



Schnell wirksame Fentanyl bei Tumordurchbruchschmerz

Dr. med. univ. Harald Scheiber, Ansbach

Zusammenfassung

Tumorbedingte Durchbruchschmerzen (Breakthrough cancer Pain, BTcP) sind eine häufige Begleiterscheinung von Krebserkrankungen. Dennoch werden Tumordurchbruchschmerzen häufig unzureichend diagnostiziert, zumal viele Patienten nicht über das Ausmaß ihrer Beschwerden berichten. Dabei stellen die plötzlichen Schmerzattacken für die Betroffenen eine psychische und physische Belastung dar, die deren Lebensqualität stark einschränkt. Zudem verursachen Tumordurchbruchschmerzen erhebliche Kosten durch vermehrte Inanspruchnahme medizinischer Leistungen.

In dieser Fortbildung erfahren Sie, was den typischen BTcP ausmacht, wie er sich erkennen und von anderen Schmerzformen wie dem „End-of-dose“-Schmerz abgrenzen lässt. Es werden die Behandlungsoptionen mit Opioiden für verschiedene Kategorien von Tumordurchbruchschmerzen vorgestellt. Besonders beleuchtet werden die schnell wirksamen Fentanyl, die als ideale Wirksubstanz zur Behandlung von tumorbedingten Durchbruchschmerzen gelten.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ die Definition, Kategorisierung und Bedeutung tumorbedingter Durchbruchschmerzen,
- ✓ Möglichkeiten zur Erkennung und Abgrenzung von Durchbruchschmerzen,
- ✓ Optionen zur Behandlung mit Opioiden,
- ✓ Applikationsformen der schnell wirksamen Fentanyl (fast-acting fentanyl, FAF) und wichtige Unterschiede in Pharmakokinetik und -dynamik,
- ✓ aktuelle Studienergebnisse zum Einsatz von FAF im Praxisalltag.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als animierter Audiovortrag (E-Tutorial) bzw. zum Download in Textform zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei.

Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf:

www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 2 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern.

Redaktionelle Leitung/Realisation

J.-H. Wiedemann
CME-Verlag
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
E-Mail: info@cme-verlag.de

Fortbildungspartner
KYOWA KIRIN GmbH



Bis zu 90% aller Tumorkranken erleben Durchbruchschmerzen.

EINLEITUNG

Nahezu 90% aller Patienten mit einer Krebserkrankung werden im Verlauf ihrer Erkrankung mit Tumordurchbruchschmerzen (Breakthrough cancer Pain, BTcP) konfrontiert (● **Abb. 1**) [1, 2]. Das Prävalenzspektrum reicht von 23% bis 89%, je nachdem wie weit fortgeschritten die Grunderkrankung ist [3]. Etwa jeder vierte bis dritte onkologische Patient, der sich in ambulanter Behandlung befindet, berichtet über Durchbruchschmerzen [4, 5]. Unter den stationären Krebspatienten ist es schon jeder zweite, der an Durchbruchschmerzen leidet [2, 6, 7]. Und bei den onkologischen Hospizpatienten leiden 9 von 10 an Durchbruchschmerzen [8–10].

Bis zu 90% aller Krebspatienten werden im Verlauf der Erkrankung mit Tumordurchbruchschmerz (BTcP) konfrontiert.

Onkologische Hospizpatienten

86–93%

Onkologisch stationäre Patienten

61–63%

Onkologische Patienten in niedergelassenen Praxen

23–33%

Abbildung 1

Epidemiologie Tumordurchbruchschmerz; mod. nach [1–10]

Trotz der hohen Prävalenz ist der tumorbedingte Durchbruchschmerz ein Phänomen, das immer noch zu wenig beachtet wird. Wenn im Folgenden von Durchbruchschmerzen gesprochen wird, ist immer der tumorbedingte Durchbruchschmerz gemeint.

DEFINITION UND MERKMALE DES DURCHBRUCHSCHMERZES

Bis heute existiert keine allgemein anerkannte Definition von Durchbruchschmerzen bei Tumorkranken [1, 11]. Die Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin stützt sich in ihrer Praxisleitlinie „Tumorbedingte Durchbruchschmerzen“ auf die von Portenoy und Hagen 1990 [2] vorgeschlagene Definition [11]. Demnach wird Durchbruchschmerz bei Tumorkranken als eine vorübergehende Schmerzexazerbation beschrieben, die trotz adäquater Kontrolle des Dauerschmerzes auftritt [2]. Dabei wird ein spontaner, für den Patienten unvorhersehbarer Tumordurchbruchschmerz von einem ereignisabhängigen, vorhersehbaren Schmerz unterschieden [2].

Typisch für den Tumordurchbruchschmerz ist das plötzliche Einsetzen des Schmerzes und die kurze Schmerzdauer, sowie die hohe Schmerzintensität (8 bis 10 auf der NRS₁₁)*, die als vernichtend bzw. unerträglich beschrieben wird [11]. Der tumorbedingte Durchbruchschmerz wird außerdem gekennzeichnet durch einen schnellen Anstieg des Schmerzes, der häufig nach 3 bis 5 Minuten sein Maximum erreicht und meist weniger als eine halbe Stunde andauert [11]. Die Häufigkeit von Durchbruchschmerzattacken variiert deutlich zwischen den Patienten, wobei die Episoden im Median 2 bis 6 mal pro Tag auftreten [11].

*NRS = Numerische Ratingskala (0–10)

Eine allgemein anerkannte Definition von Tumordurchbruchschmerzen existiert bis heute nicht.

KATEGORISIERUNG DES TUMORBEDINGTEN DURCHBRUCHSCHMERZES I

Durchbruchschmerzen können danach klassifiziert werden, ob sie spontan und ohne ersichtlichen Grund auftreten (idiopathic BTcP) oder durch eine Handlung oder ein Ereignis ausgelöst werden (incident BTcP) [11, 12]. Diese Unterscheidung ist wichtig, da beim belastungsabhängigen Durchbruchschmerz andere Medikamente zum Einsatz kommen können als beim spontanen/idiopathischen Durchbruchschmerz.

Spontane bzw. idiopathische Durchbruchschmerzen treten ohne erkennbare äußere Auslöser auf, was für die Patienten eine außerordentlich große Belastung darstellt. Umso wichtiger ist es, dass Patienten in diesen Fällen auf Medikamente zurückgreifen können, die sehr schnell wirken.

Der vorhersehbare bzw. inzidentelle Durchbruchschmerz kann durch willkürliche (z. B. Heben oder Gehen), unwillkürliche (z. B. Husten oder Wasserlassen) oder auch prozedurabhängige Ereignisse (z. B. medizinische oder pflegerische Eingriffe) ausgelöst werden [11, 12]. Bei einem vorhersehbaren, ereignisabhängigen Belastungsschmerz kann unter Beachtung des Zeitfensters eine Medikation verabreicht werden, die ihr Wirkungsmaximum etwas verzögert erreicht, beispielsweise flüssiges Morphinsulfat im Einzeldosisbehälter [12].

KATEGORISIERUNG DES TUMORBEDINGTEN DURCHBRUCHSCHMERZES II

Pathophysiologisch betrachtet, können tumorbedingte Durchbruchschmerzen nach ihrer Genese unterschieden werden in:

- somatisch nozizeptiv (z. B. durch Knochenmetastasen oder Kontakt mit entzündeter oder infizierter Schleimhaut),
- viszeral nozizeptiv (z. B. durch Dehnung oder Subokklusion des Darmes oder akute Tenesmus-Episoden),
- neuropathisch (durch Kompression/Distorsion eines Nervs oder einer Nervenwurzel oder Stimulation eines hyperästhetischen Bereiches) oder in solche
- gemischter Natur [13].

Für ein optimales Therapiemanagement ist die Unterscheidung der zugrunde liegenden Mechanismen hilfreich [11]. So wird beispielsweise eine medikamentöse Intervention als Reaktion auf eine neuropathische Schmerzattacke, die meist nur Sekunden bis wenige Minuten andauert, praktisch keine Aussicht auf Erfolg haben [11].

ERKENNEN VON TUMORBEDINGTEN DURCHBRUCHSCHMERZEN

Durchbruchschmerzen werden häufig unzureichend diagnostiziert, zumal viele Patienten nicht über das Ausmaß ihrer Beschwerden berichten. Im Idealfall führt der Patient ein Schmerztagebuch, in dem neben der Schmerzhäufigkeit und -stärke auch die Begleitumstände und potenziellen Auslöser erfasst werden.

Einen raschen Überblick über das aktuelle Schmerzbefinden kann sich der Behandler auch über standardisierte Fragebögen wie dem „Brief Pain Inventory“ [14] oder dem „Breakthrough Pain Assessment Tool“ (BAT) [15] beschaffen. Der „DGS-Praxisfragebogen“ kann ebenfalls dabei unterstützen, Durchbruchschmerzen im Alltag besser zu erkennen [11]. Darüber hinaus sind eine gründliche Anamnese und körperliche Untersuchung unerlässlich.

Beim Tumordurchbruchschmerz wird zwischen dem unvorhersehbaren, spontanen und dem vorhersehbaren, ereignisabhängigen Schmerz unterschieden.

Linktipp:
<http://bit.ly/DGS-Tumorschmerz>

ABGRENZEN VON TUMORDURCHBRUCHSCHMERZEN

Unter Tumordurchbruchschmerzen fallen nicht:

- Schmerzen bei unzureichender Basistherapie
- Schmerzen am Ende der Wirkung eines Retardpräparats („End-of-dose“ Pain)
- Neuropathische Schmerzattacken
- Wenige Sekunden oder Minuten andauernde Schmerzen

Differenzialdiagnostisch müssen eine unzureichende analgetische Dosierung der Basismedikation, individuell nicht kompatible Opiate sowie ein zu langes Dosierungs- oder Verabreichungsintervall ausgeschlossen werden. Letzteres kann zu einem sogenannten „End-of-dose“-Schmerz führen, der immer kurz vor der nächsten geplanten Dosis bei einer „Rund-um-die-Uhr“-Analgesie auftritt [11, 13].

Daher sollte immer eine Überprüfung und gegebenenfalls Anpassung der basalen Dauerschmerztherapie in Betracht gezogen werden zum Beispiel durch Opioid-Titration, Umstellung von Opioiden, Gabe von nicht-opioiden Analgetika und/oder Gabe von Co-Analgetika bzw. adjuvanten Medikamenten [11, 13].

Auch neuropathische Schmerzattacken sowie nur Sekunden oder wenige Minuten dauernde Schmerzepisoden sind nicht für eine BTcP-Therapie geeignet.

FOLGEN VON DURCHBRUCHSCHMERZEN

Unabhängig von der zugrunde liegenden Tumorerkrankung können Durchbruchschmerzen massiv das Wohlbefinden beeinträchtigen und zu physischen wie psychischen Problemen führen [11]. Unbehandelte Durchbruchschmerzen stören den Tagesablauf, unterbrechen Therapiemaßnahmen, führen zu Appetitlosigkeit, Schlafstörungen, Angst und Depression und erschweren die Behandlung der eigentlichen Dauerschmerzen [16]. Mit zunehmender Angst vor körperlichem Leid und qualvollem Sterben ziehen sich die Patienten zurück. Die Folge ist soziale Isolation, die die körperliche Entkräftung, schmerzbedingte Behinderung und psychosoziale Beeinträchtigung noch verschlimmert [17, 18].

Patienten mit Durchbruchschmerzen gehen häufiger zum Arzt und werden öfter stationär behandelt, was zu höheren Kosten für das Gesundheitssystem führt [11].

THERAPIE VON DURCHBRUCHSCHMERZEN

Wie bei anderen Tumorschmerzarten auch erfordert die optimale Therapiewahl bei Durchbruchschmerz das Wissen um die zugrundeliegenden Schmerzmechanismen. Der Schmerztyp (nozizeptiv, neuropathisch oder gemischt) sollte bei der Entscheidung für eine Medikation berücksichtigt werden [11, 13]. Grundsätzlich kommen zur Therapie des tumorbedingten Durchbruchschmerzes Opiode, Nicht-Opiode sowie Co-Analgetika in Betracht. Dabei ist die Applikationsform – intravenös, oral, rektal, sublingual, transmukosal, subkutan oder lokal – auf die Bedürfnisse und Präferenzen des einzelnen Patienten sowie seine Betreuungssituation abzustimmen [11, 13].

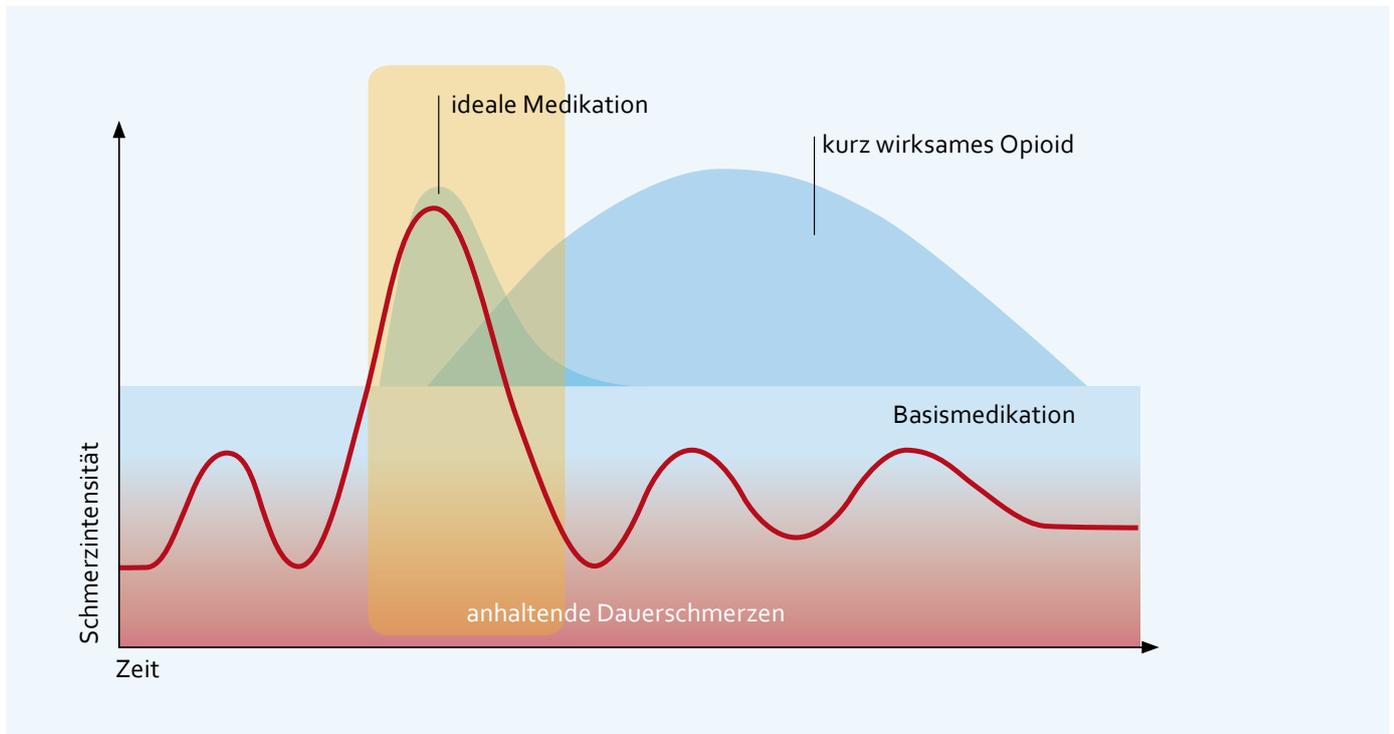
WIE SÄHE DIE IDEALE BEHANDLUNG VON TUMORDURCHBRUCHSCHMERZEN AUS?

Die plötzlich auftretenden, heftigen Schmerzattacken beim tumorbedingten Durchbruchschmerz stellen besondere Anforderungen an das Wirkprofil einer geeigneten Bedarfs- oder Rescue-Medikation:

- Schneller Wirkeintritt
- Hohe analgetische Potenz
- Kurze Wirkdauer (nicht wesentlich länger als die Durchbruchschmerzepisode)
- Einfache Anwendung (im Idealfall durch den Patienten, durch Angehörige oder Pflegekräfte)

Durchbruchschmerzepisoden haben einen signifikanten Einfluss sowohl auf den Patienten, als auch auf das Gesundheitssystem.

Wie Abbildung 2 zeigt, sind die kurz wirksamen Opiode (short-acting opioids, SAO), keine geeignete Option, da klinisch relevante Wirkungen erst erzielt werden, nachdem die Durchbruchschmerzepisode abgeklungen ist [19]. Ziel ist es, eine Analgesie-Lücke zu vermeiden (● Abb. 2).



EINSATZBEREICHE DER OPIOIDE NACH IHRER WIRKDAUER [1]

Lang wirksame Opiode (long-acting opioids, LAO) mit einer Wirkdauer von 8 bis 12 Stunden kommen als Basismedikation zur „Rund-um-die-Uhr“-Behandlung des Dauerschmerzes zum Einsatz. Zu den LAO gehören die retardierten Morphin- und Hydromorphon-Präparate, transdermales Fentanyl, Oxycodon und Tapentadol.

Kurz wirksame Opiode (short-acting opioids, SAO), deren Wirkung nach ca. 20 bis 30 Minuten eintritt, können geeignet sein, um vorhersehbare, ereignisabhängige Durchbruchschmerzen zu behandeln. Allerdings ist deren Wirkdauer von 3 bis 4 Stunden oft länger, als die Schmerzattacken andauern. Vertreter dieser SAO sind Morphin subkutan, Morphin und Hydromorphon per os und Buprenorphin sublingual.

Schnell wirksame Opiode (rapid-onset opioids, ROO/fast-acting fentanyl, FAF) entfalten ihre analgetische Wirkung bereits nach 5 bis 10 Minuten und ihre Wirkung hält nur für 1 bis 2 Stunden an, was sie zur Medikation der Wahl bei spontanen Durchbruchschmerzen macht. Alle derzeit verfügbaren ROO sind Fentanyl-haltige Fertigarzneimittel, bei denen das Opioid transmukosal entweder über die Mund- oder die Nasenschleimhaut resorbiert wird.

ENTWICKLUNG DER FAST-ACTING-FENTANYLE (FAF) APPLIKATIONSFORMEN

Vor etwa 20 Jahren kam das erste transmukosale FAF zur Behandlung tumorbedingter Durchbruchschmerzen in Form einer gepressten Lutschtablette mit Applikator auf den Markt.

Abbildung 2

Anforderungen an eine ideale Therapie von Tumordurchbruchschmerzen; mod. nach [19]

2008 folgten gleich zwei weitere Fentanyl-Präparate mit neuer Galenik: Fentanyl-Buccal- und -Sublingualtabletten. 2009 erhielt das erste Nasenspray mit einer wässrigen Fentanyl-Lösung die Zulassung. 2011 wurde das erste pektinhaltige Fentanyl-Nasenspray eingeführt, das beim Kontakt mit der Nasenschleimhaut ein gut-haftendes Gel bildet, um ein Verschlucken oder Herauslaufen des Arzneimittels zu verhindern. Eine Fentanyl-Buccal-Filmtablette wurde 2012 eingeführt.

Alle Präparate sind zugelassen bei erwachsenen Tumorkranken mit Durchbruchschmerz, die eine retardierte Tagesdosis von bzw. äquivalent zu mindestens 60 mg Morphin oral erhalten.

DIE IDEALE SUBSTANZ BEI BTCP: ROO (RAPID-ONSET OPIOIDS) BZW. FAF (FAST-ACTING FENTANYL)

Fentanyl erweist sich aufgrund seiner hohen analgetischen Potenz und des raschen Wirkeintrittes bei relativ kurzer Wirkdauer als ideale Wirksubstanz zur Behandlung von tumorbedingten spontanen oder ereignisabhängig rasch auftretenden Durchbruchschmerzen. Ihr Einsatz wird in allen neueren nationalen und internationalen Leitlinien und Konsensuspapieren empfohlen [1, 11, 20–22].

Entsprechend dem zeitlichen Verlauf der Schmerzattacke kann das schnell wirksame Fentanyl – als Bedarfsmedikation verabreicht – die Schmerzspitzen sehr schnell und für ausreichend kurze Zeit kupieren. Die kurz wirksamen Opioide (SAO) hingegen erreichen wegen ihrer trägen Pharmakokinetik effektive Wirkspiegel meist zu spät, um die Beschwerden unvorhersehbar auftretender Durchbruchschmerzen zu lindern. Zudem fehlt die wissenschaftliche Evidenz für die SAO hinsichtlich ihrer Wirksamkeit bei tumorbedingten Durchbruchschmerzen [11]. Die schnellwirksamen Fentanyle bieten somit ein an die Schmerzepisode angepasstes Wirkprofil und eignen sich besonders für den Einsatz bei BTCP.

CHARAKTERISTIKA VON OPIOIDEN ZUR BEHANDLUNG VON DURCHBRUCHSCHMERZEN

In Tabelle 1 werden Dosierung, Wirkeintritt, Wirkdauer und Bioverfügbarkeit der zur Behandlung des tumorbedingten Durchbruchschmerzes eingesetzten Opioide zum Vergleich gegenüber gestellt (● Tab. 1) [13, 20, 21].

Schnell wirksames Fentanyl kann im Bedarfsfall Schmerzspitzen sehr schnell und für ausreichend kurze Zeit kupieren.

Tabelle 1
Vergleich der Charakteristika von Opioiden für die BTCP-Therapie; mod. nach [13, 20, 21]
*Prozentual zur täglichen Dosis

	Wirkstärken [µg]	Wirkeintritt [min]	abs. Bioverfügbarkeit [%]	Wirkdauer [h]
Morphin, oral	1/6*	30–45	30	3–4
Oxycodon, oral	1/6*	30–45	40–50	3–4
OTFC	200–1600 µg/Tbl.	15–30	50	1–2
FBT	100–800 µg/Tbl.	15	65	2
FST	100–800 µg/Tbl.	10	70	1
INFS	50–200 µg/Hub	5–10	89	1
FPNS	100–400 µg/Hub	5	70–90	1,5
FBSF	100–800 µg/Tbl.	15	65	1–2

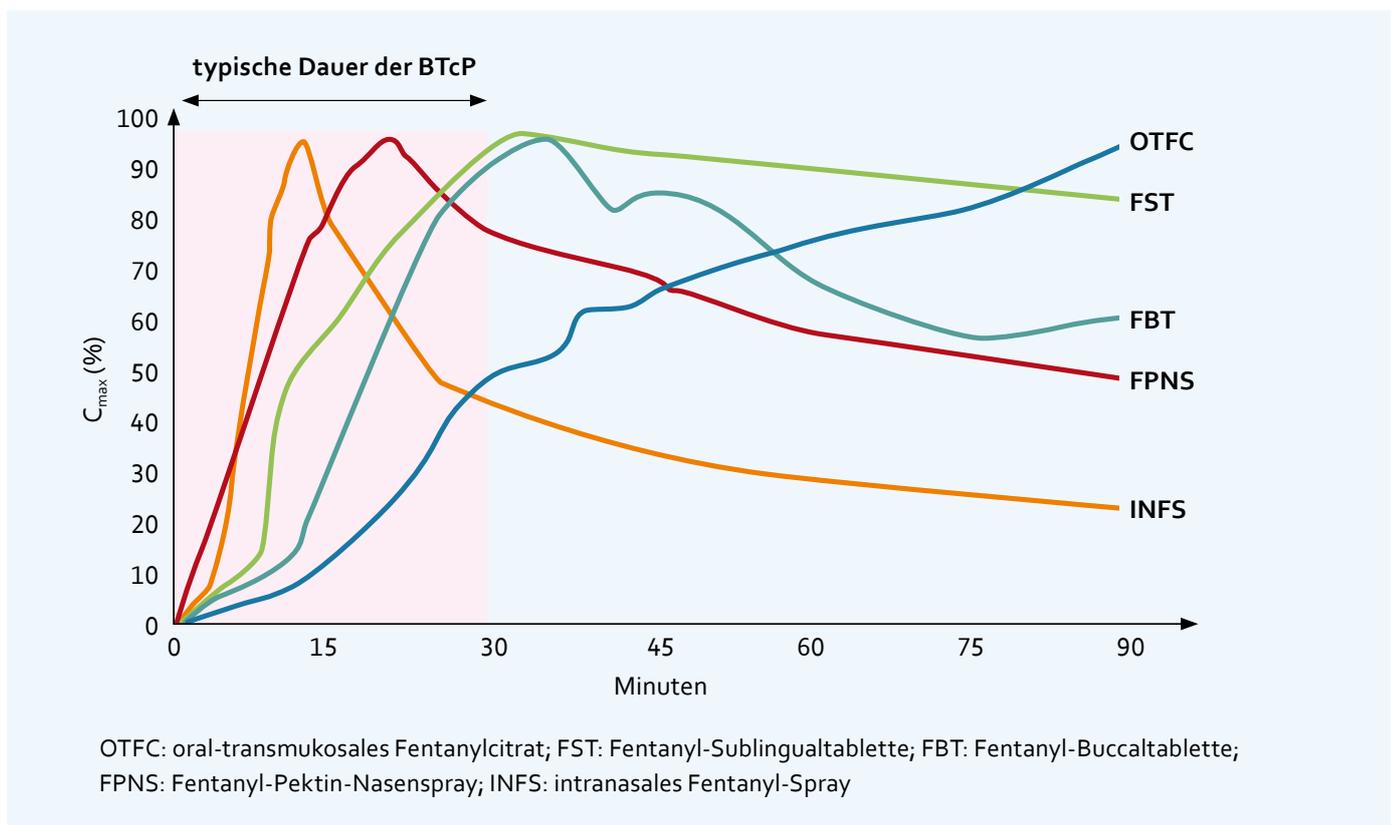
Im Behandlungsalltag verbreitet ist nach wie vor der Einsatz von oralem, nicht retardiertem Morphin bzw. Oxycodon als Bedarfsdosis von 1/6 der als Basisopioide verabreichten Tagesdosis. Daher sind diese beiden SAO in der Tabelle mit aufgeführt. Aufgrund ihres Wirkeintrittes nach 30 bis 45 Minuten und einer Wirkdauer von 3 bis 4 Stunden werden die SAO jedoch nicht mehr zur Behandlung des tumorbedingten Durchbruchschmerzes empfohlen [11, 22–25].

Die Palette der schnell wirksamen Fentanyl-Applikationsformen reicht von Lollis über Buccal- oder Sublingualtabletten bis zum Nasenspray. Den schnellsten Wirkeintritt von nur 5 bis 10 Minuten zeigen die Nasensprays (INFS, FPNS). Für die Sublingual- und Buccal(film)tabletten (FBT, FST, FBSF) liegt der Wirkeintritt zwischen 10 und 15 Minuten. Oral-transmukosales Fentanylcitrat (OTFC) benötigt mit 15 bis 30 Minuten von allen FAF-Applikationsformen am längsten bis zum Eintritt der Wirkung [13, 20, 21].

PLASMAKONZENTRATIONEN DER FAF IM VERGLEICH

Abbildung 3 zeigt den Verlauf der Plasmakonzentrationen von fünf FAF-Formulierungen. Die Daten stammen aus verschiedenen Quellen und wurden zur besseren Vergleichbarkeit kombiniert (● Abb. 3). Das Diagramm fokussiert auf die Zeit, die eine Substanz benötigt, um den Spitzenspiegel C_{max} zu erreichen. Besonders interessant sind in diesem Zusammenhang die Nasensprays (INFS – orange, FPNS – rot), denn diese erreichen am schnellsten die maximale Plasmakonzentration.

Abbildung 3
Vergleich der Plasma-Konzentrationsverläufe unterschiedlicher FAF-Formulierungen; mod. nach [26]



Der Plasmaspiegel des Nasensprays mit wässriger Fentanyl-Lösung (INFS – orange) fällt dann aber sehr schnell wieder ab, während der Spiegel des Fentanyl-Pektin-Nasensprays (FPNS – rot) nahezu gleichmäßig stagniert.

Im Gegensatz dazu steigt der Plasmaspiegel des transmukosalen Fentanylcitrats OTFC nur ganz langsam an und erreicht auch nach 90 Minuten noch nicht die maximale Plasmakonzentration.

MANAGEMENT DER DURCHBRUCHSCHMERZEN

Bei Anwendung nicht retardierter Opioide (SAO) sistiert der Durchbruchschmerz meist spontan. Aufgrund des späten Wirkeintritts ist die Schmerzattacke abgeklungen, bevor das Medikament wirken kann. Da den Patienten die Wirkung vermeintlich zu „schwach“ erscheint, neigen sie zur Überdosierung mit den bekannten Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Benommenheit und Aktivitätsverlust [13, 20, 21].

Der Einsatz der SAO bei Tumordurchbruchschmerzen ist daher nur sinnvoll bei bekanntem auslösenden Faktor. In diesem Fall sollte das SAO rechtzeitig, etwa 30 Minuten vor der Belastung, eingenommen werden.

Für nicht vorhersehbare Schmerzattacken sind die transmukosalen Fentanyl (ROO/FAF) geeignet. Aufgrund der hohen Lipophilie erfolgt ein schneller Wirkeintritt. Zudem ist die Resorption über Mund- und Nasenschleimhaut gegenüber der oralen Einnahme schneller und effektiver, da der First-Pass-Effekt des Metabolismus in der Leber umgangen wird. Das Wirkprofil der FAF zeigt einen zur BTcP-Episode passenden Verlauf.

Die Therapie mit FAF wird mit der geringsten verfügbaren Dosis (50 bzw. 100 µg) begonnen. Für alle zugelassenen schnell wirksamen Fentanyl ist eine individuelle Titration erforderlich – unabhängig von der Dosierung der Dauermedikation. Auch bei einem Wechsel von einer FAF-Applikationsform auf eine andere sollte die Dosis bis zum Erreichen der analgetischen Wirkung individuell titriert werden.

Die Wirkung tritt – je nach Applikationsform – zwischen 5 und 15 Minuten ein und hält ca. 60 bis 90 Minuten an. Bei unzureichender Wirksamkeit ist die Anwendung einer zweiten Dosis im Sinne einer Titration nach 15 bzw. 30 Minuten oder nach 4 Stunden (Fentanyl-Pektin-Nasenspray) erlaubt.

VORTEILE SCHNELL WIRKSAMER FENTANYLE (FAF)

FAF fluten schnell im Blut an, erzielen hohe Plasmaspiegel und verfügen über eine starke analgetische Potenz, die etwa 100-mal höher ist als die von Morphin [1, 20, 26, 27]. Aufgrund ihrer Lipophilie werden schnell wirksame Fentanyl rasch transmukosal bzw. intranasal aufgenommen und überwinden schnell die Blut-Hirn-Schranke. Der primäre Lebermetabolismus (First-Pass-Effekt) wird durch die transmukosale Applikation umgangen. Es resultiert eine hohe Bioverfügbarkeit und schnelle Wirkung [1, 20, 26, 27].

BTcP: THERAPIEBEDINGTE BEGLEITERSCHWEINUNGEN DER FAF

Bei einer indikationsgerechten Anwendung sind FAF gut verträglich. Patienten sollten dennoch immer über die typischen Nebenwirkungen wie Schwindel, Kopfschmerz, Benommenheit, Übelkeit, Erbrechen und Obstipation aufgeklärt werden (■ Tab. 2).

Weiterführende Informationen können den jeweiligen Fachinformationen entnommen werden [28–33].

SUCHTPOTENZIAL DER SCHNELL WIRKSAMEN FENTANYLE (FAF)

Opioide – auch und vor allem schnell wirksame – sind in der Versorgung von Patienten mit Tumorschmerzen unverzichtbar. Dennoch besteht bei Anwendung kurz wirksamer Opioide das Risiko der physischen und psychischen Abhängigkeit. Daher ist eine Behandlung mit Fentanyl-Einzeldosen ausschließlich bei tumorbedingten Durchbruchschmerzen indiziert [34].

Die schnell wirksamen Fentanyl sind nicht zugelassen für den Nicht-Tumordurchbruchschmerz. Auch bei Tumorschmerzpatienten sollte die FAF-Anwendung auf die einzelnen Durchbruchschmerzattacken begrenzt und nicht auf die Behandlung von Unruhe, Schlafstörungen oder Ängsten ausgeweitet werden [34].

Das Wirkprofil transmukosaler Fentanyl zeigt einen zur BTcP-Episode passenden Verlauf.

	OTFC oral-transmukosa- les Fetanyl-citrat	FBT Fentanyl-Buccal- tablette	FST Fentanyl-Sublin- gualtablette	INFS intranasales Fentanyl-Spray	FPNS Fentanyl-Pektin- Nasenspray	FBSF Buccalfilmtablette Fetanyl-citrat
sehr häufig	Schwindel Kopfschmerz Dyspnoe	Schwindel Kopfschmerz Übelkeit	Nausea			
häufig	Depression Angst Bewusstlosigkeit Krampfanfälle	Depression, Angst Schlaflosigkeit Obstipation	Schwindel Kopfschmerz Müdigkeit Obstipation	Schwindel Kopfschmerz Übelkeit	Schwindel Kopfschmerz Obstipation	Schwindel Kopfschmerz Übelkeit Obstipation
gelegentlich	Alpträume Denkstörungen Euphorie Vasodilatation	Nervosität Halluzination	Depression Appetitlosigkeit Insomnie	Schlaflosigkeit Obstipation	Appetitlosigkeit Müdigkeit	Atemdepression Appetitlosigkeit Halluzination
selten	Arzneimittel- abhängigkeit (Sucht) Flush	kognitive Störung				

INDIKATION DER FAF

Alle schnell wirksamen Fentanylen sind ausschließlich für den Einsatz bei tumorbedingtem Durchbruchschmerz bei Tumorpatienten mit bestehender Daueropioidtherapie ab einer Tagesdosis von 60 mg Morphinäquivalent indiziert.

SUBLINGUALES FENTANYL IM PRAXISALLTAG

Verbesserung der schmerzbedingten Beeinträchtigung

In einer offenen multizentrischen Phase-IV-Studie von Überall et al. wurden 217 Tumorpatienten erstmals mit sublingualem Fentanyl gegen ihre Durchbruchschmerzen behandelt [3]. 181 Patienten konnten ausgewertet werden. Die Patienten wurden zu Beginn und während des Beobachtungszeitraumes mit standardisierten Fragebögen zu ihrem Befinden befragt. Die Fragebögen wurden im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Schmerztherapie (DGS) entwickelt und enthielten Abschnitte, die auf zwei validierten Indizes basierten: der „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS) und dem „Pain Disability Index“ (PDI).

Die Patienten erhielten im Mittel 116 mg Morphin-Äquivalent als Basismedikation gegen Dauerschmerzen. Im Median hatten die Patienten drei Durchbruchschmerzattacken pro Tag, die jeweils mit durchschnittlich 400 µg sublingualem Fentanyl behandelt wurden [3]. Innerhalb von 28 Tagen konnte der Anteil Patienten mit einer hohen schmerzbedingten Beeinträchtigung signifikant von 73 % zu Studienbeginn auf nur noch 12,1 % gesenkt werden ($p < 0,0001$) [3].

Verbesserung der Angst

Die Auswertung der HADS in dieser Studie ergab, dass die Behandlung mit sublingualem Fentanyl die Prävalenz von Angst und Depression während des Beobachtungszeitraumes signifikant verringern konnte [3]. Zu Studienbeginn berichtete jeder zweite Patient (54,5 %) über Angstzustände. Am Ende der Studie war der Angstlevel signifikant gesunken und nur 1,6 % hatten noch mit starken Ängsten zu kämpfen ($p < 0,0001$) [3].

Tabelle 2

Therapiebedingte Begleiterscheinungen unterschiedlicher FAF nach [28–33]

Sublinguales Fentanyl führte zu einer signifikanten Verbesserung der schmerzbedingten Beeinträchtigung, der Angstzustände und depressiver Symptome.

Verbesserung der Depression

Auch der Anteil der Patienten bei denen die Auswertung der HADS ergab, dass depressive Symptome vorlagen, konnte durch die Behandlung der Durchbruchschmerzen mit sublingualem Fentanyl von anfänglich 70,3% auf 15,6% gesenkt werden ($p < 0,0001$) [3]. Insgesamt wurde bei den Patienten durch Verbesserung der schmerzbedingten Beeinträchtigung, der Angstzustände und depressiven Symptome die Lebensqualität signifikant gebessert.

FENTANYL-PEKTIN-NASENSPRAY

Verlässlichkeit der Wirkstoffabgabe

In einer offenen, multizentrischen Studie von Portenoy et al. wurden über 16 Wochen 42.227 Durchbruchschmerzepisoden bei 356 Krebspatienten mit Fentanyl-Pektin-Nasenspray (FPNS) behandelt [35]. Als Maß für die Verlässlichkeit der Wirkstoffabgabe wurden der zusätzliche Einsatz von „Rescue-Medikamenten“ sowie eine Anpassung der FPNS-Dosis gewertet.

Bei 94 % der mit FPNS behandelten Episoden waren keine zusätzlichen Rescue-Medikamente innerhalb von 60 Minuten erforderlich. Mehr als 90 % der Patienten benötigten keine Erhöhung ihrer anfänglichen FPNS-Dosis [35]. Ein Großteil der BTcP-Episoden wurde mit einer Einzeldosis FPNS behandelt und die Dosierung blieb über den Zeitraum von 4 Monaten stabil.

Schneller Wirkeintritt

In einer weiteren prospektiven, offenen, nicht-interventionellen Studie von Überall et al. wurden 1.569 BTcP-Episoden bei 235 Patienten innerhalb von 4 Wochen mit Fentanyl-Pektin-Nasenspray (FPNS) behandelt. 220 Patienten wurden ausgewertet. In 12,3% der Schmerzepisoden trat die Schmerzlinderung bereits nach weniger als 2 Minuten auf und in 48,4 % der Fälle nach weniger als 5 Minuten [36]. Die maximale Wirkung verzeichneten 37,9 % der Patienten innerhalb von 10 Minuten und 79,4% der Patienten innerhalb von 15 Minuten (■ **Abb. 4**) [36].

Abbildung 4
Zeit bis zum Wirkeintritt unter Fentanyl-Pektin Nasenspray (FPNS); mod. nach [36]



Einsparung von Ressourcen

In der gleichen Studie von Überall et al. war die Behandlung der Durchbruchschmerzen mit FPNS mit einer erheblichen Einsparung von Ressourcen im Gesundheitswesen verbunden [36]. Am Ende des 4-wöchigen Behandlungszeitraumes wurde der ärztliche „Gesamtpflegebedarf“ aufgrund des FPNS-Einsatzes bei 31,8 % der Patienten als „sehr viel geringer“ und bei weiteren 33,2 % als „viel geringer“ oder „geringer“ erfasst [36]. Am größten war die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei der Nutzung der medizinischen Ressourcen, die um 67,5 % verringert werden konnten.

„Dies stellt einen wichtigen Aspekt der FPNS-Therapie dar, da BTcP-Komplikationen in der Regel die Morbidität der Patienten nicht nur verstärken, sondern zusätzlich den Bedarf für soziale und medizinische Dienste, die ambulanten Besuche, die stationäre Aufnahme und Pflegehilfen und infolgedessen auch die direkten und indirekten Therapiekosten erhöhen.“ [36].

FINANZIELLE FOLGEN VON DURCHBRUCHSCHMERZEN

Der amerikanische Psychoonkologe Barry V. Fortner hat den Zusammenhang zwischen tumorbedingten Durchbruchschmerzen und der Nutzung medizinischer Ressourcen ebenfalls untersucht [18]. Dabei stellte er fest:

„Die finanzielle Belastung des Gesundheitssystems durch Patienten mit Tumordurchbruchschmerzen im Vergleich zu Patienten ohne solche Schmerzen ist ungleich höher ist hinsichtlich der Medikamentenkosten und der häufigeren Inanspruchnahme von Ärzten und vermehrter Diagnostik.“

ZUSAMMENFASSUNG

Tumordurchbruchschmerzen betreffen bis zu 90 % aller Patienten mit einer Krebserkrankung. Die Schmerzattacken treten spontan oder ereignisabhängig auf. Unbehandelt können Tumordurchbruchschmerzen zu physischen wie psychischen Problemen führen, die Lebensqualität beeinträchtigen und die Kosten erhöhen.

Zur BTcP-Behandlung werden schnell wirksame Fentanyle aufgrund ihrer hohen analgetischen Potenz und ihres raschen Wirkeintrittes bei relativ kurzer Wirkdauer empfohlen. Den schnellsten Wirkeintritt von nur 5 bis 10 Minuten zeigen Nasensprays, entweder als wässrige oder pektinhaltige Fentanyl-Lösung.

FAF können zu einer signifikanten Verbesserung der schmerzbedingten Beeinträchtigung und zu einer Reduktion von Angst und depressiven Symptomen führen. Gleichzeitig können medizinische Ressourcen eingespart werden.

Alle schnell wirksamen Fentanyle sind ausschließlich für den Einsatz bei tumorbedingtem Durchbruchschmerz indiziert.

Der Einsatz von FPNS senkte die Inanspruchnahme medizinischer Ressourcen um 67,5 %.

LITERATUR

1. Müller-Schwefe G et al. Schnell wirksames Fentanyl in der Therapie von Durchbruchschmerzen onkologischer Patienten. 2011;3(5):1–16.
2. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain*. 1990;41(3):273–281.
3. Überall MA, Müller-Schwefe GH. Sublingual fentanyl orally disintegrating tablet in daily practice: efficacy, safety and tolerability in patients with breakthrough cancer pain. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(7):1385–1394.
4. Fortner BV et al. Description and predictors of direct and indirect costs of pain reported by cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. 2003;25(1):9–18.
5. Portenoy RK et al. Breakthrough pain in community-dwelling patients with cancer pain and noncancer pain, part 2: impact on function, mood, and quality of life. *J Opioid Manag*. 2010;6(2):109–116.
6. Portenoy RK et al. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain*. 1999;81(1-2):129–134.
7. Greco MT et al. Epidemiology and pattern of care of breakthrough cancer pain in a longitudinal sample of cancer patients: results from the Cancer Pain Outcome Research Study Group. *Clin J Pain*. 2011;27(1):9–18.
8. Fine PG, Busch MA. Characterization of breakthrough pain by hospice patients and their caregivers. *J Pain Symptom Manage*. 1998;16(3):179–183.
9. Zeppetella G et al. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in cancer patients admitted to a hospice. *J Pain Symptom Manage*. 2000;20(2):87–92.
10. Swanwick M et al. The prevalence of episodic pain in cancer: a survey of hospice patients on admission. *Palliat Med*. 2001;15(1):9–18.
11. Überall MA. DGS-PraxisLeitlinie Tumorbedingte Durchbruchschmerzen: Version: 2.0 für Fachkreise. Hilfsmittel für die Tägliche Praxis. 2013.
12. Davies AN et al. The management of cancer-related breakthrough pain: recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Eur J Pain*. 2009;13(4):331–338.
13. Vellucci R et al. What to Do, and What Not to Do, When Diagnosing and Treating Breakthrough Cancer Pain (BTcP): Expert Opinion. *Drugs*. 2016;76:315–330.
14. Radbruch L et al. Validation of the German Version of the Brief Pain Inventory. *J Pain Symptom Manage*. 1999;18(3):180–187.
15. Webber K et al. Development and validation of the breakthrough pain assessment tool (BAT) in cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. 2014;48(4):619–631.
16. Davis MP. Breakthrough Pain in Cancer Patients— Characteristics, Impact, and Assessment. *Oncology & Hematology Review (US)*. 2011;07(01):12.
17. Portenoy RK et al. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in opioid-treated patients with chronic noncancer pain. *J Pain*. 2006;7(8):583–591.
18. Fortner BV et al. A survey of pain-related hospitalizations, emergency department visits, and physician office visits reported by cancer patients with and without history of breakthrough pain. *J Pain*. 2002;3(1):38–44.
19. McCarberg BH. The treatment of breakthrough pain. *Pain Med*. 2007;8 Suppl 1: S8-13.
20. Bornemann-Cimenti H et al. Fentanyl for the treatment of tumor-related breakthrough pain. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110(16):271–277.
21. Mercadante S et al. Breakthrough pain and its treatment: critical review and recommendations of IOPS (Italian Oncologic Pain Survey) expert group. *Support Care Cancer*. 2016;24(2):961–968.
22. Davies AN et al. Breakthrough cancer pain (BTcP) management: a review of international and national guidelines. *BMJ Support Palliat Care*. 2018;8(3):241–249.
23. Jara C et al. SEOM clinical guideline for treatment of cancer pain (2017). *Clin Transl Oncol*. 2017;20(1):97–107.

24. Caraceni A et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *The Lancet Oncology*. 2012;13(2): e58-e68.
25. 2015. S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung, Version 1.0 – Mai 2015, Langversion. Leitlinienprogramm Onkologie. Kohlhammer, Stuttgart.
26. Corli O, Roberto A. Pharmacological and clinical differences among transmucosal fentanyl formulations for the treatment of breakthrough cancer pain: a review article. *Minerva Anesthesiol*. 2014;80(10):1123–1134.
27. Kuip EJM et al. A review of factors explaining variability in fentanyl pharmacokinetics; focus on implications for cancer patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2017; 83(2):294–313.
28. Fachinformation PecFent®; Stand Sept 2018.
29. Fachinformation Instanyl®; Stand Mai 2018.
30. Fachinformation Effentora®; Stand Mai 2018.
31. Fachinformation Breakyl®; Stand Juni 2018.
32. Fachinformation Actiq®; Stand August 2018.
33. Fachinformation Abstral®; Stand Sept 2018.
34. Mercadante S et al. Episodic (breakthrough) pain: consensus conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care. *Cancer*. 2002;94(3):832–839.
35. Portenoy RK et al. Long-term safety, tolerability, and consistency of effect of fentanyl pectin nasal spray for breakthrough cancer pain in opioid-tolerant patients. *J Opioid Manag*. 2010;6(5):319–328.
36. Ueberall MA et al. Efficacy, safety, and tolerability of fentanyl pectin nasal spray in patients with breakthrough cancer pain. *J Pain Res*. 2016;9:571–585.

Autor

Dr. med. univ. Harald Scheiber
Chefarzt der Klinik für Palliativmedizin
ANregiomed – Klinikum Ansbach
Escherichstraße 1
91522 Ansbach

Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

Bildnachweis

© Photographee.eu – Adobe Stock

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.
Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die website: www.cme-kurs.de



CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? An tumorbedingten Durchbruchschmerzen (BTcP) leiden ...

- 5 von 10 onkologischen Hospizpatienten.
- bis zu 50% aller Patienten im Verlaufe ihrer Krebserkrankung.
- bis zu 90% aller Patienten im Verlaufe ihrer Krebserkrankung.
- jeder 5. Krebspatient, der sich in stationärer Behandlung befindet.
- mehr als die Hälfte aller onkologischen Patienten in ambulanter Therapie.

? Was ist *kein* charakteristisches Merkmal von tumorbedingten Durchbruchschmerzen?

- Hohe Schmerzintensität
- Stechender Schmerz
- Schmerzmaximum nach 3 bis 5 Minuten
- Schmerzepisoden 2 bis 6 mal pro Tag
- Kurze Schmerzdauer

? Wie sollten Tumordurchbruchschmerzen kategorisiert werden, um die passende Therapie zu finden?

- Nach Vorhersehbarkeit (spontan oder ereignisabhängig)
- Nach Schmerzstärke
- Nach Schmerzfrequenz
- Nach Auslöser (Erbrechen, Husten, Niesen, Schlucken, Heben etc.)
- Nach Tageszeit des Auftretens

? Welche Art von Schmerzen ist für eine BTcP-Behandlung geeignet?

- Neuropathische Schmerzattacken
- Sekunden oder wenige Minuten dauernde Schmerzepisoden
- „End-of-dose“-Schmerz
- Hintergrundschmerzen
- Viszeral nozizeptive Schmerzen

? Welches Opioid wird in der Behandlung des spontanen tumorbedingten Durchbruchschmerzes idealerweise eingesetzt?

- Morphin retard p.o.
- Morphin unretardiert p.o.
- Morphin s.c.
- Fentanyl transmukosal
- Fentanyl transdermal

? Welche Substanz zählt *nicht* zu den schnell wirksamen Opioiden (Rapid-Onset Opioids, ROO)?

- Hydromorphon p.o.
- Fentanyl Nasenspray
- Fentanyl Buccaltabletten
- Fentanyl Sublingualtabletten
- Oral-transmukosales Fentanylcitrat

? Welche Aussage zur Behandlung von tumorbedingten Durchbruchschmerzen ist richtig?

- Kurz wirksame Opioide sind nicht geeignet, um vorhersehbare, ereignisabhängige Durchbruchschmerzen zu behandeln.
- Die Therapie mit schnell wirksamen Opioiden sollte mit der geringsten verfügbaren Dosis gestartet werden.
- Ereignisunabhängige Durchbruchschmerzen können mit oralem, nicht retardiertem Morphin bzw. Oxycodon als Bedarfsdosis von 1/6 der als Basisopioide verabreichten Tagesdosis behandelt werden.
- Tumordurchbruchschmerzen können mit oralen, sublingualen oder subkutanen Fentanylen behandelt werden.
- Die Einnahme nicht retardierter Opioide sollte idealerweise kurz nach Beginn der Schmerzattacke erfolgen.

? Welche Aussage zu schnell wirksamen Opioiden (ROO/FAF) ist *falsch*?

- Die schnell wirksamen Opioide entfalten ihre analgetische Wirkung bereits nach 5 bis 10 Minuten und ihre Wirkung hält nur für 1 bis 2 Stunden an.
- Der Einsatz von FAF wird in allen neueren nationalen und internationalen Leitlinien und Konsensuspapieren empfohlen.
- Schneller als andere Fentanyl-Darreichungsformen erreichen die Fentanyl-Nasensprays die maximale Plasmakonzentration.
- Aufgrund ihrer Lipophilie werden die FAF schnell transmukosal bzw. intranasal aufgenommen und überwinden rasch die Blut-Hirn-Schranke.
- Bei den FAF besteht kein Suchtpotential.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welche Aussage ist richtig?

Der Einsatz von sublingualem Fentanyl über 28 Tage gegen tumorbedingte Durchbruchschmerzen im Rahmen einer Praxisstudie zeigte, dass ...

- der Anteil Patienten mit einer hohen schmerzbedingten Beeinträchtigung signifikant von 73 % zu Studienbeginn auf etwa die Hälfte (37 %) gesenkt werden konnte.
- der Angstlevel bei den Patienten nicht signifikant reduziert werden konnte.
- die Hintergrundschmerzen ebenfalls signifikant verringert werden konnten.
- depressive Symptome bei anfänglich 70,3 % der Patienten auf einen Anteil von 15,6 % gesenkt werden konnte.
- dies keinen Einfluss auf die Lebensqualität hatte.

? Welche Aussagen zu Fentanyl-Pektin-Nasenspray (FPNS) zur Behandlung von tumorbedingten Durchbruchschmerzen ist falsch?

- Bei 94 % der mit FPNS behandelten Episoden waren keine zusätzlichen Rescue-Medikamente innerhalb von 60 Minuten erforderlich.
- In 48,4 % der Schmerzepisoden trat die Schmerzlinderung nach weniger als 5 Minuten ein.
- In 48,4 % der Schmerzepisoden trat die Schmerzlinderung nach weniger als 2 Minuten ein.
- Die maximale Wirkung verzeichneten 37,9 % der Patienten innerhalb von 10 Minuten und 79,4 % der Patienten innerhalb von 15 Minuten.
- Die medizinischen Ressourcen konnten durch den Einsatz von FPNS um 67,5 % gesenkt werden.