

Durchbruchschmerzen: Behandlung in der Hausarztpraxis

Tumorpatienten und Patienten mit chronischen Schmerzen, zum Beispiel mit postherpetischer Neuralgie, Lumbalgie, neuropathischen oder Phantomschmerzen – vor Durchbruchschmerzen ist niemand gefeit. Umso wichtiger sind eine korrekte Schmerzanamnese und eine daraus resultierende, patientenfreundliche Anwendung verschiedenster Therapieoptionen in der hausärztlichen Praxis.

**Tanja Hohenwarter, Stefan Neuwersch
und Rudolf Likar**

Durchbruchschmerzen können bei verschiedensten chronischen Schmerzsyndromen benignen oder malignen Ursprungs auftreten. Es handelt sich dabei um Schmerzempfindungen, welche sich entweder spontan oder getriggert einstellen. Triggerfaktoren können unter anderem willkürliche oder unwillkürliche Bewegung, psychische oder physische Belastung oder das Ende des Dosierintervalls sein. Diese plötzlich auftretenden Schmerzempfindungen durchbrechen aufgrund ihrer Intensität den ansonsten suffizient behandelten Basisschmerz. Die Schmerzstärke wird mit stark bis sehr stark beschrieben.

Zumeist hält der Durchbruchschmerz rund 30 Minuten lang an; das Schmerzmaximum tritt im Durchschnitt nach 3 bis 5 Minuten auf. Über den Tag verteilt berichten die Patienten von meist vier Durchbruchschmerzepisoden.

Der Basisschmerz besteht unbehandelt mehr als 12 Stunden pro Tag und wird mit retardierten Schmerzmedikamenten behandelt. Er gilt als suffizient behandelt, wenn die Schmerzstärke für mindestens 12 Stunden pro Tag als mild angegeben wird.

MERKSÄTZE

- ❖ Durchbruchschmerzen dauern meist etwa 30 Minuten lang an mit einem Schmerzmaximum nach 3 bis 5 Minuten.
- ❖ Bei plötzlich auftretenden Durchbruchschmerzen wirkt Fentanyl sehr rasch und kumuliert nicht.

Schmerzanamnese und Diagnostik

Eine ausführliche Schmerzanamnese (Schmerzqualität, -lokalisierung, -intensität, -trigger usw.) sowie eine gründliche klinische Untersuchung sind Voraussetzungen für eine suffiziente Schmerztherapie. Die Diagnostik umfasst ebenso bildgebende Verfahren, um gegebenenfalls durch kausale Therapieoptionen oder invasive Schmerztherapie eine Linderung der Beschwerden bewirken zu können.

Behandlungsoptionen von Durchbruchschmerzen

Voraussetzung für eine erfolgreiche und individuelle Therapie von Durchbruchschmerzen ist eine suffiziente Basisschmerztherapie. Eine alleinige Erhöhung der Basismedikation zur Coupierung der Schmerzspitzen ist aufgrund der möglichen unerwünschten Wirkungen nicht zielführend. Ausserdem müssen mögliche Einnahmeformen sowie die jeweilige Betreuungssituation berücksichtigt werden. Die aus der Schmerzanamnese hervorgegangene Kenntnis über die Schmerzqualität gibt Aufschluss über die Wahl des Analgetikums. So können sich Kombinationen von zwei verschiedenen Wirkstoffen als durchaus sinnvoll erweisen.

Nichtopioide

Die nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR; Hauptwirkstoffklasse der Nichtopioide) eignen sich nur bedingt zur Behandlung von Durchbruchschmerzen. Der Wirkeintritt erfolgt frühestens nach 30 Minuten, und die Wirkdauer beträgt mehrere Stunden. Aufgrund ihres antiinflammatorischen Wirkprofils haben sie jedoch bei bestimmten Schmerzformen einen guten schmerzstillenden Effekt und beeinflussen somit die Durchbruchschmerzen positiv. Die Dosis ist aufgrund der relativ hohen Toxizität (v. a. renal und kardiovaskulär) jedoch begrenzt.

Metamizol und Paracetamol sind vor allem bei viszeralen, krampfartigen Schmerzen indiziert. Es muss jedoch aufgrund der Wirkdauer (4–6 h) auf eine mindestens viermal tägliche Verabreichung geachtet werden.

Opioide

In retardierter Form werden sie zur Behandlung der Basisschmerzen verwendet, in unretardierter Form als Rescue-Medikation. Bei leicht vorhersehbaren Durchbruchschmerzen sollte die Rescue-Medikation entsprechend früh eingenommen werden.

Orales, unretardiertes Hydromorphon und Oxycodon eignen sich sehr gut als Rescue-Medikation. Andere Applikationswege sind intravenös oder subkutan. Morphin i.v. wirkt nach

Eckdaten zu neueren Fentanylpräparationen zur Behandlung von Durchbruchschmerzen

	Abstrat® (in der Schweiz nicht mehr im Handel)	Actiq®	Effentora®	Instanyl® (in der Schweiz nicht im Handel)	PecSys® (in der Schweiz nicht im Handel)
Wirkeintritt	5 min Evidenzgrad: Ib [1]	5 min Evidenzgrad: Ib [2]	5 min Evidenzgrad: Ia [3, 4]	5 min Evidenzgrad: Ib [5]	5 min Evidenzgrad: Ia [6]
Eintritt einer klinisch relevanten Schmerzreduktion**	10 min Evidenzgrad: Ib [7]	10 min Evidenzgrad: Ia [8, 9]	10 min Evidenzgrad: Ia [3]	10 min Evidenzgrad: Ia [10]	10 min Evidenzgrad: Ia [6]
Wirkdauer*	60 min Evidenzgrad: Ib [7]	60 min Evidenzgrad: Ib [8] 145 min Dosis 200 µg gemessen bei Patienten mit postoperativen Schmerzen Evidenzgrad: Ib [2]	120 min Evidenzgrad: Ia [3]	56 min Evidenzgrad: Ib [11]	60 min Evidenzgrad: Ia [6, 12]
Plasmakonzentration C _{max}	0,2–1,3 ng/ml nach Applikation von Einzeldosen von 100, 200 und 400 µg bei opioid-toleranten Tumorpatienten Evidenzgrad: Ib [7]	1,26 ng/ml Dosis 800 µg Evidenzgrad: Ia [13]	1,02 ng/ml Dosis 400 µg Evidenzgrad: Ia [14]	0,35–1,2 ng/ml nach Applikation von Einzeldosen von 50, 100 bzw. 200 µg bei opioid-toleranten Tumorpatienten Evidenzgrad: Ib [15]	337 pg/ml Dosis 100 µg Evidenzgrad: Ia [16]
Eintritt der maximalen Plasmakonzentration t _{max}	30–60 min nach Applikation von Einzeldosen von 100, 200 und 400 µg bei opioid-toleranten Tumorpatienten Evidenzgrad: Ib [7]	90 min Probe aus venösem Blut Evidenzgrad: Ia [13]	29 min Probe aus arteriellem Blut 46,8 min Probe aus venösem Blut Evidenzgrad: Ia [14]	12–15 min (nach Applikation von Einzeldosen von 50, 100 bzw. 200 µg bei opioid-toleranten Tumorpatienten Evidenzgrad: Ib [15]	19,8 min Evidenzgrad: Ia [16]
Bioverfügbarkeit (absolut)	70% geschätzt, keine Studien	47% Evidenzgrad: Ia [13]	65% Evidenzgrad: Ia [17]	89% Evidenzgrad: Ib [18]	absolute Bioverfügbarkeit nicht untersucht 133% im Vergleich zu OTFC*** Evidenzgrad: Ia [16]

Evidenzgrade: Level Ia: mehrere randomisierte, kontrollierte Studien beziehungsweise deren Metaanalyse; Level Ib: einzelne randomisierte, kontrollierte Studien; Level IIb: gut geplante experimentelle Studie; Level III: gut geplante, nicht experimentelle Studie, Vergleichsstudie, Korrelations- oder Fallkontrollstudie; Level IV: nicht evidenzbasierte Expertenmeinung.

*Zeitraum, über den die Wirksamkeit des Arzneimittels in den angegebenen klinischen Studien untersucht wurde. Aufgrund der begrenzten Dauer von Durchbruchschmerzen von im Median 30 Minuten lässt sich aus den klinischen Studien die Wirkdauer des Arzneimittels in der Regel nicht ermitteln; **PID (Schmerzintensitätsunterschied) > 2; ***orales transmukosales Fentanylzitat

Quelle: Illias W et al.: Empfehlungen zur Behandlung von Durchbruchschmerzen unter besonderer Berücksichtigung neuer Applikationsformen, Schmerznachrichten Nr. 2/2010

10 bis 15 Minuten, subkutan etwas langsamer. Hydro-morphon ist aufgrund seines Wirkprofils auch bei höhergradiger Niereninsuffizienz einsetzbar. Diese Medikamente sollten bei Beginn des Durchbruchschmerzes so rasch wie möglich verabreicht werden.

Bei entsprechender Versorgung des Patienten (z.B. 24-h-Pflege, mobiles Palliativteam, Angehörige usw.) können auch im häuslichen Bereich i.v.- oder s.c.-Gaben erfolgen. Buprenorphin als Sublingualtablette gilt ebenso als Rescue-Medikament. Es sind jedoch der verzögerte Wirkeintritt von

etwa 30 Minuten und die lange Wirkdauer von 4 bis 6 Stunden zu beachten.

Fentanyl scheint aufgrund seiner Pharmakokinetik (schneller Wirkeintritt, kurze Halbwertszeit, bildet keine aktiven Metaboliten, verursacht keine Enzyminduktion in der Leber) besser zur Behandlung von Durchbruchschmerzen geeignet zu sein. Bei plötzlich auftretenden Durchbruchschmerzen wirkt Fentanyl sehr rasch und kumuliert nicht. In der letzten Zeit haben sich verschiedene Applikationsformen (oral-transmukosal; bukkal, intranasal, sublingual) etabliert und als

gute Rescue-Medikation erwiesen (vgl. *Tabelle*). Die Dosierung von Fentanyl ist unabhängig von der Basismedikation, und es muss individuell titriert werden. Oral-transmukosales Fentanyl ähnelt einem Lutscher, wobei der Wirkstoff in eine Zuckermatrix eingebettet ist. Die Wirkung tritt nach gut 5 Minuten ein. Einschränkende Faktoren für die Anwendung sind Mundtrockenheit, Entzündungen im Mund-Rachen-Raum oder Übelkeit.

Einen noch schnelleren Wirkeintritt erreicht man mit der Fentanylbukkaltablette, da diese zu einer höheren Plasmakonzentration führt. Die Bukkaltablette wird in die obere Wangentasche über einen der Backenzähne gelegt; die Wirkstoffresorption wird durch das in der Tablette enthaltene Kohlendioxid unterstützt.

Transnasales Fentanyl eignet sich vor allem für Patienten, welche oral-transmukosal oder bukkal Fentanyl aus oben genannten Gründen nicht anwenden können. Transnasales Fentanyl besitzt eine sehr hohe Bioverfügbarkeit. Eine deutliche Schmerzreduktion konnte bereits nach 10 Minuten gezeigt werden.

Co-Analgetika

Co-Analgetika dienen der Verstärkung der Wirkung der Schmerzmittel und/oder zur Therapie unerwünschter Wirkungen. Bei entsprechender Indikation können durch Anwendung der Co-Analgetika die Dosis der Basismedikation und das Auftreten der Durchbruchschmerzepisoden reduziert werden.

Bei neuropathischen Schmerzsyndromen haben sich Anti-depressiva wie Amitriptylin oder Antiepileptika wie Gabapentin oder Pregabalin bewährt.

Auch Kortikoide kommen als Co-Analgetika zur Anwendung. Sie werden aufgrund ihrer entzündungshemmenden, abschwellenden und antiemetischen Wirkung zum Beispiel bei Leberkapselschmerzen oder Knochenschmerzen angewendet. Bisphosphonate können ebenso unterstützend bei ossärer Metastasierung eingesetzt werden.

Nicht pharmakologische Massnahmen

Viele Patienten berichten, dass nicht pharmakologische Massnahmen, wie zum Beispiel Akupunktur, TENS-Gerät-Anwendungen, Physiotherapie und Psychotherapie die Schmerzsituation deutlich verbessern. ❖

Dr. med. Tanja Hohenwarter

Abt. für Anästhesie und Intensivmedizin
Klinikum Klagenfurt, A-9020 Klagenfurt

Co-Autoren: Stefan Neuwersch, Rudolf Likar

Interessenkonflikte: Die Autoren haben keine deklariert.

Literatur:

1. Lennernäs B et al.: Sublingual administration of fentanyl to cancer patients is an effective treatment for breakthrough pain: results from a randomized phase II study. *Palliative Med* 2010; 24: 286.
2. Lichtor JL: The relative potency of oral transmucosal fentanyl citrate compared with intravenous morphine in the treatment of moderate to severe postoperative pain. *Anesth Analg* 1999; 89: 732-738.
3. Slatkin NE et al.: Fentanyl buccal tablet for relief of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with cancer-related chronic pain. *J Support Oncol* 2007; 5: 327-334.
4. Portenoy RK et al.: A randomized, placebo-controlled study of fentanyl buccal tablet for breakthrough pain in opioid-treated patients with cancer. *Clin J Pain* 2006; 22: 805-811.

5. Mercandante S et al.: A comparison of intranasal fentanyl spray with oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough cancer pain: an open-label, randomized, crossover trial. *Curr Med Res Opin* 2009; 25 (11): 2805-2815. Streisand JB et al.: Absorption and bioavailability of oral transmucosal fentanyl citrate. *Anesthesiology* 1991; 75: 223-229. Darwish M et al.: Absolute and relative bioavailability of fentanyl buccal tablet and oral transmucosal fentanyl citrate. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 343-350.
6. Portenoy R et al.: A multicenter, placebo-controlled, double-blind, multiple-crossover study of fentanyl pectin nasal spray (FPNS) in the treatment of breakthrough cancer pain. *Pain* 2010; in review. Portenoy R et al.: The efficacy, tolerability and onset of action of fentanyl pectin nasal spray (FPNS, with PecSys®) in the treatment of breakthrough cancer pain (BTCP): a multicentre, placebo-controlled, double-blind, two-phase, crossover study. 11th Congress of the European Association for Palliative Care (EAPC); 7-10 May 2009; Vienna, Austria: Poster S312. Fallon M et al.: Efficacy, safety and patient acceptability of fentanyl pectin nasal spray compared with immediate-release morphine sulphate tablets in the treatment of breakthrough cancer pain: a multicentre, double-blind, double-dummy, multiple-crossover study. 15th Congress of the European Cancer Organisation and 34th Congress of the European Society for Medical Oncology; 20-24 September 2009; Berlin, Germany: Poster #254, publication in preparation.
7. Lennernäs B et al.: Pharmacokinetics and tolerability of different doses of fentanyl following sublingual administration of a rapidly dissolving tablet to cancer patients: a new approach to treatment of incident pain. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58 (2): 249-253.
8. Coluzzi PH et al.: Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR). *Pain* 2001, 91: 123-130. Farrar JT et al.: Oral transmucosal fentanyl citrate: randomized, double-blinded, placebo-controlled trial for treatment of breakthrough pain in cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 611-616.
9. Christie JM et al.: Dose-titration, multicenter study of oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough pain in cancer patients using transdermal fentanyl for persistent pain. *J Clin Oncol* 1999; 16: 3238-3245.
10. Mercandante S et al.: A comparison of intranasal fentanyl spray with oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough cancer pain: an open-label, randomized, crossover trial. *Curr Med Res Opin* 2009; 25/11: 2805-2815. Kress H et al.: Efficacy and tolerability of intranasal fentanyl spray 50 to 200 µg for breakthrough pain in patients with cancer: a phase III, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial with a 10-month, open-label extension treatment period. *Clin Ther* 2009; 31: 1177-1191.
11. Christrup LL et al.: Pharmacokinetics, efficacy, and tolerability of fentanyl following intranasal versus intravenous administration in adults undergoing third-molar extraction: a randomized, double-blind, double-dummy, two-way, crossover study. *Clin Therapeutics* 2008; 30 (3): 469-481.
12. Torres L et al.: Long-term safety, tolerability and consistency of effect of fentanyl pectin nasal spray in opioid-tolerant patients in the treatment of breakthrough cancer pain. 15th Congress of the European Cancer Organisation and 34th Congress of the European Society for Medical Oncology; 20-24 September 2009; Berlin, Germany: Poster #261; publication in preparation.
13. Streisand JB et al.: Absorption and bioavailability of oral transmucosal fentanyl citrate. *Anesthesiology* 1991; 75: 223-229. Darwish M et al.: Absolute and relative bioavailability of fentanyl buccal tablet and oral transmucosal fentanyl citrate. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 343-350.
14. Darwish M et al.: Comparison of equivalent doses of fentanyl buccal tablets and arteriovenous differences in fentanyl pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45: 843-850. Darwish M et al.: Absolute and relative bioavailability of fentanyl buccal tablet and oral transmucosal fentanyl citrate. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 343-350.
15. Kaasa S et al.: Pharmacokinetics of intranasal fentanyl spray in patients with cancer and breakthrough pain. *J Opioid Manag* 2010; 6 (1): 17-26.
16. Fisher A et al.: Pharmacokinetic comparisons of three nasal fentanyl formulations; pectin, chitosan and chitosan-poloxamer 188. *Int J Clin Pharm Ther* 2010; 48 (2): 138-145.
17. Darwish M et al.: Relative bioavailability of the fentanyl effervescent buccal tablet (FEBT) 1,080 pg versus oral transmucosal fentanyl citrate 1,600 pg and dose proportionality of FEBT 270 to 1,300 microg: a single-dose, randomized, open-label, three-period study in healthy adult volunteers. *Clin Ther* 2006; 28: 715-724. Darwish M et al.: Absolute and relative bioavailability of fentanyl buccal tablet and oral transmucosal fentanyl citrate. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 343-350.
18. Foster D et al.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intranasal versus intravenous fentanyl in patients with pain after oral surgery. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 1380-1387.

Diese Arbeit erschien zuerst in «Der Allgemeinarzt» 16/2014. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autoren. Anpassungen an Schweizer Verhältnisse erfolgten durch die Redaktion von ARS MEDICI.