

4.9 Zytokintherapie

Jutta Hübner

Zytokine sind Botenstoffe des Immunsystems, die von den Zellen des Immunsystems bzw. von Stroma- und Endothelzellen gebildet werden. Sie dienen der Steuerung der Immunantwort. Zu den Zytokinen gehören die Interleukine sowie die Interferone.

Zur Behandlung von Tumorerkrankungen wird das Interferon alpha (IFN- α) eingesetzt. Indikationen gibt es bei bestimmten Leukämien und Lymphomen, beim Melanom und beim Nierenzellkarzinom. IFN- α moduliert die Funktion von Lymphozyten, insbesondere von T-Suppressor- und zytotoxischen T-Zellen sowie NK-Zellen und B-Lymphozyten. Außerdem aktiviert es Makrophagen und hemmt die Angiogenese. IFN- α kann subkutan, intramuskulär oder intravenös gegeben werden. Die subkutane Gabe ist die häufigste. Sie kann vom Patienten selbst erlernt und durchgeführt werden. Je nach Indikation erfolgt die Gabe von hochdosiertem Interferon intravenös; sie sollte nur stationär in Kliniken mit entsprechender Expertise erfolgen.

Eine Alternative ist das sogenannte pegylierte Interferon, bei dem es durch die Zubereitung zu einer verzögerten Freisetzung kommt. Für die meisten Patienten bedeutet dies, neben den angenehmeren Applikation aufgrund der größeren Dosierungsintervalle, auch eine bessere Verträglichkeit.

Für viele Patienten ist es angenehmer, das Interferon abends zu spritzen, da dann der Höhepunkt der Nebenwirkungen in der Schlafzeit liegt.

Neben den grippeähnlichen Symptomen, die auch in Form von Myalgien und Arthralgien manifest werden können, sind Veränderungen des Blutbildes mit Anämie, Thrombo- und Granulozytopenie möglich. Es kann zu einer Über- oder Unterfunktion der Schilddrüse, zu Übelkeit, Durchfällen, Appetitlosigkeit sowie zu Funktionsstörungen von Leber und Niere kommen. Für den Patienten belastend können außerdem Hauttrockenheit und Juckreiz sowie Haarausfall sein.

Nebenwirkungen von IFN- α sind je nach Patient unterschiedlich ausgeprägt. Häufig sind grippeähnliche Symptome, die auch in Eigenregie vom Patienten mit Paracetamol behandelt werden können.

Neben den körperlichen Symptomen können bei Patienten Stimmungsschwankungen bis hin zu schweren Depressionen auftreten.

Bei Patienten, die unter einer Interferon-Therapie eine depressive Symptomatik entwickeln, sollte eine Differenzialdiagnostik, insbesondere einer Hypothyreose, erfolgen.

4.10 Schmerztherapie

Michael Zimmermann

4.10.1 Stellenwert in der Onkologie

Mehr als 70% der Patienten mit einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung leiden unter Schmerzen, die mit fortschreitender Erkrankung als stark belastend empfunden werden. In dieser Phase ist die Schmerztherapie ein Hauptziel der Behandlung.

Schmerzen bei Tumorpatienten können auf verschiedene Ursachen zurückgeführt werden, daher ist die Ursachendifferenzierung für die Therapieplanung wichtig. Grundlage einer effektiven Schmerztherapie sind umfassende Anamnese, körperliche Untersuchung und eine gezielt eingesetzte apparative Diagnostik. Die Therapie sollte immer interdisziplinär durchgeführt werden, um zunächst alle kausalen Behandlungsmöglichkeiten in Betracht zu ziehen.

Die symptomatische Schmerztherapie orientiert sich am WHO-Stufenschema zur Krebschmerztherapie. In Ergänzung hierzu können invasive Verfahren zur Schmerztherapie, z.B. in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung, eingesetzt werden. Bedeutsame Faktoren der Schmerztherapie bei Tumorpatienten sind die Symptomkontrolle und die Arzt-Patienten-Beziehung.

4.10.2 Medikamente und Applikationsformen

Die Wahl der Analgetika und ihrer pharmakologischen Applikationsform hängt von den individuellen gesundheitlichen Bedingungen des Patienten ab. Daher erhält die Mehrzahl der Patienten in der Anfangsphase die Medikamente auf oralem Wege, z. B. als Tabletten oder in Tropfenform.

Eine Grundregel stellt hierbei die Gabe von langwirksamen retardierten Medikamenten dar. Hierdurch soll der Patient mit möglichst wenigen Tabletteneinnahmen über lange Zeiträume schmerzfrei sein.

In Abhängigkeit von der Art des Tumors können Beeinträchtigungen des Schluckens

auftreten, sodass der Einsatz von Opioidpflastern eine hilfreiche Applikationsform darstellt. Ein weiterer Aspekt der transdermalen Therapie kann die Reduktion von gastrointestinalen Nebenwirkungen sein.

Bei einer sonst gut eingestellten Schmerztherapie können dennoch intermittierend **Durchbruchschmerzen** auftreten. Diese können durch verschiedene Ursachen wie z. B. Bewegung oder körperliche Belastungen ausgelöst werden. Zur Behandlung dieser Symptomatik, die für die Patienten sehr beeinträchtigend und zum Teil beängstigend sein kann, können schnell wirksame Opioide in Form von Tropfen, Tabletten, Suppositorien, Sublingual- und Bukkaltabletten sowie als Nasenspray eingesetzt werden. Die Wahl der Galenik hängt von den individuellen Verhältnissen und von der Kombinationsfähigkeit mit der bestehenden Medikation ab.

Im Verlauf einer Tumorerkrankung können nicht selten **Schluckstörungen** auftreten, die die Einnahme von Tabletten unmöglich machen. Damit wird ein Wechsel der begonnenen Therapie erforderlich. So kann z. B. von der oralen Therapie auf ein transdermales System oder auf invasive Verfahren wie der intravenösen oder subkutanen bis hin zur rückenmarksnahen Applikation von Opioiden gewechselt werden.

Bei **therapierefraktären Schmerzen**, die häufig bei Skelettmetastasierungen auftreten, sind die rückenmarksnahen Verfahren sehr effektiv. Hiermit kann durch die Nähe zum Nervensystem eine stärkere Analgesie erreicht werden. Mit dem Wechsel von dem oralen auf den periduralen Applikationsweg sinkt der Opioidbedarf um den Faktor 100. Daher kann die Gesamtdosis bei gesteigerter Analgesie deutlich reduziert werden.

4.10.3 Stufenschema und Modifikationen

Das Stufenschema der Schmerztherapie wurde von der WHO erstmals 1986 vorgestellt. Damit sollte eine strukturierte Vorgehensweise in der Behandlung von Tumorschmerzen eingeführt werden. Nachfolgend werden die wesentlichen Empfehlungen beschrieben:

- orale/transdermale Therapie,
- Einnahme nach einem festen Zeitschema,
- Medikamentenauswahl nach dem Stufenplan,
- individuelle Therapieabstimmung.

Die orale/transdermale Therapie soll als nichtinvasive Applikationsform dem Patienten die größtmögliche Eigenständigkeit erhalten.

Eine regelmäßige Einnahme der Medikamente „nach der Uhr“ richtet sich nach der Wirkdauer der eingesetzten Analgetika. Die Tabletten sollen so eingenommen werden, dass zwischen den Einnahmezeitpunkten keine Pausen entstehen. Ziel ist es, gleichmäßige Wirkspiegel zu erreichen und den Schmerz durchgehend auszuschalten.

In der Auswahl der Analgetika wird durch das Stufenschema eine schrittweise Eskalationsmöglichkeit beschrieben. Es sind 3 Stufen vorgesehen. In der WHO-Stufe I ist die Gabe von Nichtopioid-Analgetika vorgesehen. Diese können durch Koanalgetika ergänzt werden.

Bei unzureichender Analgesie werden in der Stufe II schwache Opioide, die nicht der Betäubungsmittelverschreibungsverordnung unterliegen, ergänzt. Diese Substanzen haben eine Höchstdosis, die durch ihr Wirkmaximum vorgegeben ist.

Falls auch hierdurch keine befriedigende Analgesie erreicht wird, werden die schwa-

chen Opioide gegen die starken der WHO-Stufe III ausgetauscht. Die Medikamente der ersten Stufe können weiterhin beibehalten werden.

4.10.4 Kurzbeschreibung einzelner Substanzen

Medikamente der WHO-Stufe I

Bei den Medikamenten der WHO-Stufe I handelt es sich um Nichtopioid-Analgetika. Bekannteste Vertreter dieser Gruppe sind (Tab. 4-9):

- NSAR,
- COX-2-Hemmer,
- Paracetamol,
- Metamizol.

Mit den Analgetika dieser Gruppe kann bei konsequenter Anwendung und ausreichender Dosierung eine sehr gute Analgesie erreicht werden, vor allem bei Schmerzen von Seiten des Bewegungsapparats. Hierbei sind die analgetischen Säuren (NSAR wie z.B. Diclofenac, Ibuprofen) sowohl bei degenerativen Veränderungen als auch bei ossärer Metastasierung sehr wirksam. Der Wirkmechanismus besteht in der Hemmung der Prostaglandinsynthese. In der Tumorschmerztherapie kommen in der Regel die oralen oder rektalen Applikationsformen zur Anwendung.

Selektive COX-2-Hemmer zeichnen sich durch eine nicht oder nur gering ausgeprägte ulzerogene Wirkung aus. Die Wirkung ist vergleichbar mit der von unselektiven COX-2-Hemmern. Die Wirkdauer der Präparate ist mit 12 bis 24 h länger als bei den meisten NSAR. Die *European Medicines Agency* (EMA) hat 2005 eine Neubewertung von Risiken und Nebenwirkungen

Tab. 4-9 Auswahl von Nichtopioid-Analgetika der WHO Stufe I: Angegeben sind Einzeldosierung (in mg/70 kg KG) und Dosierungsintervalle.

Wirkstoff (Handelsnamen)	Einzeldosis (mg)	Wirk- dauer (h)	Tages- dosis (mg)	Nebenwirkungen/ Interaktionen
Paracetamol (ben-u-ron®, Paracetamol®)	500–1 000	4–6	4 000	Leberschäden, toxische Wirkung bei bestehendem Leberschaden
Diclofenac (Voltaren®, Allvoran®)	50–100	8–12	150	gastrointestinale Nebenwirkungen, Gerinnungshemmung, Asthma, Nierenschäden – Cortison fördert die ulzerogene Wirkung
Ibuprofen (Imbun®, Tabalon®)	400–600	4	2 400	
Ibuprofen retard (Ibutad®, Dolormin®)	600–800	8–12		
Naproxen (Proxen®, Apranax®)	250–500	12	500–1 000	
Etoricoxib (Arcoxi®)	60–120	24	60–120	Ödeme, Nierenschäden
Celecoxib (Celebrex®)	200–400	12–24	400	Ödeme, Nierenschäden
Metamizol (Novalgin®, Baralgin® Novaminsulfon®)	500–1 000	4–6	4 000	Agranulozytose; Blutdruckabfall, allergische Reaktion bei intravenöser Gabe

für die herkömmlichen NSAR und die Coxibe durchgeführt. Für die Coxibe gilt daher, die Medikamente so niedrig wie möglich über einen möglichst kurzen Zeitraum zu verordnen. Cox-2-Hemmer stehen in oraler und parenteraler Galenik zu Verfügung.

Paracetamol ist in dieser Gruppe der Wirkstoff mit der geringsten analgetischen Potenz. Es ist unter Berücksichtigung der Kontraindikationen sehr gut verträglich. Als Nebenwirkung können die Transaminasen steigen und insbesondere bei vorgeschädigter Leber bis hin zum Leberversagen kumulieren. Die Darreichung ist oral, rektal und parenteral möglich.

Metamizol hat eine geringe antiphlogistische Wirkung, ist jedoch hinsichtlich der antipyretischen, analgetischen und spasmolytischen Wirkung sehr effektiv. Zu den sehr seltenen Nebenwirkungen dieser Substanz zählt die Agranulozytose. Sie wird mit einer Inzidenz von circa 1:1 Mio. angegeben. Die Substanz ist in Form von Tabletten, Tropfen, Suppositorien und Suspension sowie parenteral verfügbar.

Medikamente der WHO-Stufe II

Die Substanzen der WHO-Stufe II werden als schwache Opioide charakterisiert. Ihre