

Urologie 2023 · 62:622–627
<https://doi.org/10.1007/s00120-023-02100-w>
Angenommen: 13. April 2023
Online publiziert: 30. Mai 2023
© The Author(s), under exclusive licence to
Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2023

DGU URO EVIDENCE



Medikamentöse Therapie von Tumorschmerzen – Evidenz von Hydromorphon, Oxycodon und Methadon

Darstellung und Zusammenfassung von drei Cochrane-Reviews

Désirée L. Dräger^{1,2}

¹Klinik und Poliklinik für Urologie, Universitätsmedizin Rostock, Rostock, Deutschland

²UroEvidence der DGU, Deutsche Gesellschaft für Urologie, Berlin, Deutschland

Originalpublikationen

Li Y, Ma J, Lu G et al (2021) Hydromorphone for cancer pain. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 8. Art. No.: CD011108. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011108.pub3>.
Schmidt-Hansen M, Bennett MI, Arnold S et al (2022) Oxycodone for cancer-related pain. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 6. Art. No.: CD003870. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003870.pub7>.
Nicholson AB, Watson GR, Derry S et al (2017) Methadone for cancer pain. Cochrane Database of Systematic reviews, Issue 2. Art. No.: CD003971. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003971.pub4>.

Hydromorphon bei Tumorschmerz

Hintergrund. Bei Menschen mit fortgeschrittenem Krebs kann die Prävalenz von Schmerzen bis zu 90 % sein. Krebsschmerzen sind ein belastendes Symptom, das mit fortschreitender Krankheit tendenziell zunimmt. Es gibt Hinweise darauf, dass die Therapie mit Opioiden sehr wirksam ist. Hydromorphon scheint ein alternatives Opioidanalgetikum zu sein, das helfen kann, diese Symptome zu lindern. Das Review von Li et al. (2021) ist eine Aktualisierung des ursprünglichen Cochrane Reviews aus dem Jahr 2016.

Ziele. Ziel ist die Darstellung der analgetischen Wirksamkeit von Hydromorphon zur Linderung von Krebsschmerzen sowie der

Häufigkeit und Schwere von unerwünschten Ereignissen.

Suchmethoden. Die Autoren haben im November 2020 die Register von CENTRAL, MEDLINE, Embase und klinischen Studien durchsucht. Bei der Suche wurden keine Einschränkungen hinsichtlich Sprache, Dokumententyp oder Veröffentlichungsstatus vorgenommen.

Auswahlkriterien. Es wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) eingeschlossen, die Hydromorphon mit Placebo, einem alternativen Opioid oder einer anderen aktiven Kontrolle für Krebschmerzen bei Erwachsenen verglichen. Primäre Endpunkte waren die von den Teilnehmern berichtete Schmerzintensität und Schmerzlinderung. Sekundäre Endpunkte waren spezifische unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Lebensqualität, vorzeitiges Verlassen der Studie und Tod.

Datenanalyse und -erhebung. Zwei Review-Autoren extrahierten unabhängig voneinander Daten. Das Risikoverhältnis (RR) und 95 %-Konfidenzintervalle (KI) für binäre Ergebnisse wurden auf eine Intention-to-treat (ITT)-Basis berechnet. Die mittlere Differenz (MD) zwischen den Gruppen und 95 %-KI wurden für kontinuierliche Daten geschätzt. Es wurde ein

Die Zusammenfassung ist eine Übersetzung des Abstracts der Originalpublikation.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Random-effects-Modell verwendet, um das Biasrisiko für alle eingeschlossenen Studien zu bewerten. Die Evidenzbewertung erfolgte mit GRADE. Es wurden drei Zusammenfassungen der Ergebnistabellen erstellt.

Wichtigste Ergebnisse. Mit 4 neu identifizierten Studien umfasst der Review nun insgesamt 8 Studien (mit insgesamt 1283 Teilnehmern, mit Daten für 1181 Teilnehmer zur Analyse verfügbar), die Hydromorphon mit Oxycodon (4 Studien), Morphin (3 Studien) oder Fentanyl (1 Studie) verglichen. Alle Studien umfassten Erwachsene mit tumorbedingtem Schmerz. Das Durchschnittsalter lag zwischen 53 und 59 Jahren und der Anteil an Männern lag zwischen 42% und 67,4%. Alle Studien wiesen ein hohes Biasrisiko auf. Es wurde keine Metaanalyse für den primären Endpunkt „Schmerzintensität“ durchgeführt, da die Daten verzerrt waren und verschiedene Vergleichspräparate in den Studien untersucht wurden (Oxycodon, Morphin und Fentanyl). Vergleich 1: *Hydromorphon vs. Placebo* – es wurden keine Studien identifiziert, die Hydromorphon mit Placebo verglichen. Vergleich 2: *Hydromorphon vs. Oxycodon*. Es gibt keine eindeutigen Hinweise auf einen Unterschied in der Schmerzintensität (gemessen anhand einer visuellen Analogskala [VAS]) bei mit Hydromorphon behandelten Personen im Vergleich zu denen, die mit Oxycodon behandelt wurden (3 RCT, 381 Teilnehmer, Evidenz von sehr niedriger Vertrauenswürdigkeit). Es gab keine Studien, in denen von Teilnehmern berichtete Schmerzlinderung berichtet wurde. Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigte sich auch kein wesentlicher Unterschied bei Übelkeit (RR 1,13; 95%-KI 0,74 bis 1,73; 3 RCT; 622 Teilnehmer), Erbrechen (RR 1,18; 95%-KI 0,72 bis 1,94; 3 RCT; 622 Teilnehmer), Schwindel (RR 0,91; 95%-KI 0,58 bis 1,44; 2 RCT; 441 Teilnehmer) und Obstipation (RR 0,92; 95%-KI 0,72 bis 1,19; 622 Teilnehmer; Evidenz von sehr niedriger Vertrauenswürdigkeit). Studien zur Lebensqualität wurden nicht gefunden. Vergleich 3: *Hydromorphon vs. Morphin*. Es gab keinen Unterschied in der Schmerzintensität, gemessen mit dem „brief pain inventory“ (BPI) oder VAS (2 RCT; 433 Teilnehmer; Evidenz von

sehr niedriger Vertrauenswürdigkeit). Zusätzlich zeigte sich auch keine Differenz in der Schmerzlinderung (RR 0,99; 95%-KI 0,84 bis 1,18; 1 RCT, 233 Teilnehmer; Evidenz von sehr niedriger Vertrauenswürdigkeit). Im Vergleich zu Hydromorphon scheint Morphin nach 24 Behandlungstagen weniger Obstipation zu verursachen (RR 1,56; 95%-KI 1,12 bis 2,17; 1 RCT; 200 Teilnehmer; Evidenz von sehr niedriger Vertrauenswürdigkeit). Insgesamt gab es aber keinen Unterschied bei Übelkeit (RR 0,94; 95%-KI 0,66 bis 1,30; 1 RCT; 200 Teilnehmer), Erbrechen (RR 0,87; 95%-KI 0,58 bis 1,31; 1 RCT; 200 Teilnehmer) und Schwindel (RR 1,15; 95%-KI 0,71 bis 1,88, 1 RCT; 200 Teilnehmer; Evidenz von sehr niedriger Vertrauenswürdigkeit). Auch hier konnten keine Lebensqualitätsdaten identifiziert werden. Vergleich 4: *Hydromorphon vs. Fentanyl*. Insgesamt zeigte sich kein Unterschied in der Schmerzintensität, gemessen anhand der numerischen Bewertungsskala (NRS; 1 RCT, 82 Teilnehmer; Evidenz von sehr niedriger Vertrauenswürdigkeit). Ebenfalls wurde von keiner Schmerzlinderung oder von unerwünschten Nebenwirkungen berichtet. Lebensqualität. Studien zur Lebensqualität wurden nicht gefunden.

Schlussfolgerung der Autoren. Die Evidenz zur Verwendung von Hydromorphon im Vergleich zu anderen Analgetika ist sehr unsicher. Die Studien berichteten von einigen unerwünschten Ereignissen wie Übelkeit, Erbrechen, Schwindel und Obstipation. Aber i. Allg. gab es keinen klaren Hinweis auf einen Unterschied zwischen Hydromorphon, Morphin, Oxycodon oder Fentanyl für diesen Endpunkt. Es gibt aber auch keine ausreichende Evidenz, um die Verwendung von Hydromorphon bei Krebschmerz im Vergleich zu anderen Analgetika in Bezug auf die berichteten Ergebnisse zu unterstützen oder zu widerlegen. Weitere Forschung mit größeren Stichprobenumfängen und einer umfassenderen Erhebung von Ergebnisdaten ist erforderlich.

Oxycodon bei krebbedingtem Schmerz

Hintergrund. Viele Krebspatienten leiden unter mäßigen bis starken Schmerzen, die

eine Behandlung mit starken Schmerzmitteln aus der Klasse der Opiode erfordern. Jedoch sind starke Opiode nicht bei allen Patienten wirksam und werden auch nicht von allen gut vertragen. Das Ziel dieses Reviews ist es zu beurteilen, ob Oxycodon mit einer besseren Schmerzlinderung und Verträglichkeit verbunden ist als andere analgetische Optionen für Erwachsene mit tumorbedingten Schmerzen. Dies ist die Aktualisierung eines Cochrane Reviews, der erstmals 2017 publiziert wurde.

Ziele. Das Ziel war die Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Oxycodon (alle Darreichungsformen) bei Tumorschmerzen.

Suchmethoden. Für dieses Update wurden folgende Datenbanken bis November 2021 durchsucht: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) in der Cochrane Library, MEDLINE und MEDLINE In-Process (Ovid), Embase (Ovid), Science Citation Index, Conference Proceedings Citation Index – Science (ISI Web of Science), BIOSIS (ISI) und PsycINFO (Ovid). Wir durchsuchten außerdem vier Studienregister, überprüften die bibliografischen Verweise relevanter Studien und kontaktierten die Autoren der eingeschlossenen Studien. Es gab keine Sprach-, Datums- oder Veröffentlichungsstatusbeschränkungen.

Auswahlkriterien. Wir schlossen randomisierte kontrollierte Studien (RCT, Parallelgruppen oder Crossover), in denen Oxycodon (jegliche Darreichungsform) mit Placebo oder einem Wirkstoff (einschließlich Oxycodon) bei Tumorschmerzen bei Erwachsenen verglichen wurde, ein. Die Studien mussten folgende Zielgrößen messen: Schmerzintensität/-linderung, unerwünschte Ereignisse, Lebensqualität und Präferenz der Teilnehmenden.

Datenanalyse und -erhebung. Zwei Review-Autoren sichteten unabhängig voneinander die Suche, extrahierten Daten und bewerteten die eingeschlossenen Studien nach der Cochrane-Standardmethodik. Die Schmerzintensitätsdaten wurden mit der generischen inversen Varianzmethode und die Schmerzlinderung und unerwünschte Ereignisse mit der Mantel-Haenszel-Methode metaana-

lysiert. Die Daten wurden auch zusammen mit den Daten zur Lebensqualität und den Präferenzen der Teilnehmenden narrativ zusammengefasst. Die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wurde mit GRADE bewertet.

Wichtigste Ergebnisse. Für diese Aktualisierung wurden 19 neue Studien mit 1836 Teilnehmenden identifiziert. Insgesamt wurden 42 Studien einbezogen, in die 4485 Teilnehmende eingeschlossen/randomisiert wurden, von denen 3945 auf Wirksamkeit und 4176 auf Sicherheit analysiert wurden. Die Studien untersuchten eine Reihe verschiedener Arzneimittelvergleiche.

Oxycodon mit kontrollierter Freisetzung (CR; üblicherweise alle 12 h eingenommen) im Vergleich zu Oxycodon mit sofortiger Freisetzung (IR; Einnahme alle 4 bis 6 h). Die gepoolte Analyse von 3 der 4 Studien, in denen CR-Oxycodon mit IR-Oxycodon verglichen wurde, deutet darauf hin, dass es wenig bis gar keinen Unterschied in der Schmerzintensität gibt (standardisierte mittlere Differenz [SMD] 0,12; 95 %-KI: -0,1 bis 0,34; $n = 319$; Evidenz von sehr niedriger Vertrauenswürdigkeit). Die Evidenz ist außerdem nur von sehr niedriger Vertrauenswürdigkeit in Bezug auf Nebenwirkungen: Obstipation (RR 0,71; 95 %-KI: 0,45 bis 1,13), Schläfrigkeit/Somnolenz (RR 1,03; 95 %-KI: 0,69 bis 1,54), Übelkeit (RR 0,85; 95 %-KI: 0,56 bis 1,28) und Erbrechen (RR 0,66; 95 %-KI: 0,38 bis 1,15). Es waren keine Daten zur Lebensqualität oder zur Präferenz der Teilnehmenden verfügbar, jedoch deuteten 3 Studien darauf hin, dass die Behandlungsakzeptanz zwischen den Gruppen ähnlich ist (Evidenz von niedriger Vertrauenswürdigkeit).

CR-Oxycodon vs. CR-Morphin. Die meisten der 24 Studien, die CR-Oxycodon mit CR-Morphin verglichen, berichteten entweder über die Schmerzintensität (kontinuierliche Variable), die Schmerzlinderung (dichotome Variable) oder über beides. Die gepoolte Analyse deutet darauf hin, dass die Schmerzintensität nach der Behandlung mit CR-Morphin geringer ist als mit CR-Oxycodon (SMD 0,14; 95 %-KI: 0,01 bis 0,27; $n = 882$ in 7 Studien; Evi-

denz von niedriger Vertrauenswürdigkeit). Diese SMD entspricht einer Differenz von 0,27 Punkten auf der Skala des BPI (numerische Bewertungsskala von 0–10), was klinisch nicht relevant ist. Gepoolte Analysen deuteten auch darauf hin, dass es wenig bis gar keinen Unterschied im Anteil der Teilnehmenden gibt, die eine vollständige oder signifikante Schmerzlinderung erreichen (RR 1,02; 95 %-KI: 0,95 bis 1,10; $n = 1249$; 13 Studien; Evidenz von niedriger Vertrauenswürdigkeit).

Das RR für Verstopfung (RR 0,75; 95 %-KI: 0,66 bis 0,86) ist nach einer Behandlung mit CR-Oxycodon möglicherweise niedriger als nach einer CR-Morphin Behandlung. Die gepoolten Analysen zeigten weite Konfidenzintervalle für die meisten unerwünschten Ereignisse: Schläfrigkeit/Somnolenz (RR 0,88; 95 %-KI: 0,74 bis 1,05), Übelkeit (RR 0,93; 95 %-KI: 0,77 bis 1,12) und Erbrechen (RR 0,81; 95 %-KI: 0,63 bis 1,04). Die Evidenz war von niedriger oder sehr niedriger Vertrauenswürdigkeit. Zur Lebensqualität lagen keine Daten vor. Die Evidenz bezüglich der Auswirkungen der Behandlung auf die Akzeptanz und die Präferenz der Teilnehmenden ist sehr unsicher.

Weitere Vergleiche. In den übrigen Studien wurden entweder verschiedene Darreichungsformen von Oxycodon verglichen oder Oxycodon mit anderen Opioiden. Keine zeigte eine klare Über- oder Unterlegenheit von Oxycodon bei Tumorschmerzen, weder als Analgetikum noch in Bezug auf Nebenwirkungsraten und Behandlungsakzeptanz. Die Aussagekraft dieser Evidenz ist durch das hohe oder unklare Verzerrungspotenzial der Studien und durch die Ungenauigkeit aufgrund niedriger oder sehr niedriger Ereignisraten oder Teilnehmerzahlen für viele Endpunkte eingeschränkt.

Schlussfolgerung der Autoren. Die Schlussfolgerungen haben sich seit der letzten Version dieses Reviews (2017) nicht geändert. Wir fanden Evidenz von niedriger Vertrauenswürdigkeit dafür, dass es zwischen Oxycodon und anderen starken Opioiden (einschließlich Morphin) wenig bis gar keine Unterschiede in der Schmerzintensität, Schmerzlinderung und Nebenwirkungen gibt. Obwohl es einen Benefit

seitens der Schmerzlinderung zugunsten des Morphins gegenüber Oxycodon gibt, war dieser klinisch nicht relevant. Es zeigte sich jedoch, dass Obstipation und Halluzinationen bei Oxycodon seltener auftraten. Aber die Vertrauenswürdigkeit dieser Evidenz war entweder sehr gering oder der Befund blieb nach der Sensitivitätsanalyse nicht bestehen, sodass diese Aussage mit äußerster Vorsicht behandelt werden sollte. Unsere Schlussfolgerungen stimmen mit anderen Reviews überein. Sie deuten darauf hin, dass trotz geringer Vertrauenswürdigkeit der Evidenz weitere größere Studien mit dem Direktvergleich von Oxycodon und Morphin nicht gerechtfertigt sind, da es in dieser Analyse keine klinisch relevanten Unterschiede in den Behandlungseffekten gibt. Gut konzipierte Studien, die Oxycodon mit anderen starken Analgetika vergleichen, könnten aber durchaus nützlich sein. Für klinische Zwecke können Oxycodon oder Morphin als orale Erstlinienopioide zur Linderung von krebbsbedingten Schmerzen bei Erwachsenen eingesetzt werden.

Methadon bei Tumorschmerz

Hintergrund. Dies ist eine aktualisierte Überprüfung, die ursprünglich 2004 veröffentlicht und erstmals 2007 aktualisiert wurde. Diese Version enthält wesentliche Änderungen, um sie an die aktuellen methodischen Anforderungen anzupassen. Methadon ist ein synthetisches Opioid, das einige Herausforderungen bei der Dosis titration darstellt und bekanntermaßen bei einigen Patienten potenziell tödliche Arrhythmien verursacht. Es hat einen Platz in der Therapie für Menschen, die andere Opioiden nicht vertragen, sollte aber nur von erfahrenen Ärzten eingeleitet werden. Diese Übersicht gehört zu einer Reihe von Übersichten zu Opioiden bei Tumorschmerzen.

Ziele. Das Ziel ist die Darstellung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Methadon als Analgetikum in Tumorschmerztherapie.

Suchmethoden. Für dieses Update wurden CENTRAL, MEDLINE, Embase, CINAHL und clinicaltrials.gov bis Mai 2016 ohne Sprachbeschränkung durchsucht. Ferner

wurden auch Referenzlisten in relevanten Artikeln überprüft.

Auswahlkriterien. Es wurden RCT gesucht, in denen Methadon mit aktiven oder Placebovergleichspräparaten bei tumorbedingten Schmerzen verglichen wurde.

Datenanalyse und -erhebung. Alle Autoren einigten sich auf Studien zur Aufnahme. Ein Review-Autor extrahierte Daten, die von einem anderen Review-Autor überprüft wurden. Es gab keine ausreichenden vergleichbaren Daten für eine Metaanalyse. Es wurden Informationen über die Wirkung von Methadon auf die Schmerzintensität oder Schmerzlinderung, die Anzahl oder den Anteil der Teilnehmer mit „nicht schlimmer als leichten Schmerzen“ gesammelt. Ferner wurde nach Daten zu Entzugerscheinungen und unerwünschten Ereignissen (Appetit, Durst, Somnolenz) gesucht. Die Evidenz wurde mit GRADE bewertet und eine „Zusammenfassung der Ergebnisse“-Tabelle erstellt.

Wichtigste Ergebnisse. Die Entscheidungen aus der früheren Version dieses Reviews wurden geprüft. Insgesamt wurden 5 initial inkludierten Studien ausgeschlossen. Eine neue Studie für diese Aktualisierung konnte ferner identifiziert werden. Dieses Review umfasst 6 Studien mit 388 Teilnehmern. Die eingeschlossenen Studien unterschieden sich in ihren Methoden und Vergleichen so sehr, dass keine Synthese der Ergebnisse möglich war. Nur eine Studie ($n = 103$) berichtete speziell über die Anzahl der Teilnehmer mit einem bestimmten Grad an Schmerzlinderung, ähnlich sowohl in der Methadon- als auch in der Morphin-Gruppe. Unter Verwendung eines Outcomes von „nicht schlimmer als leichte Schmerzen“ war Methadon ähnlich wirksam wie Morphin, und die meisten Teilnehmer, die Methadon vertrugen konnten, erreichten „nicht schlimmer als leichte Schmerzen“. Unerwünschte Entzugerscheinungen bei Methadon waren gelegentlich (12/202) und mit anderen Gruppen vergleichbar. Todesfälle waren selten, außer in einer Studie, in der die Mehrheit der Teilnehmer starb, unabhängig von der Behandlungsgruppe. Bei den spezifischen unerwünschten Ereignis-

sen trat Somnolenz häufiger bei Methadon als bei Morphin auf, während Mundtrockenheit häufiger bei Morphin als bei Methadon auftrat. Keine der Studien berichtete über Auswirkungen auf den Appetit. Die Qualität der Evidenz wird als niedrig aufgrund des Biasrisikos und spärlicher Daten beurteilt. Für spezifische unerwünschte Ereignisse kann die Qualität der Evidenz ebenfalls als sehr niedrig betrachtet werden, u. a. wegen der Auswahl der Surrogatfaktoren Appetit, Durst und Somnolenz.

Schlussfolgerung der Autoren. Basierend auf Evidenz von niedriger Qualität ist Methadon ein Medikament, das ähnliche analgetische Vorteile wie Morphin hat und eine Rolle bei der Behandlung von Tumorschmerzen spielt. Andere Opioide wie Morphin und Fentanyl sind einfacher zu handhaben, können aber in vielen Volkswirtschaften teurer sein als Methadon.

Kommentar

Tumorschmerzen sind ein häufiges und das gefürchtetste Symptom. 30–50% aller Krebspatienten leiden unter mäßigen bis starken Schmerzen, die ihre Lebensqualität erheblich beeinträchtigen können. Je fortgeschrittener die Erkrankung ist, umso häufiger treten Schmerzen auf (70–80%). Diese können durch die Erkrankung selbst, die Krebstherapie oder durch beide hervorgerufen werden. Häufig sind die Schmerzen multifaktoriell verursacht und können nur schwierig einer spezifischen Struktur zugeordnet werden. Dennoch gilt es auch hier, eine möglichst differenzierte Schmerzdiagnose zu stellen. Nach dem derzeitigen Kenntnisstand können Tumorschmerzen bei fast allen Patienten gelindert werden [1]. Daten aus Umfragen und Beobachtungsstudien belegen, dass dennoch viele Patienten unter mittleren oder starken Schmerzen leiden und keine angemessene Therapie erhalten [2, 3]. Die routinemäßige Erfassung von Schmerzen ist Teil der Krebsversorgung. Dafür stehen verschiedene Schmerzbeurteilungsskalen zur Verfügung, wobei die meist verwendeten numerische Skalen sind. Die Patienten werden in der Regel gebeten, die Stärke ihrer Schmerzen anhand einer nume-

rischen Skala zu beurteilen (z. B. mit Werten von 0–10, wobei 0 für keinen Schmerz und 10 für stärkste vorstellbare Schmerzen steht). Bei Tumorpatienten sollte bei jedem Arztkontakt gezielt nach Schmerzen gefragt werden. Daraufhin wird dann eine geeignete Behandlungsstrategie zur Schmerzlinderung eingeleitet [3].

Behandlungsgrundlage ist ein multimodales Vorgehen bestehend aus Schmerztherapie, Psychotherapie und psychosomatischer Behandlung, Patientenschulung, Entspannungsmethoden, Selbsthilfegruppen sowie gegebenenfalls physikalischer Therapie. Die Schmerztherapie basiert auf dem WHO-Stufenschema. Es umfasst eine möglichst orale Therapie („by the mouth“), nach Stufenplan („by the ladder“) und in festen Intervallen („by the clock“). Als Basismedikation zur Behandlung des Dauerschmerzes („background cancer pain“) werden langwirkende Präparate mit fester Dosierung und Zeiteingabe verwendet. Bei Durchbruchschmerzen („breakthrough cancer pain“) dienen rasch wirkende Präparate der Bedarfsmedikation.

Es steht eine Reihe wirksamer Therapien zur Schmerzlinderung bei allen Krebsarten und in allen Krankheitsstadien zur Verfügung. Die jeweils erzielte Schmerzlinderung hängt von Art und Stärke der Schmerzen sowie vom individuellen Allgemeinbefinden und Fitnessniveau ab. Die Patienten sollten umfassend über die Behandlungsmöglichkeiten informiert und in die diesbezügliche Entscheidungsfindung einbezogen werden. Zu den Behandlungsmöglichkeiten bei Tumorschmerz zählen Nicht-Opioidalangetika, Opioidalangetika, Strahlentherapie und in manchen Fällen Operationen [4, 5]. Adjuvantien sind ebenfalls ein wichtiger Teil der Schmerzkontrolle. Krebsbedingte Knochenschmerzen, die durch ossäre Metastasen beim metastasierten Prostatakarzinom verursacht werden, können mit Strahlentherapie, Bisphosphonaten und Denosumab sowie mit Analgetika behandelt werden. Bisphosphonate und Denosumab sind zwar keine Schmerzmittel im eigentlichen Sinne, können aber das Einsetzen von Knochenschmerzen hinauszögern und Komplikationen wie Knochenbrüche verhindern [6]. Eine perkutane Vertebroplastie kann Rücken-

schmerzen durch Stabilisierung eingebrochener Wirbelkörper lindern. Auch Systemtherapien können Bestandteil einer Schmerztherapie sein. Die Nebenwirkungen von Tumorschmerztherapien sind in der Regel leicht und nicht gravierend.

Opioide Medikamente werden häufig zur Behandlung von mittelschweren oder schweren Tumorschmerzen eingesetzt und für diesen Zweck in dem Schmerzbehandlungsschema der Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfohlen. Die am häufigsten verwendeten Opioide sind Buprenorphin, Codein, Fentanyl, Hydrocodon, Hydromorphon, Methadon, Morphin, Oxycodon, Tramadol und Tapentadol [3]. Zu den häufigen Nebenwirkungen von Opioidanalgetika gehören Obstipation, Schläfrigkeit, Übelkeit und Erbrechen. Eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr kann erforderlich sein, um eine problemlose Passage der Opioidabbauprodukte durch die Niere sicherzustellen. Viele Nebenwirkungen der Opioide können durch Reduktion der Opioiddosis, Umstellung auf ein anderes Opioid oder spezifische zusätzliche Arzneimittel zur Behandlung der Nebenwirkungen kontrolliert werden.

Bezugnehmend auf die vorgestellten Reviews von Li et al., Schmidt-Hansen und Nicolson liegen Arbeiten zu stark wirksamen Opioiden mit einer qualitativ hochwertigen Methodik vor. Es handelt sich hierbei z.T. um Updates gleichnamiger Cochrane Reviews. Im Vorfeld wurde eine umfangreiche Literatursuche in verschiedenen biomedizinischen Datenbanken durchgeführt, wobei der Schwerpunkt auf patientenrelevanten Endpunkten lag und die Ergebnisse mittels GRADE beurteilt wurden. An der Erstellung und damit verbundenen Methodik der Review-Analyse zeigen sich keine relevanten Limitationen. Es kann davon ausgegangen werden, dass alle aktuellen Studien bis zum November 2021 berücksichtigt wurden. Das inkludierte Patientenkollektiv wurde eindeutig definiert. Ein- und Ausschlusskriterien wurden benannt. Die Schlussfolgerungen basieren jeweils auf methodischen Qualitätsbewertungen. In den letzten 2 Jahrzehnten konnten mehrere randomisierte kontrollierte Studien und Metaanalysen die Wirksamkeit von Opioiden bei der Verringerung von Tumorschmerzen nachweisen. In diesen systematischen Reviews wurden Hy-

dromorphon, Oxycodon und Methadon als analgetische Therapie für Tumorpatienten mit anderen potenten Opioiden (Morphin und Fentanyl) oder Placebo in ihrer Wirksamkeit und Verträglichkeit verglichen. Ergebnis der Untersuchungen war, dass diese Substanzen Tumorschmerzen verringern können, sich aber in ihrer schmerzreduzierenden Wirkung bzw. in ihren unerwünschten Nebenwirkungen nicht von den anderen Opioiden unterscheiden. Im Allgemeinen zeigten die Studien zum Oxycodon keinen Unterschied zwischen Oxycodon, das alle 4–6 h (sofortige Freisetzung) oder alle 12 h (kontrollierte Freisetzung) eingenommen wurde. Insgesamt war das Biasrisiko gering bis unklar, wobei die meisten Studien ein hohes Biasrisiko in zwei oder mehr Bereichen zeigten, was hauptsächlich auf unverblindete Studien zurückzuführen war. Die Reviews schlussfolgern, dass man die untersuchten Analgetika im Rahmen der Tumorschmerztherapie nutzen kann, wobei das Methadon in erfahrene Hände gehört. Für weitere Empfehlungen sind weitere Studien erforderlich.

Die Reviews zeigen, dass mittlerweile zahlreiche retardierte Opioide zur Basisanalgesie und schnell wirksame Opioide zur Therapie von Durchbruchschmerzen zur Verfügung stehen. Aber nicht jedes Opioid ist universell einsetzbar. Verschiedene Applikationswege und -intervalle sowie unterschiedliche Wirk- und Nebenwirkungsspektren müssen berücksichtigt werden, um die Behandlung zu verbessern. Wahl und Dosierung der Analgetika werden dem individuellen Schmerzrhythmus und der Komorbidität angepasst [3].

Opioide der WHO-Stufe II: Schwache und mittelstarke Opioide scheinen an Bedeutung für die Behandlung von Patienten mit Tumorschmerz zu verlieren. Da diese Opioide aber z.T. nicht der Betäubungsmittelverschreibungsverordnung unterliegen, sind sie für viele Kollegen weiterhin attraktiv. Die wichtigsten mittelstark wirksamen Opioide sind Tilidin/Naloxon und Tramadol. Wegen des Missbrauchspotenzials fällt die nicht retardierte Form von Tilidin/Naloxon (Tropfen) seit dem 1. Januar 2013 unter die BtmVV. Laut Leitlinie sind Tilidin/Naloxon und Tramadol für den Einsatz bei „mittleren“ Tumorschmerzen vorgesehen. Aufgrund ihrer Nebenwirkungen (Übelkeit, Obstipation,

zentralnervöse Nebenwirkungen) und fehlender Möglichkeit der Dosissteigerung (Tagesdosis maximal 400 mg bei Tramadol, 600 mg bei Tilidin/Naloxon) sind sie für die Tumorschmerztherapie weniger geeignet. Bei progredienter Grunderkrankung ist mit einer Zunahme der Symptomlast zu rechnen und damit eine Dosisanpassung fällig. Die Stufe 2 darf übersprungen werden. Codein hat seine Indikation in der antitussiven Wirkung. Es hat aufgrund der schwachen analgetischen Wirkung und Variabilität im Stoffwechsel keine Indikation bei der Schmerztherapie [3].

Opioide der WHO-Stufe III: Unter den stark wirksamen Opioiden gibt es verschiedene Wirkstoffe, die sich in der chemischen Form unterscheiden und somit auch in ihrem Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil. Bekannte Wirkstoffe sind z.B. Morphin, Oxycodon, Hydromorphon, Tapentadol, Fentanyl oder Buprenorphin. Grundsätzlich gibt es für jedes dieser Opioide keine Obergrenze in der Dosierung (Ausnahme: Buprenorphin). Daher sind sie für den Einsatz bei schweren Tumorschmerzen sowohl allein als auch in Kombination mit Stufe-1-Analgetika bestens geeignet. Bezüglich der analgetischen Wirkung konnte bei äquipotenter Dosierung zwischen den gebräuchlichsten Opioiden – Morphin, Oxycodon und Hydromorphon – kein Unterschied festgestellt werden. Das mögliche Nebenwirkungsspektrum und die Art der Applikation sollen den unterschiedlichen Einsatz begründen. Bei Organinsuffizienz (Leber und/oder Niere) sind Hydromorphon oder Fentanyl zu bevorzugen, bei Morphin kumulieren aktive Metabolite im Liquor.

Morphin gehört zu den reinen μ -Agonisten, die den Vorteil haben, dass sich ihre analgetische Wirksamkeit über einen weiten Dosisbereich steigern lässt. Morphin ist das am besten erprobte stark wirksame Opioid. Es gibt keine hinreichenden Belege dafür, dass eines der anderen Opioide besser analgetisch wirkt oder ein wesentlich besseres Störwirkungsprofil hat. Es ist zudem in Deutschland das einzige Opioid, das in ausreichend variablen Zubereitungen angeboten wird, um bedarfsgerecht aufdosieren und sowohl Dauer- als auch Durchbruchschmerzen behandeln zu können.

Oxycodon hat die 1,5- bis 2fache Wirksamkeit von Morphin. Die Retardtabletten sollen 12 h Wirksamkeit haben. Die fixe Kombination Oxycodon/Naloxon wird beworben mit verringerter Obstipation. Die Kombination verhindert eine Dosissteigerung über 160 mg Oxycodon/Tag. Der Abbau erfolgt hepatisch, auf die Interaktion mit Betablockern (hemmen den Abbau) ist zu achten.

Hydromorphon ist 5- bis 8-mal wirksamer als Morphin. Der Vorteil bei Hydromorphon ist die bessere Einsatzmöglichkeit bei Leber- und Niereninsuffizienz. Die große Spannweite der Dosierungen sei als Hinweis auf die große therapeutische Breite der Opiode zu verstehen.

Levomethadon ist ca. 2- bis 4-mal potenter als Morphin. Es ist in Tropfenform verfügbar, die Dosis wird langsam über Tage gesteigert. Es hat Vorteile bei neuropathischen Schmerzen. Wegen seiner speziellen Pharmakologie („fast and slow metaboliser“) soll es nur durch erfahrene Schmerztherapeuten eingesetzt werden.

Die transdermalen Matrixpflaster mit Buprenorphin oder Fentanyl haben ihre Domäne bei stabilem Schmerzverlauf, bei Schluckunfähigkeit, gastrointestinaler Malabsorption oder „Vergesslichkeit“ der Patienten durch Reduktion der Tablettenzahl [3].

Zusammenfassend setzt eine wirksame Schmerzbehandlung eine genaue Anamnese voraus. Eine effektive Schmerztherapie folgt einem multiprofessionellen Ansatz. Ergänzend zu den pharmakologischen Therapien profitieren die Patienten von einer interdisziplinären Zusammenarbeit. Hinsichtlich der Effektivität und Verträglichkeit gibt es keine Belege, dass ein stark wirksames Opioid zu präferieren ist, sondern die Wahl des Analgetikums individuell nach den Bedürfnissen und den Komorbiditäten des Patienten sowie den Erfahrungen des behandelnden Arztes zutreffen ist.

Fazit für die Praxis

- **Routinemäßige Erfassung von Schmerzen ist Teil der guten Krebsversorgung.**
- **Die Schmerzintensität sollte mit einem einfachen Messinstrument, z. B. einer numerischen Rangskala, erfasst werden.**
- **Tumorschmerzen sollen nach dem Stufenschema der WHO behandelt werden.**

- **Opiode sind zentraler Bestandteil der Tumorschmerztherapie. Wahl und Dosierung sollen dem individuellen Schmerzrhythmus und der Komorbidität angepasst werden.**
- **Erhaltung einer höchstmöglichen Lebensqualität und Autonomie der Patienten ist Grundsatz der Tumorschmerztherapie.**

Korrespondenzadresse



PD Dr. med. Désirée L. Dräger, M. A.
 Klinik und Poliklinik für Urologie, Universitätsmedizin Rostock
 Schillingallee 35, 18057 Rostock, Deutschland
 desiree.draeger@med.uni-rostock.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. D.L. Dräger. gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von der Autorin keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Ventafridda V et al (1987) A validation study of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer* 59(4):850–856
2. Deandrea S et al (2008) Prevalence of undertreatment in cancer pain. A review of published literature. *Ann Oncol* 19(12):1985–1991
3. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2020) Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Langversion 2.2. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>. Zugriffen: 11. März 2023 (AWMF-Registernummer: 128/001OL)
4. Chow E et al (2012) Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 24(2):112–124
5. Lutz S et al (2011) Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79(4):965–976
6. Jakob T et al (2020) Bisphosphonates or RANKL-inhibitors for men with prostate cancer and bone metastases: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 12(12):CD13020. <https://doi.org/10.1002/14651858>

1. Pala L, Sala I, Oriecuia C, et al. Association of Anticancer Immune Checkpoint Inhibitors With Patient-Reported Outcomes Assessed in Randomized Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022 Aug 1;5(8):e2226252. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.26252.

Fazit: Immune checkpoint inhibitors as monotherapy appear to have a favorable association with patient-reported quality of life and can be combined with other classes of anticancer drugs without worsening this quality of life.

- Schwerpunkt: Oncology - Genitourinary
- Relevanz für die Praxis: ■■■■■□□
- Ist das neu?: ■■■■■□□

2. Tran PT, Lowe K, Tsai HL, et al. Phase II Randomized Study of Salvage Radiation Therapy Plus Enzalutamide or Placebo for High-Risk Prostate-Specific Antigen Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy: The SALV-ENZA Trial. *J Clin Oncol*. 2022 Nov 11;JCO2201662. doi: 10.1200/JCO.22.01662.

Fazit: Salvage radiation therapy plus enzalutamide monotherapy for 6 months in men with prostate-specific antigen-recurrent high-risk prostate cancer after radical prostatectomy is safe and delays prostate-specific antigen progression relative to salvage radiation therapy alone. The impact of enzalutamide on distant metastasis or survival is unknown at this time.

- Schwerpunkt: Oncology - Genitourinary
- Relevanz für die Praxis: ■■■■■□□
- Ist das neu?: ■■■■■□□

*Empfohlen von: EvidenceUpdates (BMJ und McMaster University)