général et surtout chez les patients atteints de tumeurs.
- ◆ Le schéma graduel de l'OMS a subi diverses modifications ces dernières années
- ◆ La douleur chronique accompagnée d'une diminution significative de la qualité de vie due au traitement tumoral est fréquente (jusqu' à 84% de tous les patients traités, selon le type de la tumeur)
- ◆ L'utilisation des opioïdes, surtout chez les survivants de longue date, doit faire l'objet d'une évaluation critique.
- ◆ En cas de douleurs persistantes malgré l'application correcte du schéma graduel de l'OMS, la consultation d'un thérapeute de la douleur ayant une connaissance approfondie du traitement médicamenteux, interventionnel et psychosomatique devrait être envisagée.
- ◆ En plus de la pharmacothérapie, les interventions psychologiques, l'infiltration mini-invasive, la radiothérapie et la physiothérapie doivent toujours être envisagées.
- ◆ Les aspects psychosomatiques sont également nécessaires de toute urgence dans le traitement des douleurs tumorales.
- ◆ Une étroite collaboration interdisciplinaire est la base pour fournir aux patients souffrant de douleurs tumorales la meilleure thérapie antidouleur multimodale possible.

Literatur:

1. van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. High prevalence of pain in patients with cancer in a large population-based study in The Netherlands. *Pain*. 2007;132(3):312-320
2. Klepstad P, Loge JH, Borchgrevink PC, Mendoza TR, Cleeland CS, Kaasa S. The Norwegian brief pain inventory questionnaire: translation and validation in cancer pain patients. *J Pain Symptom Manage*. 2002;24(5):517-525
3. Breivik H, Cherny N, Collett B, de Conno F, Filbet M, Foubert AJ, et al. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann Oncol*. 2009;20(8):1420-1433
4. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(8):733-742
5. Zech DF, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain*. 1995;63(1):65-76
6. Eisenberg E, Marinangeli F, Birkhahm J, Paladín A, Varrassi G. Time to modify the WHO analgesic ladder?. *Pain Clin Update*. 2005;13(5):1-4
7. Jadad AR, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management. Stepping up the quality of its evaluation. *JAMA*. 1995;274(23):1870-1873
8. Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. *Can Fam Physician*. 2010;56(6):514-517, e202-515
9. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162-173
10. Bandschapp O, Filitz J, Urwyler A, Koppert W, Ruppen W. Tropisetron blocks analgesic action of acetaminophen: a human pain model study. *Pain*. 2011;152(6):1304-1310
11. Lange H, Kranke P, Steffen P, Steinfeldt T, Wulf H, Eberhart LH. [Combined analgesics for postoperative pain therapy. Review of effectivity and side-effects]. *Anaesthesist*. 2007;56(10):1001-1016
12. Kapfhammer HP. [Comorbid depressive and anxiety disorders in patients with cancer]. *Nervenarzt*. 2015;86(3):291-292, 294-298, 300-291
13. Kroenke K, Theobald D, Wu J, Loza JK, Carpenter JS, Tu W. The association of depression and pain with health-related quality of life, disability, and health care use in cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. 2010;40(3):327-341
14. Wortzel J, Spiegel D. Hypnosis in Cancer Care. *Am J Clin Hypn*. 2017;60(1):4-17
15. Roos DE. Radiotherapy for neuropathic pain due to bone metastases. *Ann Palliat Med*. 2015;4(4):220-224
16. Ozalevli S, Ilgin D, Kul Karaali H, Bulac S, Akkoclu A. The effect of in-patient chest physiotherapy in lung cancer patients. *Support Care Cancer*. 2010;18(3):351-358
17. Schneider T, Ruppen W. *Ther Umsch*. 2017;74(5):277-283
18. Hauser W, Bock F, Engeser P, Tolle T, Willweber-Strumpfe A, Petzke F. Long-term opioid use in non-cancer pain. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(43):732-740
19. Els C, Jackson TD, Kunyk D, Lappi VG, Sonnenberg B, Hagtvedt R, et al. Adverse events associated with medium- and long-term use of opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10:CD012509
20. Manchikanti L, Kaye AM, Knezevic NN, McAnally H, Slavin K, Trescot AM, et al. Responsible, Safe, and Effective Prescription of Opioids for Chronic Non-Cancer Pain: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines. *Pain Physician*. 2017;20(2S):S3-S92
21. Wertli MM, Reich O, Signorell A, Burgstaller JM, Steurer J, Held U. Changes over time in prescription practices of pain medications in Switzerland between 2006 and 2013: an analysis of insurance claims. *BMC Health Serv Res*. 2017;17(1):167
22. Bouhassira D, Luporsi E, Krakowski I. Prevalence and incidence of chronic pain with or without neuropathic characteristics in patients with cancer. *Pain*. 2017;158(6):1118-1125
23. Hamood R, Hamood H, Merhasin I, Keinan-Boker L. Chronic pain and other symptoms among breast cancer survivors: prevalence, predictors, and effects on quality of life. *Breast Cancer Res Treat*. 2017
24. Gupta K, Kshirsagar S, Chang L, Schwartz R, Law PY, Yee D, et al. Morphine stimulates angiogenesis by activating proangiogenic and survival-promoting signaling and promotes breast tumor growth. *Cancer Res*. 2002;62(15):4491-4498
25. Bar-Yosef S, Melamed R, Page GG, Shakhari G, Shakhari K, Ben-Eliyahu S. Attenuation of the tumor-promoting effect of surgery by spinal blockade in rats. *Anesthesiology*. 2001;94(6):1066-1073