

Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)

Bisacodyl: DULCOLAX (A, CH)

Buprenorphin, transdermal: TRANSTEC (A, CH)

Fentanyl, transdermal: DUROGESIC (A, CH)

Haloperidol: HALDOL (A, CH)

■ **Es ist inakzeptabel, dass zum Zeitpunkt der Markteinführung von ▼Ciclesonid (ALVESCO) nur eine plazebo-kontrollierte Therapiestudie vollständig veröffentlicht ist, aber kein Vergleich mit Standardmitteln.**

■ **Nach bisher vorliegenden fragmentarischen Berichten bessert das inhalative Kortikoid Asthmasymptome besser als Plazebo und gleich gut wie Budesonid (PULMICORT u.a.) und Fluticason (FLUTIDE u.a.).**

■ **Angebliche Vorteile durch verringerte Störwirkungen sind bislang nicht nachvollziehbar belegt. Wir sehen nach derzeitigem Kenntnisstand keine Vorteile für Ciclesonid.**

(R = randomisierte Studie)

- 1 British guideline on the management of asthma (2004): <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign63.pdf>
- 2 Ärzte Ztg. vom 19. März 2004
- 3 Ärzte Ztg. vom 8. März 2005
- 4 Altana: Fachinformation ALVESCO, Stand Jan. 2005
- R 5 CHAPMAN, K.R. et al.: Allergy 2005; 60: 330-7
- 6 REYNOLDS, N.A., SCOTT, L.J.: Drugs 2004; 64: 511-9
- 7 HUMBERT, M.: Expert Opin. Investig. Drugs 2004; 13: 1349-60
- 8 Scrip 2004; Nr. 2915: 25

## Übersicht

### MEDIKAMENTÖSE THERAPIE VON TUMORSCHMERZEN (II)

Mit einem Überblick über Opioidstörwirkungen, Alternativen zu Morphin (MST RETARD u.a.) per os sowie Koanalgetika schließen wir unsere Übersicht zur medikamentösen Therapie von Tumorschmerzen ab (allgemeine Hinweise und Stufenschema der WHO siehe a-t 2005; 36: 19-22).

**UNERWÜNSCHTE OPIOIDWIRKUNGEN:** Zu Beginn der Opioidtherapie leiden 30% bis 60% der Patienten unter **Übelkeit und Erbrechen**. Bei der Mehrzahl entwickelt sich innerhalb von fünf bis zehn Tagen eine Toleranz hinsichtlich dieses Störeffektes.<sup>1</sup> Patienten, die mit einer Opioidtherapie beginnen, sollen für den Bedarfsfall mit Antiemetika versorgt werden, z.B. Metoclopramid (PASPERTIN u.a.).<sup>1-3</sup>

Auch die Opioid-bedingte **Sedierung**, die bei Behandlungsbeginn und jeweils bei Dosissteigerung auftreten kann, bildet sich in der Regel innerhalb weniger Tage nach stabiler Einstellung zurück.<sup>2,4</sup> Dies gilt auch für Verwirrtheit, die hauptsächlich ältere Menschen betrifft.<sup>4</sup> Unter stabiler Morphindosis ist in der Regel Fahrtüchtigkeit gegeben (a-t 1997; Nr. 11: 117 und 1998; Nr. 8: 74). Sie muss jedoch immer individuell vom behandelnden Arzt festgestellt werden.

Die häufigste Störwirkung, die bei der Mehrzahl der Opioid-Anwender auftritt und gegen die sich keine Toleranz entwickelt, ist die **Obstipation**, die bis zum Ileus führen kann. Begleitend zur Tumorschmerztherapie mit Opioiden wird daher in Leitlinien die regelmäßige Prophylaxe mit Laxanzien empfohlen, die gleichzeitig mit Beginn der Opioidtherapie starten soll.<sup>1-6</sup> Studien, die den Vorteil eines Abführmittels gegenüber einem anderen belegen, fehlen. Empfehlungen beruhen auf klinischen Erfahrungen.<sup>7</sup> Unseres Erachtens ist Laktulose (BIFITERAL u.a.) Mittel der Wahl. In zweiter Linie kommen alternativ oder ergänzend die darmwandreizenden Laxanzien Bisacodyl (DULCOLAX u.a.) oder Natriumpicosulfat (LAXOBERAL u.a.) in Betracht.

Zu den weiteren potenziellen Opioid-Nebenwirkungen gehören **Mundtrockenheit, Hypotonie, Harnverhaltung und Juckreiz**.

Schmerz ist ein physiologischer Antagonist der **atemdepressiven Wirkung** von Opioiden.<sup>8</sup> In der regelrechten Tumorschmerztherapie, in der die Dosis des Opioids schrittweise bis zur Schmerzstillung gesteigert wird, ist das Risiko einer opioidbedingten Atemdepression gering.<sup>4,5</sup> Klinisch relevante **Toleranzentwicklung** gegenüber den analgetischen Opioid-effekten und psychische Abhängigkeit sind hier nicht zu befürchten. Dosissteigerung geht in der Regel mit Fortschreiten der Erkrankung einher.<sup>1</sup>

Vor allem bei höherer Dosierung oder Niereninsuffizienz können zentralnervöse toxische Effekte wie Agitation, Verwirrtheit, Halluzinationen und Myoklonien auftreten. Das Auftreten dieser neurotoxischen Störwirkungen signalisiert, dass die Dosis für den Patienten zu dem Zeitpunkt zu hoch ist. Zur Behandlung wird daher Dosisreduktion empfohlen.<sup>1,6</sup> Im Einzelfall kann auch symptomatische Therapie mit Haloperidol (HALDOL u.a.) erforderlich werden.

Opioidbedingte neurotoxische Effekte oder auch anhaltende Übelkeit können bedeuten, dass die Dosis nicht bis zur schmerzstillenden Wirksamkeit gesteigert werden kann. Für diese Patienten gibt es neben der Option, die unerwünschte Wirkung symptomatisch zu behandeln oder durch Kombination mit nichtopioiden oder adjuvanten Analgetika Opioid einzusparen, die Empfehlung, das Opioid zu wechseln (so genannte **Opioidrotation**).<sup>1-3,6</sup> Von dem Wechsel erhofft man sich einen besseren therapeutischen Index, also bessere Schmerzlinderung bei weniger ausgeprägten Nebenwirkungen. Die Evidenz für dieses Vorgehen ist jedoch dürftig. Einer aktuellen systematischen Übersicht zufolge gibt es nur unkontrollierte Studien und Fallberichte zu der Fragestellung. Bis auf eine kommen alle Arbeiten zu einem positiven Ergebnis.<sup>9</sup> Wegen der fehlenden Kontrollgruppen ist dies jedoch mit Vorsicht zu interpretieren. Hinzu kommt, dass äquianalgetische Dosierungen interindividuell variieren und sich auch bei einem Patienten ändern können, in Abhängigkeit von Schmerztyp, Nierenfunktion oder vorangegangener Opioidexposition.<sup>1</sup> Die theoretisch geltenden äquianalgetischen Dosierungen stellen daher nur Näherungswerte dar. Nicht spezialisierten Ärzten wird der Opioidwechsel ohne Beratung durch schmerztherapeutische Experten nicht empfohlen.<sup>2</sup>

Wenn das Opioid gewechselt wird, soll wiederum ein reiner  $\mu$ -Agonist verwendet werden.<sup>7</sup> Als reine stark wirksame  $\mu$ -Agonisten stehen neben Fentanyl (DUROGESIC, siehe unten) in erster Linie Hydromorphon (DILAUDID, PALLADON) und Oxycodon (OXYGESIC) zur Verfügung. Hydromorphon hat eine 5- bis 10fach stärkere analgetische Potenz als Morphin. Oxycodon ist per os mit etwa 60% bis 90% etwas besser bioverfügbar als Morphin. Die äquianalgetische Oxycodondosis per os beträgt etwa 1/2 bis 2/3 einer oralen Morphindosis.<sup>2</sup> Oxycodon wird in Deutschland nur in Retardformulierung angeboten. Von Hydromorphon gibt es neuerdings auch schnell freisetzende Zubereitungen z.B. zur Kupierung von Durchbruchschmerzen. Wegen der ausgeprägten interindividuellen Unterschiede in Plasmahalbwertszeit, relativer analgetischer Potenz und Wirkdauer wird von der Verwendung des reinen  $\mu$ -Agonisten **Levomethadon\*** (POLAMIDON) durch nicht spezialisierte Ärzte abgeraten.<sup>2</sup> **Pethidin** (DOLANTIN u.a.) wird wegen Kumulation eines neurotoxischen Metaboliten allgemein abgelehnt.<sup>1,3,6,7</sup>

**ALTERNATIVE APPLIKATIONSWEGE:** Für Patienten, die Morphin nicht (mehr) schlucken können, zum Beispiel wegen Schluckbeschwerden, Mundschleimhautentzündung, Obstruktion oder schwerer Übelkeit, bieten sich alternativ in erster Linie der transdermale und der subkutane Applikationsweg an.

Lipophile Opiode werden über die **Haut** aufgenommen. Zur transdermalen Anwendung werden Fentanyl und Buprenorphin (TRANSTEC) angeboten. Die Pflaster sind für eine Wirkdauer von 72 Stunden vorgesehen. Wegen der trägen, schwer steuerbaren Kinetik der Opiode bei Aufnahme über die Haut kommt diese Applikation nur für Patienten mit stabilem Bedarf in Betracht.<sup>1,2</sup>

**Buprenorphin** lässt als Partialagonist eine ungehinderte Dosissteigerung bei stärker werdenden Schmerzen nicht zu, da ab einer bestimmten Dosis nur noch Störwirkungen zunehmen, nicht aber die analgetische Wirkstärke (Ceiling-Effekt). Insbesondere in englischsprachigen Leitlinien wird von Buprenorphin daher ausdrücklich abgeraten.<sup>1,6</sup> Vergleiche von transdermale Buprenorphin mit Morphin oder mit an-

\* Das Razemat Methadon (METHADDICT) ist in Deutschland ausschließlich zur Substitutionstherapie bei Opioidabhängigkeit zugelassen.

Hydromorphon: HYDAL (A) PALLADON (CH)

Laktulose: DUPHALAC (A, CH)

Levomethadon als Analgetikum: KETALGIN (CH)

Metoclopramid: PASPERTIN (A, CH)

Natriumpicosulfat: LAXASAN (A) LAXOBERON (CH)

Oxycodon: OXYCONTIN (A, CH)

Pethidin: ALODAN „GEROT“ (A) PETHIDIN STREULI (CH)