



Schmerztherapie mit adjuvanten Analgetika

Sabine Sator

Klinische Abteilung für Spezielle Anästhesie und Schmerztherapie, Medizinische Universität/AKH Wien, Wien, Österreich

Dank der heute zur Verfügung stehenden Analgetika und Adjuvantien kann eine Schmerzreduktion bzw. -freiheit mit einer zufriedenstellenden Lebensqualität in den meisten Fällen erreicht werden.

Österreich hat laut Statistik Austria ungefähr 1,8 Mio. chronische Schmerzpatient*innen. Davon leiden ungefähr mehr als 45 % an Rückenschmerzen im oberen bzw. unteren Rückenbereich, gefolgt von Arthrose und Kopfschmerzen. Dabei treten nozizeptive (somatisch und viszeral) sowie neuropathische Schmerzkomponenten häufig in Kombination auf (Abb. 1). Die Schmerztherapie erfolgt üblicherweise nach dem Stufenschema der WHO (Abb. 2).

Schmerzen können die Folge eines primären, systemischen oder metastasierten Tumors sein, sie können Veränderungen sowohl im peripheren als auch im zentralen Nervensystem widerspiegeln. Zusätzlich können Schmerzen durch onkologische Therapien (Chemo- und Strahlentherapie) ausgelöst werden. Hier ist vor allem an Polyneuropathien zu denken.

Zentrales Kriterium einer umfassenden Behandlung sowohl in der Akutschmerztherapie als auch bei chronischer Schmerztherapie ist die eng abgestimmte Einbindung verschiedener Fachdisziplinen. Aufgabe der Schmerztherapeut*innen ist es, diese einzelnen Fachdisziplinen zu koordinieren und die Therapie der somatischen Schmerzkomponente zu führen. Nur eine interdisziplinäre Kooperation (Spitalsärzt*innen, Haus- bzw. Fachärzt*innen, Psycholog*innen, Physiotherapeut*innen, Krankenpflegepersonal und Sozialhelfer*innen) ermöglicht Schmerzpatient*innen eine akzeptable Lebensqualität.

Eine exakte Schmerzanamnese kann die Schmerzursache identifizieren, eine

fundierte Schmerzdiagnose ermöglichen und eine differenzierte medikamentöse Schmerztherapie einleiten. So kann eine optimale Therapieeinstellung für die Patient*innen erreicht werden.

Bei Einhalten von Grundregeln wird die Patient*innen-Compliance gefördert und eine Schmerzreduktion in den meisten Fällen ausreichend herbeigeführt. Dazu gehören eine regelmäßige Einnahme nach einem fixen Zeitschema, eine individuelle Dosierung mit kontrollierter Dosisanpassung und Antizipation (nächste Medikamentengabe muss erfolgen, bevor der schmerzstillende Effekt der vorangegangenen Applikation aufgebraucht ist). Diese Schritte sind notwendig, um Erinnerung und Furcht vor Schmerzen zu löschen.

Bei Einleitung einer Schmerztherapie müssen vorweg die Nebenwirkungen bei Beginn einer Schmerztherapie berücksichtigt und durch eine adäquate Prophylaxe – durch sogenannte Adjuvantien – abgedeckt werden.

Nur zu oft wird durch Standardfehler, wie Verschreiben nach Bedarf oder zu schwache Analgetika bei Unterschätzung der Schmerzintensität, eine Schmerzreduktion nicht adäquat herbeigeführt und damit das Vertrauen der Patient*innen in die Therapie massiv beeinträchtigt. Auch die Angst vor Suchterzeugung durch Vorurteile gegenüber Opioiden führt oft zu einer nicht suffizienten Schmerztherapie. Ein unzureichender Einsatz von Begleitmedikamenten – Adjuvantien – oder eine i.m. oder i.v. Applikation, wenn eine orale Medikation noch möglich ist, können zu einem Complianceverlust führen.

Adjuvantien

Darunter versteht man Arzneimittel, die primär eigentlich in einer anderen Indi-



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

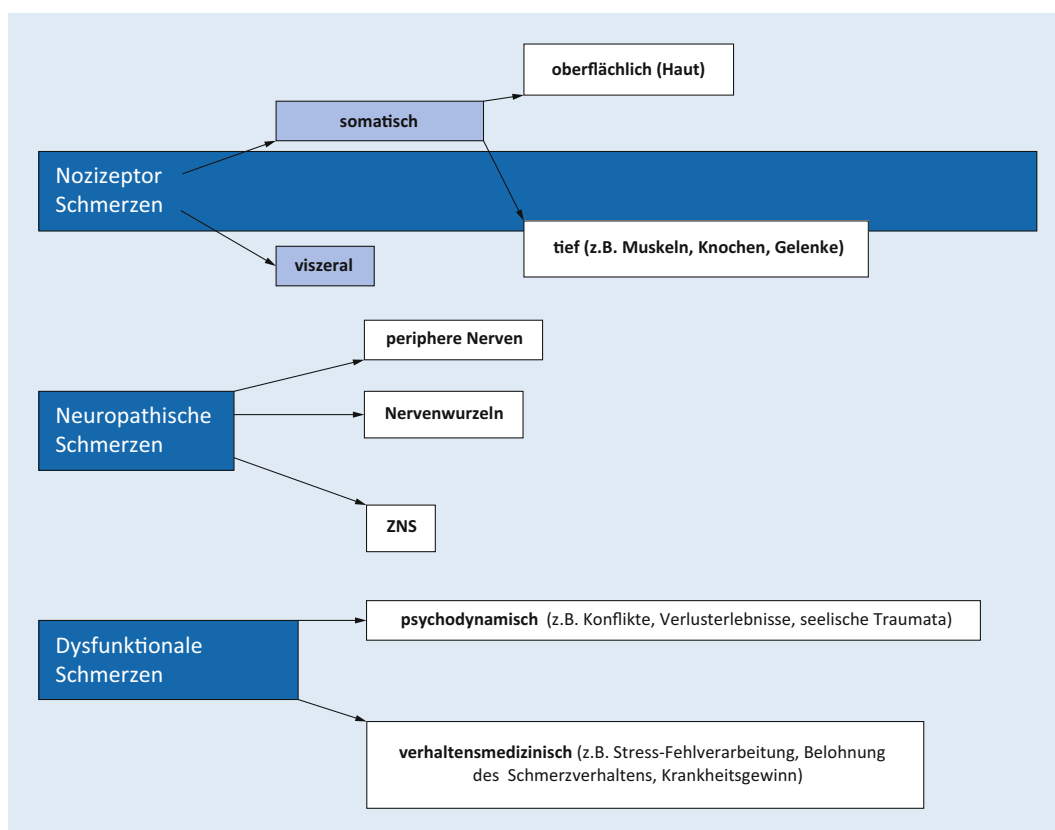


Abb. 1 ◀ Schmerzeinteilung nach Pathogenese

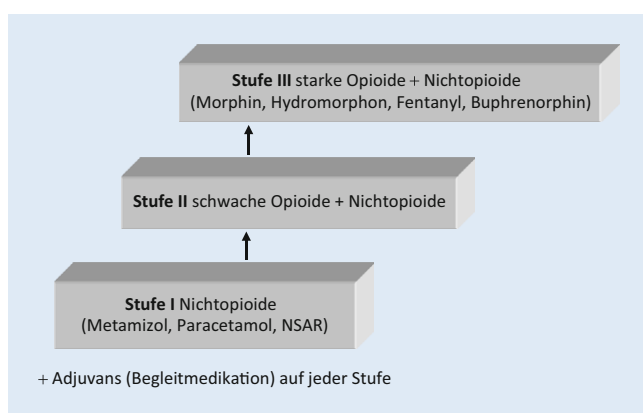


Abb. 2 ◀ WHO-Stufenschema und Adjuvanzen. (Quelle: [29])

kation eingesetzt werden, aber auch in Kombination mit Opioiden oder NSAR zur Schmerzbehandlung wirksam sind. Adjuvanzen oder Co-Analgetika sind Substanzen, die aufgrund anderer Wirkmechanismen Schmerzzustände durchbrechen oder vermindern können. Sie sind keine klassischen Analgetika, können jedoch zur Schmerzlinderung beitragen. Zu den wichtigsten Wirkstoffgruppen gehören: Antidepressiva, Antikonvulsiva, Bisphosphonate, Muskelrelaxanzien, Glukokortikoide, Laxanzien, Antiemetika.

Co-Analgetika, sie werden auch als adjuvante Analgetika bezeichnet, sind fester Bestandteil des WHO-Stufenschemas zur Schmerzbehandlung, das für den Tumorschmerz entwickelt wurde (Abb. 2). Sie können auf jeder Stufe eingesetzt werden und haben vor allem einen Stellenwert bei chronischen Schmerzen. Die Auswahl einer konkreten Substanz sollte sich immer an aktuellen Leitlinien orientieren.

Bei neuropathischen Schmerzen (Schädigung peripherer oder zentraler Nerven, Nerveninfiltration oder Nervenkompression durch Tumorwachstum/

Polyneuropathien nach Chemotherapie, Strahlentherapie oder operativer Nervenläsion), Knochenschmerzen und viszeralen Schmerzen werden zusätzlich Adjuvanzen eingesetzt.

Antidepressiva

Antidepressiva finden breite Anwendung bei neuropathischen Schmerzen (brennend, blitzartig einschießend). Dazu zählen die diabetische Neuropathie, posttherpetische Neuralgie oder neuropathische Schmerzen bei Tumorpatient*innen (nach Bestrahlung/Chemotherapie, durch Nervenkompression des Tumors). Als primärer analgetischer Wirkmechanismus wird die Stärkung des absteigenden, hemmenden schmerzverarbeitenden Systems diskutiert, indem dort die Konzentration von Noradrenalin und Serotonin an zentralen Synapsen steigt [1, 3, 12]. Dabei scheint vor allem die Beeinflussung von Noradrenalin eine zentrale Rolle zu spielen. Einige Studien konnten zeigen, dass der analgetische Effekt, unabhängig von der antidepressiven Wirkung, meist schon in niedrigen Dosen auftritt. In erster Linie

Tab. 1 Antidepressiva		
Substanz	Initialdosis pro Tag (mg)	Übliche Zieldosis pro Tag (mg)
Amitriptylin	10 bis 25 (zur Nacht)	50 bis 150
Nortriptylin	10 bis 25 (zur Nacht)	50 bis 150
Bupropion	2 × 75	300 bis 450
Duloxetin	20 bis 30	60 bis 120
Venlafaxin	75	150 bis 225
Quellen: [1, 3, 7]		

Tab. 2 Antiepileptika		
Substanz	Initialdosis pro Tag (mg)	Übliche Zieldosis pro Tag (mg)
Gabapentin	2 × 100 bis 300	3 × 300 bis 1200 (2400)
Pregabalin	2 × 25 bis 75	2 × 150 bis 300
Carbamazepin	100 (zur Nacht)	3 × 200
Oxcarbazepin	150	2 × 600
Topiramat	25	2 × 100
Lamotrigin	25	200

(und am besten belegt) kommen trizyklische Antidepressiva (TCA) zum Einsatz, wie Amitriptylin. Aber auch Serotonin-(SSRI) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), Citalopram, Venlafaxin oder die moderneren Duloxetin und Trazodon zeigen einen günstigen Effekt in der Schmerztherapie [9, 13, 27]. Wenn eine p.o. Medikation nicht mehr möglich ist, steht Trazodon i.v. zur Verfügung [9, 14].

Wichtig ist es in jedem Fall, diese Medikamente langsam einzuschleichen und zu steigern: „Start low, go slow!“

Verschiedene Gruppen der Antidepressiva wirken analgetisch (Tab. 1). Trizyklische Antidepressiva gehören zu den Mitteln der ersten Wahl bei der Behandlung neuropathischer Schmerzen [5]. Sie finden auch Einsatz bei Fibromyalgie, Rückenschmerzen und bestimmten chronischen Kopfschmerzarten [11, 18, 20, 21, 30]. Der häufigste Vertreter in der Schmerzbehandlung ist Amitriptylin. Kardiale Vorerkrankungen (AV-Block II–III), Engwinkelglaukom oder Prostatahyperplasie stellen Kontraindikationen dar. Nebenwirkungen (kardial, hypotensiv, anticholinerg, sedierend) sind zu beachten. Unerwünschte Nebenwirkungen unter TCA treten – dosisabhängig – bei 30 bis 100% der behandelten Patient*innen auf [12].

Die Therapie mit TCA wird initial mit 10 bis 25 mg abends niedrig begonnen und schrittweise aufgetitriert; beispielsweise wird die Tagesdosis alle drei bis sie-

ben Tage um 10 bis 25 mg erhöht [12]. Zum einen werden so Nebenwirkungen gemildert, zum anderen sind TCA Substrate des metabolisierenden Isoenzym CYP2D6, das bei etwa 10% der kaukasischen Bevölkerung nur gering ausgeprägt ist, daraus kann eine verstärkte Wirkung resultieren [1, 3, 12].

Eine Aufsättigung mit analgetischer Wirkung tritt in der Regel innerhalb einer Woche ein [1, 3, 12]. Diese liegt mit 50 bis maximal 150 mg/d unterhalb der antidepressiven Dosierung. Allerdings gibt es eine konzentrationsabhängige analgetische Wirkung, sodass bei guter Verträglichkeit auch höhere Dosen zur Schmerzbehandlung eingesetzt werden können [1, 3, 12].

Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer wie Venlafaxin, Duloxetin und Milnacipran unterscheiden sich im Verhältnis der Serotonin-/Noradrenalin-Beeinflussung. Die beste Datenlage liegt für Duloxetin vor. Es ist bei neuropathischen Schmerzen und Fibromyalgie wirksam [3, 18, 20]. Für Venlafaxin ist dies bei diabetischer Neuropathie und zur Migräneprophylaxe nachgewiesen [3, 18, 20]. Milnacipran hat in den USA die Zulassung bei Fibromyalgie [2].

Zu den typischen Nebenwirkungen von SNRI zählen Übelkeit, Verstopfung, sexuelle Dysfunktion und Somnolenz. Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer sind meist besser verträglich

als TCA und daher eine gute Option bei neuropathischem Schmerz.

Antikonvulsiva

Diese Medikamentengruppe wird entweder allein oder in Kombination mit den Antidepressiva bei neuropathischen Schmerzen (einschießend, brennend) eingesetzt (Tab. 2). Die analgetische Wirkung beruht auf einer Senkung der neuronalen Aktivität geschädigter Nerven und Stabilisierung neuronaler Zellmembranen durch die Beeinflussung spannungsabhängiger Ionenkanäle. Die Therapie erfolgt einschleichend mit stufenweiser Steigerung. Vertreter sind Carbamazepin (für Tumorpatient*innen mit Schluckstörungen auch in flüssiger Form), Lamotrigin, Gabapentin, Pregabalin.

Substanzen der ersten Wahl beim neuropathischen Schmerz stellen Gabapentin und Pregabalin dar. Sie werden vor allem renal metabolisiert und haben geringere Arzneimittelinteraktionen [7]. Nebenwirkungen sind Benommenheit, Kopfschmerz, Ödeme und Übelkeit [7, 11, 12, 21].

Gabapentin hat eine schlechte orale Verfügbarkeit und eine nichtlineare Pharmakokinetik. Absorption und Übergang in das ZNS laufen über einen sättigbaren Transporter, damit steigt individuell unterschiedlich bei Gabe höherer Dosen der wirksame Anteil nicht mehr proportional an [7]. Deshalb sind längere Einstellungsphasen notwendig, um die richtige Dosierung zu ermitteln [20, 21]. Dagegen wird Pregabalin nicht über einen sättigbaren Transporter resorbiert [20, 21]. Bei Unverträglichkeit ist ein Therapieversuch mit dem jeweils anderen Antiepileptikum sinnvoll [7].

In der Literatur ist auch ein mögliches Missbrauchspotenzial von Gabapentin und Pregabalin beschrieben, wobei beide Substanzen in hohen Einzeldosen genommen werden. Studien zeigten, dass sie zur Steigerung des „High-Effekts“ zusammen mit Methadon eingenommen werden [3, 7, 11, 20, 21]. Personen mit Substanzmissbrauch in der Vorgeschichte sind besonders gefährdet [3, 7, 11, 20, 21].

Beim neuropathischen Schmerz, insbesondere bei der Trigeminusneuralgie, wird Carbamazepin eingesetzt [7, 8, 16].

Die Nebenwirkungen sind vor allem initial Benommenheit und Sedierung (unbedingt schrittweise aufdosieren!), Obstipation, Leukopenie, Rash, Hepatotoxizität und andere [7, 8, 16]. Carbamazepin weist ein hohes Interaktionspotenzial auf.

Oxcarbazepin wird oft besser vertragen und ist wirksam bei diabetischer Neuropathie. Hämatologisch und hepatisch ist es besser verträglich, kann aber zu schwerer Hyponatriämie führen. Daher sind zu Beginn der Therapie regelmäßige Kontrollen des Natriumspiegels empfohlen [7, 8, 16].

Ein weiteres Antikonvulsivum ist Lamotrigin, das per se oder in Kombination mit den vorher angeführten Antikonvulsiva eine additive Wirksamkeit bei verschiedenen neuropathischen Schmerzarten zeigt [7, 8, 16]. Die Daten zur analgetischen Wirksamkeit von Valproat und Phenytoin sind meist sehr alt und limitiert; diese werden daher selten bei neuropathischem Schmerz eingesetzt [7, 16]. Ein Vorteil von Phenytoin ist, dass es bei akuter schwerer Trigeminusneuralgie intravenös gegeben werden kann [7, 16]. Topiramat ist wirksam zur Migränebehandlung, Studien bei neuropathischem Schmerz zeigten jedoch keine einheitlichen Ergebnisse. Die relativ neue Substanz Lacosamid war in Studien wirksam bei diabetischer Neuropathie [7, 16].

Bisphosphonate

In der Tumorschmerztherapie gibt es drei Indikationen für Bisphosphonate: Hyperkalzämie, Knochenschmerzen bei Metastasen und Osteolysen. Sie setzen Entzündungsmediatoren frei, führen zu einer schmerzhaften Dehnung der Knochenhaut und erhöhen die Gefahr schmerzhafter Frakturen [19]. Tumorzellen, die in den Knochen eingewandert sind, sezernieren Interleukine und andere Botenstoffe, hemmen die Osteoblasten, verstärken die Wirkung der Osteoklasten und steigern so insgesamt den Knochenabbau [19].

Ursprünglich wurden Bisphosphonate zur Behandlung der tumorinduzierten Hyperkalzämie entwickelt. Zusätzlich fand man schmerzlindernde Effekte bei Knochenschmerzen durch Metastasen und beim multiplen Myelom [14, 15, 19]. Bisphosphonate sind lang wirksame Hemmstoffe der Osteoklasten. Am wirksamsten sind die neueren Aminobisphosphonate

wie Zoledronat, Pamidronat und Ibandronat, Clodronat p.o., Alendronat p.o., Ibandronat i.v., Pamidronat i.v., Zoledronsäure i.v. oder p.o., um die wichtigsten zu nennen. Zu beachten sind Probleme wie Hypokalzämien, grippeähnliche Symptome direkt nach der Gabe, reduzierte Nierenfunktion und das Risiko von Kiefernekrosen [14, 15, 19]. Vor Einsatz der Bisphosphonate müssen die Patient*innen ihren Zahnstatus sanieren lassen, um etwaigen Knochennekrosen im Unterkiefer vorzubeugen.

Der Antikörper Denosumab ist ebenfalls ein Osteoklasteninhibitor, der zur Osteoporosebehandlung und Behandlung von Komplikationen durch Knochenmetastasen zugelassen ist. Bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs wirkte Denosumab in einer Vergleichsstudie bei Knochenmetastasen geringfügig besser auf den Knochenschmerz als Zoledronat [14, 15, 19]. Vorteil von Denosumab ist, dass es nicht zu grippeähnlichen Symptomen führt und die Nierenfunktion nicht reduziert. Dagegen sind ebenfalls Hypokalzämien und Kiefernekrosen beschrieben. Zum Einsatz der Bisphosphonate liegen insgesamt mehr Erfahrungen vor.

Bei Hyperkalzämie und Osteoporose reguliert Calcitonin gemeinsam mit dem Parathormon maßgeblich den Knochenumbau und den Kalziumstoffwechsel. Aufgrund eines erhöhten Malignitätsrisikos sollte es aber nur kurzfristig zum Einsatz kommen [16, 19, 28]. Calcitonin zeigt sich wirksam bei schmerzhaften malignen Knochenmetastasen, nach schmerzhaften Wirbelbrüchen und beim postoperativen Phantomschmerz [16, 19, 28]. Die Studienergebnisse waren teilweise widersprüchlich. Es kann als Nasenspray oder subkutane Injektion appliziert werden.

Kortikosteroide

Kortikosteroide haben bei neuropathischem Schmerz, Knochenschmerz, Schmerz durch Nervenwurzel- oder Rückenmarkskompression, Leberkapselspannungsschmerz, obstruktiven Darmerkrankungen oder Lymphödemen sowie Kopfschmerz durch erhöhten intrakraniellen Druck und tumorassozierten Schmerzen ihren Stellenwert. Bei Tumorschmerzpatient*innen kann ein Kortisonstoß bei

Nervenkompression (Tumorfunktion des Plexus brachialis oder Plexus lumbosacralis), Weichteilinfektion, Lymphödem, Leberkapselspannungsschmerz, Atemwegsobstruktion, Steigerung des Appetits, Verminderung der Übelkeit, Stimmungsaufhellung und Therapie einer Hyperkalzämie, angewandt werden. Die Studienlage ist allerdings sehr begrenzt [14, 15, 26]. Glukokortikoide spielen in der Tumorschmerztherapie eine wichtige Rolle; selten bei akuten Nervenkompressionen bzw. Hirnödemen. Der Grund liegt in ihren antiödematösen, antiphlogistischen und allgemein roborierenden Wirkungen. Außerdem wird eine Prostaglandinhemmung postuliert, aus der ein direkter analgetischer Effekt abgeleitet werden kann, dessen klinische Relevanz noch unklar ist [14, 15, 26]. Zugleich wirken sie appetitsteigernd und antiemetisch.

In der Tumorbehandlung wird oft Dexamethason eingesetzt, die mineralokortikoide Potenz sollte gering sein. Alternative Präparate sind Prednisolon oder Methylprednisolon (Dexamethason) [14, 15, 26]. Die Dosierung ist je nach Schmerzart sehr unterschiedlich.

Kortikosteroide weisen eine Reihe von Nebenwirkungen auf, die vor allem bei längerer Anwendung und höheren Dosen relevant sind, wie veränderte Lage der Hormone oder zunehmende Osteoporose. Eine Fortecortinstoß-Therapie umfasst eine hohe Initialdosis (32 mg), in der Regel morgendliche Einnahme, danach tägliche Dosisreduktion um die Hälfte. Eine Langzeitanwendung ist selten notwendig, wenn doch, dann in niedrigster Dosierung.

GABA-Rezeptor-Agonisten

Als zentrales Muskelrelaxans wirkt Baclofen als ein selektiver Agonist an γ -Aminobuttersäure-Rezeptoren des Subtyps B. Es kommt bei Spastik p.o. zur Anwendung, bei therapierefraktären Schmerzen bei Spastikern auch intrathekal [3, 7].

NMDA-Rezeptor-Antagonisten

Ketamin, ein Antagonist am NMDA-Rezeptor, hat eine periphere und zentrale analgetische Wirksamkeit [3, 7]. Der NMDA-Rezeptor (N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor) spielt eine Rolle bei der Sensibilisierung

zentraler Neuronen und der Funktion des Opioidrezeptors [3, 7].

Ketamin in subanästhetischer Dosierung kann als Analgetikum bei neuropathischem, entzündlichem, ischämischem und myofaszialem Schmerz, der auf eine Standardtherapie nicht anspricht, eingesetzt werden [14–16]. Ketamin hat auch in der Tumorthherapie und Palliativmedizin einen Stellenwert. Man kann es bei therapierefraktären Schmerzen bzw. bei Opioidtoleranz mit starken Opioiden kombinieren. Dadurch kann der Opioidbedarf teilweise reduziert werden [14–16]. Die Gabe kann oral, subkutan als Bolus oder Dauerinfusion oder auch als Nasensprayerfolgen [14–16]. Orale Zubereitungen sind nicht als Fertigpräparat verfügbar, es liegen aber Rezepturvorschriften vor [11, 14]. Eine nasale Applikation gibt es inzwischen als Fertigpräparat (Spravato®), sie wird auch bei therapierefraktären Depressionen eingesetzt. Die Dosierung ist sehr unterschiedlich und hängt von der Applikations- und der Schmerzart ab. Nebenwirkungen sind psychische Effekte wie Halluzinationen und Delir, die unter der Gabe auftreten können. Meist wird deshalb häufig ein Benzodiazepin oder Haloperidol mit angesetzt [14–16].

Weitere NMDA-Rezeptor-Antagonisten sind Memantin, Amantadin und Dextromethorphan. Studien bei neuropathischem Schmerz zeigten uneinheitliche Ergebnisse. Die Stoffe werden nur eingesetzt, wenn andere Substanzen nicht wirksam waren [14–16].

Spasmolytika

Spasmolytika entspannen die glatte Muskulatur des Magen-Darm-Trakts. Sie sind wirksam bei viszerale Dehnungsschmerzen, Koliken, Schmerz durch Reizdarmsyndrom und Divertikulitis [14, 15]. Obstruktive Störungen des Darmes treten häufig bei Patient*innen mit intraabdominellen Tumoren auf [1]. Verwendet werden Anticholinergika, vor allem Butylscopolamin. Eingesetzt werden auch Scopolamin (als Pflaster), Glycopyrrrolat und das schwächer wirksame Mebeverin [14, 15].

Muskelrelaxanzien

Diese Medikamentengruppe wird bei schmerzhaften Muskelverspannungen eingesetzt. Tetrazepam wurde im August 2013 vom Markt genommen. Wegen möglicher schwerer Hautreaktionen wurde das Nutzen-Risiko-Verhältnis durch die europäische Zulassungsbehörde negativ beurteilt. Eine zugelassene Alternative ist Diazepam, allerdings ist das Risiko einer Abhängigkeit zu bedenken. Tolperison ist nur zur Behandlung der Spastizität bei neurologischen Erkrankungen zugelassen. Flupirtin (Analgetikum mit besonderem Wirkmechanismus und muskelrelaxierend) darf wegen Lebertoxizität nur noch off label eingesetzt werden [14, 15].

Weitere Co-Analgetika

Clonidin, der α_2 -Agonist, hat ebenfalls analgetische Wirkungen. Clonidin wird eingesetzt bei verschiedenen chronischen Schmerzsyndromen, zum Beispiel bei neuropathischem Tumorschmerz [14, 15]. Tizanidin, ebenfalls ein α_2 -Agonist, wirkt zentral antispastisch [14, 15, 30].

Coffein wird schon lange eingesetzt als Adjuvans mit NSAR wie Ibuprofen, Paracetamol oder ASS und kontrovers diskutiert. Ein Review der Cochrane Collaboration (unabhängige Wissenschaftler überprüfen die Evidenzlage anhand der verfügbaren Literatur) kommt zu dem Schluss, dass eine geringe, aber signifikante Steigerung des analgetischen Effekts der NSAR durch Kombination mit Coffein auftritt. Die Coffeinmenge entsprach ungefähr einem Becher Kaffee, was sinnvoll beim postpunktionellen Kopfschmerz ist [10].

Antipsychotika (Neuroleptika) wurden bei verschiedenen Schmerzarten untersucht, zum Beispiel chronischem Kopfschmerz, Fibromyalgie und diabetischer Neuropathie. Auch hierzu liegt ein aktueller Cochrane-Review vor. Danach können Antipsychotika als Co-Analgetika eingesetzt werden; allerdings waren die Studien meist sehr klein und die Ergebnisse sind gemischt. Zudem sind extrapyramidale und sedierende Nebenwirkungen zu beachten [25].

Dronabinol/Cannabidiol (CBD)

Dronabinol, ein THC-Molekül, extrahiert aus dem Harz von Cannabis, ist in Kapselform erhältlich und wurde von der FDA (U.S. Food and Drug Administration) zugelassen zur Behandlung von Chemotherapie induzierter Übelkeit und zur Appetitanregung bei Patient*innen mit AIDS [22, 24]. Randomisierte kontrollierte Studien zeigen zum Teil gute Wirksamkeit gegen Spastik bei multipler Sklerose und nach Rückenmarksverletzungen sowie bei Schmerzen von neuropathischem Charakter und Tumorschmerzen. Nabilon ist ein synthetisches THC-Derivat, das in Kapselform erhältlich ist und von der FDA für die Behandlung von Chemotherapie induzierter Übelkeit, Anorexie und Gewichtsverlust bei Patient*innen mit AIDS [22] zugelassen wurde. Darüber hinaus wurde dieses Medikament als adjuvante Therapie zur Behandlung chronischer Schmerzen zugelassen. Sativex ist ein oromukosaler Spray, der Konzentrationen von THC und CBD aus der Cannabispflanze enthält (plus geringfügige Mengen anderer Cannabisbestandteile) und hat derzeit den Status FDA Investigational New Drug (IND) für die Behandlung von Krebschmerzen. Sativex ist zugelassen in Österreich als adjuvante Behandlung von multipler Sklerose, Spastik und unter bestimmten Voraussetzungen für neuropathische Schmerzen und opioidresistente Krebschmerzen. Als typische Nebenwirkung der psychotropen Wirkung von THC treten Müdigkeit und Schwindel auf [22, 24].

Epidolex ist eine flüssige Formulierung von CBD mit FDA-IND-Status zur Behandlung hartnäckiger Anfallssyndrome bei Kindern – und wird derzeit zur Behandlung chronischer Schmerzen untersucht. Cannabinoide können bei therapierefraktären Schmerzen als Add-on-Therapie eingesetzt werden. Bei ausgewählten Patient*innen können Cannabismedikamente bei nicht ausreichendem Effekt von Erst- und Zweitlinientherapien in Betracht gezogen werden. Neue Erkenntnisse in der Grundlagenforschung zum Endocannabinoidsystem lassen in der Zukunft auf spezifischere Cannabinoidmedikamente mit besserer Wirkung hoffen. Allfällige Folgen einer langjährigen Cannabismedi-

kation lassen sich aktuell durch mangelnde Studien nicht abschätzen.

Nebenwirkungen/ Symptomkontrolle

Die Auswahl eines Analgetikums richtet sich nach Ursache und Stärke des Schmerzes, Dauer der Behandlung und den zu erwartenden Nebenwirkungen in Abhängigkeit vom Schweregrad des Schmerzes. Eine differenzierte Analgetikaanwendung berücksichtigt pharmakodynamische und pharmakokinetische Eigenschaften. Das mögliche Nebenwirkungsrisiko des Analgetikums muss in einem vertretbaren Verhältnis zum therapeutischen Nutzen stehen.

Die gleichzeitige Verwendung von Substanzen derselben Wirkstoffklasse ist nicht sinnvoll.

Eine Langzeitanwendung von NSAR ist prinzipiell zu vermeiden. Wenn jedoch NSAR zum Einsatz kommen, sind immer Protonenpumpenhemmer als adjuvante Prophylaxe zu verordnen, um die häufigste Nebenwirkung, gastrointestinale Komplikationen bis zu Blutungen, zu minimieren. Nichtsteroidale Antirheumatika haben eine analgetische, antiphlogistische und antipyretische Wirkung. Metamizol weist zusätzlich eine spasmolytische Komponente auf. Bei Tumorpatient*innen mit Knochenmetastasen bzw. bei älteren Patient*innen mit verschiedenen Begleiterkrankungen, bei welchen NSAR kontraindiziert sind (Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Niereninsuffizienz, antikoaguliert u.a.) ist eine Kombination von Naproxen mit Protonenpumpenhemmern (z.B. Vimovo®) eine gute Kombination mit Metamizol.

Nebenwirkungen bei Verabreichung von Opioiden können durch Vorbeugungsmaßnahmen vermieden werden.

Obstipation ist die wichtigste und hartnäckigste Nebenwirkung bei der Schmerztherapie mit Opioiden. Sie ist entweder durch eine verzögerte Darmpassage oder einen gestörten Entleerungsreflex bedingt. Deswegen muss immer vom Beginn der Opioidapplikation eine Begleitmedikation mit Laxanzien erfolgen. Basismaßnahmen zur Unterstützung der Laxanzientherapie wie Mobilisation der Patient*innen, Gabe von ballaststoffrei-

cher Kost und reichlich Flüssigkeit sind additiv sinnvoll. Oft ist gerade bei Tumorpatient*innen eine therapierefraktäre Obstipation vorhanden, die man zusätzlich mit Naloxegol gut beherrschen kann. Die nächste Stufe wäre mit dem Röntgenkontrastmittel Iopamidol, die eigentlich immer eine Obstipation lösen kann [1, 3, 14, 15].

Bei Erstbeginn mit einem schwachen bzw. starken Opioid ist die ersten 5–7 Tage ein Antiemetikum hilfreich, um die zentrale Übelkeit als Symptom bei Opiatneubeginn auszublenden. Erbrechen ist bei Tumorschmerzpatient*innen ein Symptom, das ganz unterschiedliche Ursachen hat. Dazu gehören u.a. Gastroenteritiden, (Sub)ileus, Magenausgangstenosen, akutes Abdomen, erhöhter Hirndruck, metabolische Störungen (z.B. Urämie, Hyperkalzämie) und Arzneimittel (Opiode, Zytostatika) [1, 3, 14, 15].

Antiemetische Substanzen:

- Antihistaminika (z.B. Dimenhydrinat)
- Neuroleptika (z.B. Haloperidol)
- Anticholinergika (z.B. Scopolamin, Mebeverin),
- prokinetische Substanzen (z.B. Metoclopramid, Cisaprid, Domperidon)
- 5-HT₃-Antagonisten (z.B. Ondansetron, Granisetron, Tropisetron)
- Glukokortikoide (z.B. Dexamethason)
- Benzodiazepine (z.B. Diazepam, Midazolam)
- Cannabinoide

Topisch wirksame Substanzen

Lidocain 5%: Lidocain wird in Form von Pflastern und Cremes erfolgreich zur topischen Therapie bei lokalem neuropathischem Schmerz eingesetzt. Dabei sind die Anwendungsmodalitäten des jeweiligen Präparats genau zu beachten. Das Lidocain-5%-Pflaster ist zugelassen bei neuropathischem Schmerz nach Herpes-Zoster-Erkrankung. Das Pflaster darf maximal zwölf Stunden täglich aufgeklebt werden. Es kann geteilt und auf das betroffene Areal geklebt werden (maximal drei Pflaster gleichzeitig) und als Alternative bei Allodynie eingesetzt werden [1, 3, 4, 14, 15, 17].

Capsaicin 8%: Eine zusätzliche Therapiemöglichkeit stellt seit 2010 ein 8-%-

Capsaicin-Pflaster bei therapierefraktären neuropathischen Schmerzen, mit Allodynie nach z.B. Post-Zoster-Neuralgie, Narbenschmerzen, Polyneuropathien (nach Chemo- und Strahlentherapie) und anderen neuropathischen umschriebenen Schmerzen dar. Capsaicin ist eine im Chilipfeffer vorkommende Substanz. Die topische Applikation hemmt die periphere nozizeptive Transmission [3]. Es wird ambulant für 1 h (außer Fußsohlen ½ h) appliziert und kann alle drei Monate angewendet werden. Unter dieser Therapie verbessert sich die Allodynie sehr und Medikamente können zusätzlich eingespart werden [5, 6, 23, 31]. Auch dieses Pflaster kann geteilt werden. Beim Umgang mit dem Pflaster werden Nitrilhandschuhe empfohlen, da es sonst zu starken Reizungen an anderen Haut- und Schleimhautstellen kommen kann. Nebenwirkungen können Rötung, Schwellung und ein Erythem bis zu drei Tagen sein. Der brennende Schmerz kann auch bis zu drei Tagen anhalten und wird am besten durch Kühlung bewerkstelligt.

Zusammenfassung

Co-Analgetika werden bei chronischen und neuropathischen Schmerzen eingesetzt (■ Tab. 3). Zusätzlich können diese Substanzen der Symptomkontrolle dienen. Wenn Nebenwirkungen adäquat durch Adjuvantien abgedeckt werden, kann auch die Compliance verbessert werden.

Die Wirkung der meisten Co-Analgetika tritt langsamer ein als die von NSAR oder Opioiden, ein langes Auftitrieren ist notwendig ist. Für TCA wird eine Anwendung von mindestens sechs bis acht Wochen empfohlen, davon eine bis zwei Wochen bei der maximal vertragenen Dosis [3, 12].

Je nach Schmerzart und Chronifizierung der Erkrankung werden Co-Analgetika als Mono- oder Kombinationstherapie verwendet. Vor allem in der Tumorschmerztherapie werden sie mit NSAR und Opioiden kombiniert und können opioidsparend wirken. Dabei sind mögliche Wechselwirkungen, zum Beispiel Serotoninsyndrom, erhöhtes Blutungsrisiko, anticholinerge Effekte, Sedierung und CYP-Interaktionen zu beachten [25]. Auch die Kombination zweier Co-Analgetika

Tab. 3 Empfohlener Einsatz von Co-Analgetika in Leitlinien		
Schmerzart	Co-Analgetika	Quelle
Chronisch neuropathische Schmerzen	Gabapentin, Pregabalin, TCA, SNRI, Capsaicin, Lidocain (topisch)	Leitlinie chronisch neuropathischer Schmerz [3]
Trigeminusneuralgie	1. Wahl: Carbamazepin, Oxcarbazepin, akut: Phenytoin 2. Wahl: Phenytoin, Baclofen (als Zusatz), Lamotrigin, Pregabalin, Gabapentin	Leitlinie chronisch neuropathischer Schmerz [3] Leitlinie Trigeminusneuralgie [8]
Diabetische Neuropathie	TCA, Duloxetin, Pregabalin	Nationale Versorgungsleitlinie Neuropathie bei Diabetes [16]
Fibromyalgie	Amitriptylin, Duloxetin	Leitlinie Fibromyalgiesyndrom [2]
Tumorschmerz	Allgemein: Kortikosteroide, Antikonvulsiva, Antidepressiva Knochenmetastasen: Bisphosphonate, Denosumab Neuropathischer Schmerz: TCA, Antikonvulsiva	Europäische Leitlinie Tumorschmerz [14]

ist möglich, wenn unter einer Substanz keine ausreichende Wirkung erzielt wird. Dosisanpassungen sollten immer nur bei einer Substanz zu einem Zeitpunkt erfolgen, um mögliche Nebenwirkungen oder verbesserte Wirkung eindeutig zuordnen zu können.



© privat

A.o. Univ.-Prof. Dr. Sabine Sator

Klinische Abteilung für Spezielle Anästhesie und Schmerztherapie, Medizinische Universität/AKH Wien
Wien, Österreich
sabine.sator@meduniwien.ac.at

Funding. Open access funding provided by Medical University of Vienna.

Interessenkonflikt. S. Sator gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

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 ordnungsge-

mäß 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. Anekar AA, Cascella M. WHO analgesic ladder. In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls; 2022.
2. AWMF. S3 guideline of AWMF—definition, pathophysiology, diagnosis and therapy of fibromyalgia syndrome. Z Orthop Unfall. 2008;146:293–6.
3. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain. 2010 revision. Eur J Neurol. 2010;17:1113–e88.
4. Barletta M, Reed R. Local anesthetics: pharmacology and special preparations. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2019;49:1109–25.
5. Blair HA. Capsaicin 8% dermal patch: a review in peripheral neuropathic pain. Drugs. 2018;78:1489–500.
6. Bonezzi C, Costantini A, Cruccu G, et al. Capsaicin 8% dermal patch in clinical practice: an expert opinion. Expert Opin Pharmacother. 2020;21:1377–87.
7. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, et al. Neuropathic pain. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17002.
8. Cruccu G, Gronseth G, Alksne J, et al. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. Eur J Neurol. 2008;15:1013–28.
9. Davis MP. Cancer-related neuropathic pain: review and selective topics. Hematol Oncol Clin North Am. 2018;32:417–31.

10. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Caffeine as an analgesic adjuvant for acute pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2014;2014:Cd9281.
11. Derry S, Bell RF, Straube S, et al. Pregabalin for neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2019;1:Cd7076.
12. Dharmshaktu P, Tayal V, Kalra BS. Efficacy of antidepressants as analgesics: a review. J Clin Pharmacol. 2012;52:6–17.
13. Falk S, Dickenson AH. Pain and nociception: mechanisms of cancer-induced bone pain. J Clin Oncol. 2014;32:1647–54.
14. Fallon M, Giusti R, Aielli F, et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO clinical practice guidelines. Ann Oncol. 2018;29:iv166–iv91.
15. Fallon MT. Neuropathic pain in cancer. Br J Anaesth. 2013;111:105–11.
16. Gilron I, Baron R, Jensen T. Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc. 2015;90:532–45.
17. Gudín J, Nalamachu S. Utility of lidocaine as a topical analgesic and improvements in patch delivery systems. Postgrad Med. 2020;132:28–36.
18. Gül ŞK, Tepetam H, Gül HL. Duloxetine and pregabalin in neuropathic pain of lung cancer patients. Brain Behav. 2020;10:e1527.
19. Khan AA, Gurnani PK, Peksa GD, et al. Bisphosphonate versus bisphosphonate and calcitonin for the treatment of moderate to severe hypercalcemia of malignancy. Ann Pharmacother. 2021;55:277–85.
20. Kremer M, Salvat E, Müller A, et al. Antidepressants and gabapentinoids in neuropathic pain: mechanistic insights. Neuroscience. 2016;338:183–206.
21. Mathieson S, Lin CC, Underwood M, et al. Pregabalin and gabapentin for pain. BMJ. 2020;369:m1315.
22. Poyatos L, Pérez-Acevedo AP, Papaseit E, et al. Oral administration of cannabis and Δ-9-tetrahydrocannabinol (THC) preparations: a systematic review. Medicina (Kaunas). 2020;56:309.
23. Privitera R, Anand P. Capsaicin 8% patch Qutenza and other current treatments for neuropathic pain in chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN). Curr Opin Support Palliat Care. 2021;15:125–31.
24. Romero-Sandoval EA, Kolano AL, Alvarado-Vázquez PA. Cannabis and Cannabinoids for chronic pain. Curr Rheumatol Rep. 2017;19:67.
25. Seidel S, Aigner M, Ossege M, et al. Antipsychotics for acute and chronic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013;2013:Cd4844.
26. Strobach D. Clinically significant drug-drug interactions between analgesics and psychotropics. Med Monatsschr Pharm. 2012;35:245–54. quiz 255–246.
27. Tinastepe N, Oral K. Neuropathic pain after dental treatment. Agri. 2013;25:1–6.
28. Wells G, Chernoff J, Gilligan JP, et al. Does salmon calcitonin cause cancer? A review and meta-analysis. Osteoporos Int. 2016;27:13–9.
29. World Health Organization. Cancer Pain Relief. Geneva, Switzerland: World Health Press; 1986.
30. Xu L, Zhang Y, Huang Y. Advances in the treatment of neuropathic pain. Adv Exp Med Biol. 2016;904:117–29.
31. Yang F, Zheng J. Understand spiciness: mechanism of TRPV1 channel activation by capsaicin. Protein Cell. 2017;8:169–77.

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Hier steht eine Anzeige.



Hier steht eine Anzeige.

