

## Symptome – Schmerzen, Fatigue, Anämie

K. Strasser-Weippl  
Zentrum für Hämatologie und Onkologie  
Wilhelminenspital

## Arten von Schmerz

### Nozizeptiv - Neuropathisch

- o Somatischer Schmerz
  - oberflächlich: Haut
  - tief: Knochen, Gelenke, Muskeln
- o Viszeraler Schmerz
  - innere Organe
  - Projektion möglich

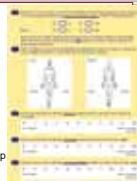


### Chronisch - Akut

- o Durchbruchschmerzen
- o „end-of-dose-failure“

## Grundsätze der Schmerztherapie

- in erster Linie kausal – Bekämpfung der Ursache
  - Chemotherapie
  - Bestrahlung
- individuell: Schmerzskalen – Schmerztagebuch
- genaue Anamnese – brief pain inventory  
[http://www.drk-schmerz-zentrum.de/content/07\\_infos/7-5\\_schmerzfragebogen.php](http://www.drk-schmerz-zentrum.de/content/07_infos/7-5_schmerzfragebogen.php)
- Einzelpräparate besser als Kombinationspräparate
- oft Kombinationen von Medikamenten
- Dauerschmerzen müssen vorbeugend und langfristig behandelt werden
- 90% aller starken Schmerzen können gut eingestellt werden!
- Unabhängigkeit bewahren!



## Grundsätze der Schmerztherapie

1. Richtiges Medikament
  - Wirksam
  - Gut verträglich
2. Notwendige Dosierung
  - Ausreichende Schmerzlinderung
3. Zeitpunkte der Einnahme
  - Regelmäßig
  - Überlappung der Wirkung



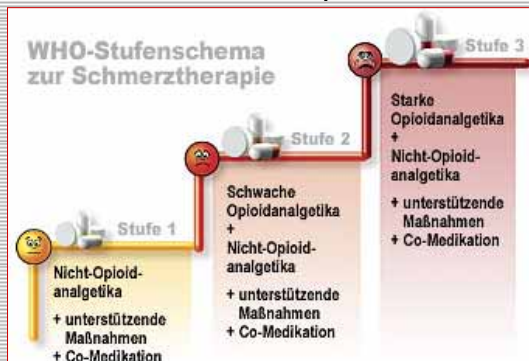
## Grundsätze der Schmerztherapie

4. Durchbruchschmerz
  - Stark
  - Schnell wirksam



## WHO-Stufenplan

### WHO-Stufenschema zur Schmerztherapie



## WHO Stufe 1

### 1. Entzündungshemmer

- Z.B. Diclofenac (Voltaren®), Ibuprofen (Brufen®), Seractil®, Naproxen (Miranax®) usw
- Nebenwirkungen: Magen, Niere

### 2. Reine Schmerzmittel

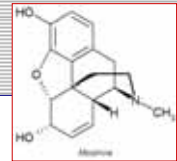
- Paracetamol (Mexalen®)
- Metamizol (Novalgin®)



## WHO Stufe 2 & 3

### Opiode

- Wirksamste Schmerzmittel
- Sehr sicher
- Ähnlich körpereigener Substanz
- Bei regelmäßiger Einnahme von Retard-Präparaten kein Suchtpotential
- Langfristige Einnahme möglich
- Oral, transmukosal, transdermal, s.c., i.v.



## WHO Stufe 2: Mittelstarke Opiode

- Oft Kombination mit Stufe I
- Meist Retard-Präparate
- Codein (Codidol ret.®)
- Tramadol (Tramal ret.®)



## WHO Stufe 3: Starke Opiode

- Oft Kombination mit Stufe I
- Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Spritzen, Pflaster
- z.B.:
  - Hydromorphon (Hydal®)
  - Morphin (Mundidol®, Vendal®)
  - Oxycodon (Oxycontin®)
  - Fentanyl (Durogesic® Pflaster)
  - Buprenorphin (Transtec® Pflaster)



## WHO Stufe 2 & 3

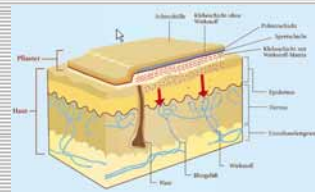
### Morphin-Nebenwirkungen

- Übelkeit/Erbrechen – Antihistaminika!
- Verstopfung
- Mundtrockenheit
- Müdigkeit/Schwindel
- Euphorie
- Juckreiz



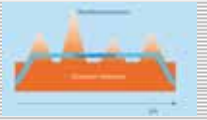
"Side effects include, headache, dry mouth, muscle fatigue and turning into a frog."

## Morphin-Pflaster



- Substanz wird über die Haut aufgenommen
- Einfache Anwendung – alle 3-4 Tage
- Nebenwirkungen ähnlich wie bei Tabletten

## Durchbruchschmerzen



- Schnell wirksame Präparate:
  - Morapid® Tbl
  - Hydal® Kps
- Ultraschnell wirksame Präparate:
  - Actiq®
  - Instanyl® Nasenspray
  - Effentora® Buccaltablette
  - Abstral® Sublingualtablette
- S.c. oder i.v. Gabe von Opioiden



## Hilfsmedikamente

- Nervenschmerzen
  - Anti-Epileptika (z.B. Tegretol®, Neurotop®)
  - Gabapentin (Neurontin®)
- Schwellungen
  - Kortison (z.B. Dexamethason®)
- Übelkeit
  - Metoclopramid (z.B. Paspertin®)
- Verstopfung
  - Polyethylenglykol (Movicol®)
  - Lactulose (Laevolac®)
- Antidepressiva
  - Z.B. Seroxat®, Seropram®, Saroten®
- Cannabinoide
  - Dronabinol



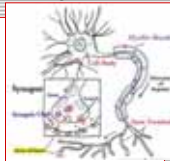
## Invasive Verfahren

- Vertebroplastie
- Ballon-Kyphoplastie



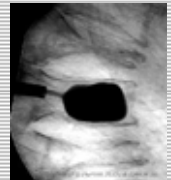
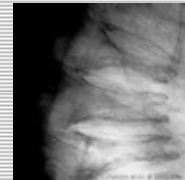
### Interventionelle Schmerztherapie im engeren Sinn

- Periphere Nervenblockade
  - Nervenwurzelblockade
  - Rückenmarksnaher Blockade
  - Medikamentenpumpen
  - Neurostimulatoren
- Ziel: anhaltende Schmerzlinderung durch Blockierung des Schmerzreizes



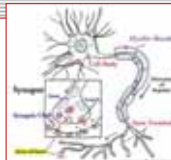
## Ballon-Kyphoplastie

- Wiederaufrichten eines zusammengebrochenen Wirbels
- Eingriff in Vollnarkose
- mobil nach 1-2 Tagen
- NW: Einbruch von Nachbarwirbelkörpern, Zement-Leakage



## Interventionelle Schmerztherapie im engeren Sinn

- Periphere Nervenblockade
  - Nervenwurzelblockade
  - Rückenmarksnaher Blockade
  - Medikamentenpumpen
  - Neurostimulatoren
- Ziel: anhaltende Schmerzlinderung durch Blockierung des Schmerzreizes



## Fatigue



## Fatigue

- Multidimensional
  - Körperliche Leistungseinschränkung
  - Geistige Erschöpfung
  - Emotionale Niedergeschlagenheit
- „Anhaltende körperliche, geistige und emotionale Erschöpfung, die durch Schlaf nicht gebessert wird“

**Selbstbeurteilungsskalen für Krebspatienten\***

Bitte lesen Sie diese Skalen sorgfältig durch und bewerten Sie die folgenden Aussagen für die letzten 7 Tage in einem Zeitraum zwischen dem 1. und dem 7. März 2007.

Name: \_\_\_\_\_ Alter: \_\_\_\_\_ Geschlecht: \_\_\_\_\_

Stadium der Erkrankung: \_\_\_\_\_

Beurteilung: \_\_\_\_\_

Wie würden Sie Ihren Energiepegel heute einschätzen?

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

100% hoch 0% niedrig

Wie würden Sie Ihre Fähigkeit zur Erledigung der täglichen Aufgaben heute einschätzen?

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

100% hoch 0% niedrig

Wie würden Sie Ihre allgemeine Lebensqualität heute einschätzen?

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

100% hoch 0% niedrig

Wann Sie Ihren Hämatokritwert (Hb) kennen, tragen Sie ihn bitte hier ein: \_\_\_\_\_ g/dL

\*Die Skalen sind als Teil des Fragebogens zur Erfassung von Fatigue bei Krebspatienten entwickelt worden. © 2007, American Society of Clinical Oncology.

## Fatigue bei Tumorpatienten

- 30% der Tumorpatienten leiden täglich an Fatigue
- 80-100% der Patienten, die eine Chemotherapie erhalten, entwickeln Fatigue
- Häufigkeit steigt mit Intensität der Chemotherapie
- 50% der Patienten sprechen dieses Problem nicht an
- Nur 27% in den USA behandelter Patienten erhielten entsprechende Behandlung

## Mögliche Ursachen der Fatigue

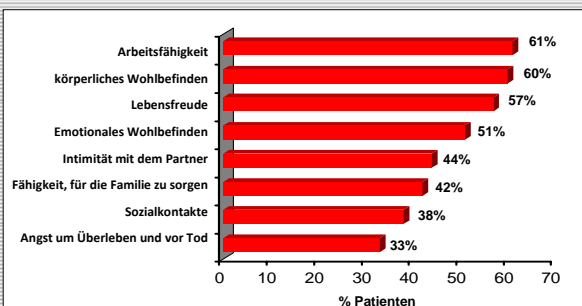
- Krebserkrankung
- Nebenwirkungen der Krebsbehandlung
- Blutmangel (Anämie)
- Infektionen
- Schmerz
- Medikamente
- Hormonmangel
- Abmagerung
- Depressionen
- Schlafstörungen



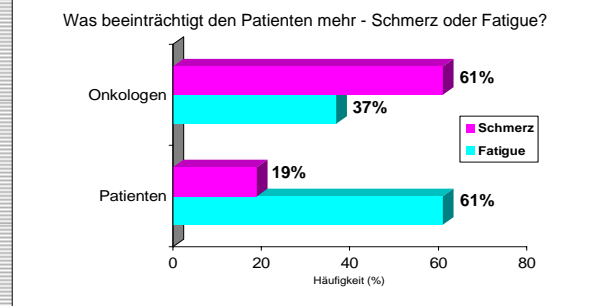
## Symptome der Fatigue

- Müdigkeit trotz ausreichenden Schlafs
- Starkes Ruhebedürfnis
- Überforderung – auch durch „alltägliche Kleinigkeiten“
- Generelles Schwächegefühl oder schwere Glieder
- Schwierigkeiten, sich zu etwas aufzuraffen
- Rückzug vom aktiven Leben und von anderen Menschen
- Konzentrationsstörungen oder Probleme damit, sich Dinge zu merken
- Angst und/oder Depressionen
- Allgemeines Desinteresse oder Mangel an Begeisterungsfähigkeit
- Verlust von Lebensfreude oder (Lebens-) Lust

## Negative Auswirkungen auf den Alltag von Krebspatienten

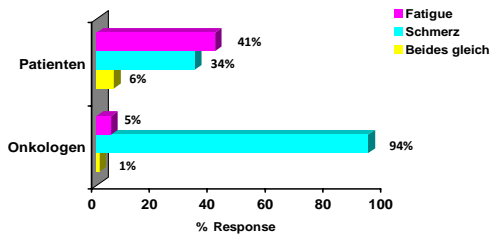


## Diskrepante Bewertung von Fatigue und Schmerz



## Behandlungsnotwendigkeit von Fatigue und Schmerz

Onkologen und Patienten wurden gefragt, was sie für wichtiger halten: die Beseitigung/ Milderung von Schmerzen oder Fatigue, oder ob beide gleich wichtig sind



Vogelzang NJ, et al. Semin Hematol 1997;34:4-12

## Therapie der Fatigue

- Therapie der Tumorerkrankung
- Infekte sanieren
- Körperliche Aktivität!! (zB YOCAS)
- Depression erkennen und therapieren
- Schlafhygiene, Entspannungstechniken, ggf. Schlafmittel
- Hormon-, Elektrolyt-, Vitaminsubstitution
- Wenn möglich und notwendig, Behandlung einer Anämie
- „Aufputschmittel“

## Fatigue - Medikamente

- Cannabinoide:
  - Marinol 25 mg 1-0-0 (Allerheiligenapotheke, 1200 Wien)
  - Nabilone
- Psychostimulanzien:
  - Modasomil 100 mg 1-0-0
  - Guarana
- Hormone:
  - Farlutal 500 mg 1-0-0
  - Kortison



## Formen der Anämie bei Tumorpatienten

- Tumor-induzierte Anämie  
= anemia of chronic disease
- Chemotherapie-induzierte Anämie
- Radiotherapie-induzierte Anämie



## Inzidenz der Anämie

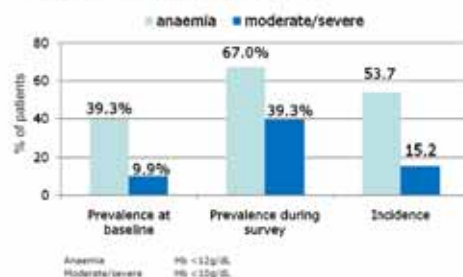
Tumorart	Anämie Grad 3-4 bei Standardchemotherapie
Brustkrebs	2% - 20%
Darmkrebs	5% - 10%
Lymphome	10% - 80%
Lungenkrebs	20% - 40%
Eierstockkrebs	5% - 40%
Prostatakarzinom*	4% - 13%

NCI und WHO: Grad 3: Hb = 6.5 - 7.9 g/dl; Grad 4: < 6.5 g/dl

Groopmann JE et al. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 1616-1634  
\* Tandem: 1998; BioMedical Insights Inc. 1999

## Inzidenz der Anämie

ECAS: 14,912 evaluable patients



Ludwig H et al. Eur J Cancer 2004;40:2293

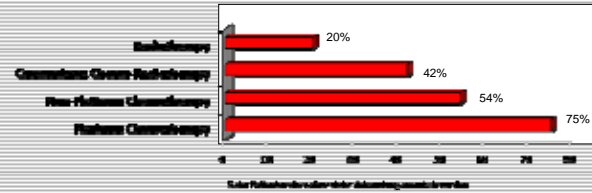
## Ursachen der Anämie

- Knochenmarksschädigung durch Chemo- und/oder Radiotherapie
- Verringerte EPO Produktion: Nierenschädigung, Chemotherapie, tumorbedingte Anämie
- Verringerte EPO-Empfindlichkeit: inflammatorische Zytokine, Knochenmarksinfiltration

## Anämie-Inzidenz während einer 6 monatigen Beobachtungszeit

(N = 2.585)

Inzidenz: Hb <12g/dL - 54%  
Hb <10g/dL - 15%



## Symptome der Anämie

- 
- ZNS**
    - Fatigue/Abgeschlagenheit
    - Schwindel
    - Depression
    - Reduzierte kognitive Funktion
  - Gastrointestinal Trakt**
    - Anorexia
    - Nausea
  - Gefäßsystem**
    - Reduzierte Hauttemperatur
    - Blässe der Haut, Schleimhäute und Bindehäute
  - Immunsystem**
    - Beeinträchtigte Funktion der T-Zellen und Makrophagen
  - Herz-/Kreislaufsystem**
    - Dyspnoe
    - Tachykardie
    - Hypertrophie, Herzvergrößerung
    - Hypertonie, systolisches Herzgeräusch
    - Gefahr des Herzversagens
  - Genitalsystem**
    - Menstruationsbeschwerden
    - Verminderte Libido

Adaptiert nach Ludwig H., Fritz E., Semin Oncol 1998;25(Suppl. 7):2-6

## Symptome der Anämie

### SUBJEKTIV

- Fatigue
- Herzklopfen
- Schwindel
- Kopfschmerzen
- Tinnitus
- Depression
- Angina, Engegefühl

### OBJEKTIV

- Kalte und blasse Haut
- hoher Puls
- schnelle Atmung
- Synkopen
- Herzgeräusch
- Herzvergrößerung
- kardiale Dekompensation

## Schweregrad der Symptome ist abhängig von...

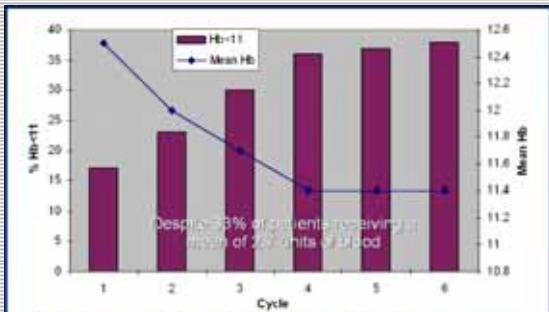
- Schweregrad der Anämie
- Geschwindigkeit der BB-Verschlechterung
- Körperliche Fitness des Patienten
- Andere körperliche Probleme
- Gleichzeitige Therapie

## Klinische Extremsituationen

Klinische Situation	Toleranz der Anämie
Langsamer Verlauf – schwere Anämie (<8 g/dL)	Gut / Exzellent
Junger, ansonsten gesunder Patient	Gut / Exzellent
Schneller Verlauf – leichte Anämie (10–12 g/dL)	Schlecht
Patient mit multiplen anderen Erkrankungen, insbes. Herz und Lunge	Schlecht



## Chemotherapie-induzierte Anämie



Barrett-Lee et al Large-scale UK audit of blood transfusion requirements and anaemia in patients receiving cytotoxic chemotherapy British Journal of Cancer (2000) 82, 83-87 1999

## Anämiebehandlung beim Tumorpatienten

- prinzipiell kausal und individuell
- Blutkonserven
- Erythropoetin-Gabe
- Eisensubstitution



## Blutkonserven in der Onkologie

- entscheidend: klinische Symptomatik (bei onkologischen Patienten v.a. Fatigue)
- Bei Notwendigkeit eines schnellen Hb-Anstiegs
- bei reduzierter EPO-Empfindlichkeit
- Notwendigkeit einer Transfusion nach Hb:
  - Hb < 6 praktisch immer
  - Hb < 8 oft
  - Hb < 10 selten (nur bei schweren Begleiterkrankungen)

## Transfusionsrisiken

- Medizinische Transfusionsrisiken:
  - Immunologisch
  - Volumenüberladung
  - Eisenüberladung
  - Infektionsrisiko
- Organisatorische Transfusionsrisiken:
  - Fehltransfusion
  - Hohes Alter des Erythrozytenkonzentrats
- Weitere Probleme:
  - Verfügbarkeit
  - Kosten



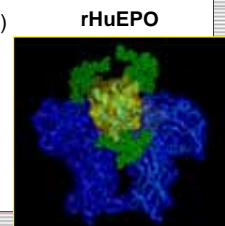
## Allogene Bluttransfusion – schlechteres Überleben?

- Cochrane Review 2006:
- 36 Studien aus 237 Referenzen
- Moderate Assoziation zwischen Rezidivrisiko bei kolorektalem Karzinom und perioperativen Transfusionen
- OR 1.42 (95% CI 1.20-1.67)
- → vorsichtige Indikationsstellung für perioperative Transfusionen bei kurativ operierten Karzinompatienten

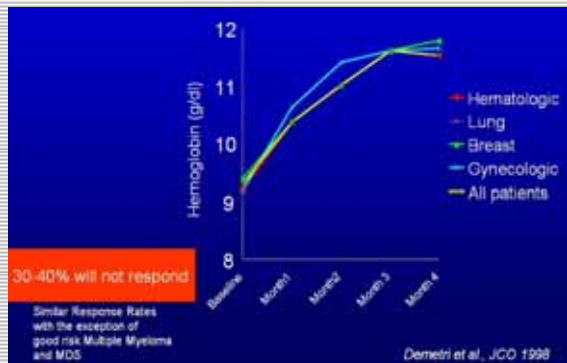
Amato et al, Cochrane Database 2006

## EPO

- In den späten 1980ern von Amgen entwickelt
- Dzt verfügbar:
  - Epoetin alfa (Erypo®)
  - Epoetin beta (NeoRecormon®)
  - Darbepoetin (Aranesp®)
    - Längere HWZ durch längeren Kohlehydratanteil
- Gruppe: ESA (erythropoietin-stimulating agent)



## Hb-Anstieg bei versch. Tumortypen gleich



## Definition Response auf ESA-Therapie

- Increase in Hb >2g/dL
- Hematologic Response
  - Increase in Hb <2g/dl or
  - Achievement of target level of Hb 12g/dL
- Reduction of transfusion need
- Improvement in QoL

50-60% of patients respond  
How to select those likely to benefit?

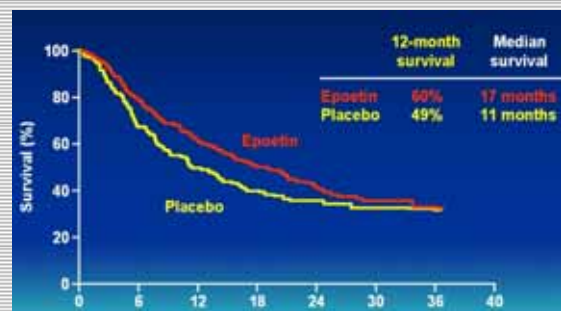
## Zulassungsdaten von ESAs: Signifikante Reduktion der Transfusionshäufigkeit

	Proportion of patients receiving red blood cell transfusions	
	Epoetin alfa N=51	Placebo N=58
% transfused*	22%	43%
	Darbepoetin alfa N=148	Placebo N=149
% transfused†	21%	51%

ESA zugelassene Indikationen in der Onkologie:  
Patienten:

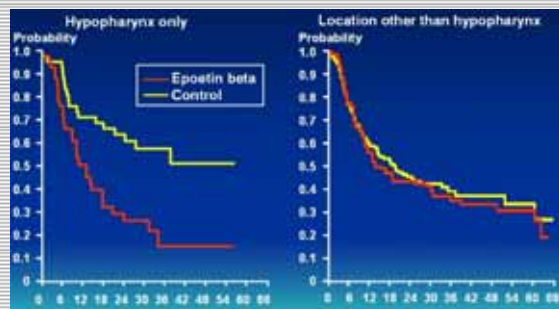
- Mit nicht-myeloischen Malignomen
- Unter Chemotherapie für mindestens 2 Monate
- Um die Transfusionshäufigkeit zu reduzieren

## Verlängertes Überleben durch ESA?



Littlewood et al JCO 19: 2865, 2001

## Verkürztes Überleben durch ESA?

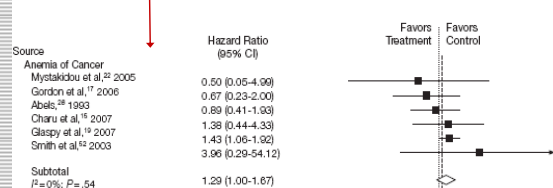


HNO-Tumore während Bestrahlung; Trigger: Hb 12-13

Henke et al, Lancet 2003

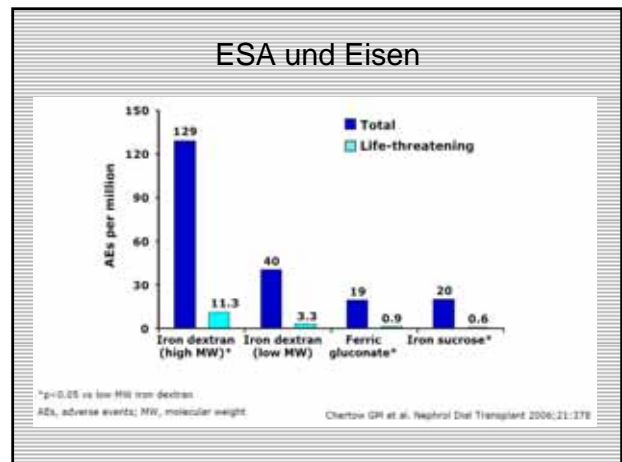
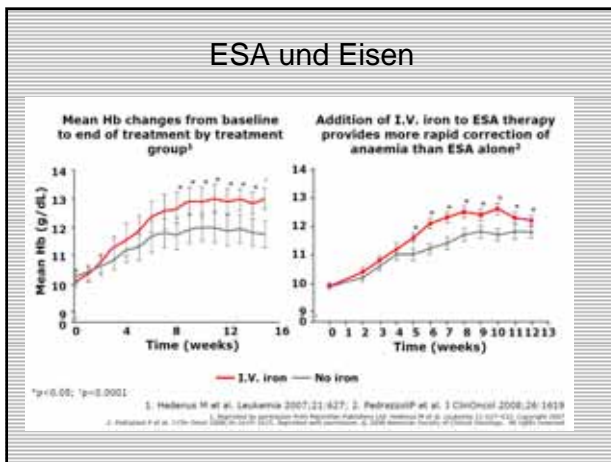
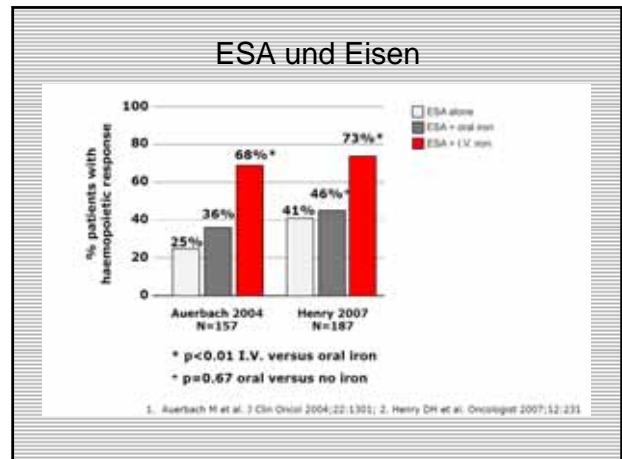
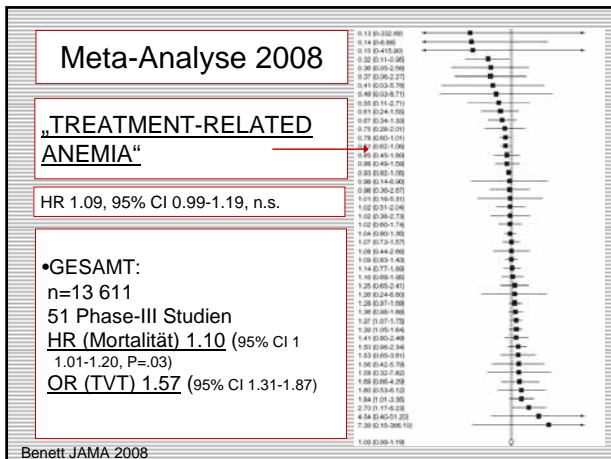
## Meta-Analyse 2008

Mortalität in onkologischen Phase-III Studien mit ESA vs Placebo/Kontrolle:  
„ANEMIA OF CANCER“



HR 1.29, 95% CI 1.00-1.67, P=0.05

Benett JAMA 2008



- ### Regeln der Therapie mit ESA
- Indikation: Chemotherapie-induzierte Anämie bzw MDS
  - Ziel: Vermeidung von Transfusionen, Steigerung der QOL
  - Beginn: Hb < 10 g/dl
  - Zielwert: 12 g/dl
  - Therapieende: bis Zielwert oder max 2 Monate nach Ende der Chemotherapie
  - Dosierung: Fixdosis, keine Gewichts- oder Altersadaptierung
  - Therapieabbruch: Nichtansprechen nach 8 Wochen
  - Nebenwirkung: TVT-Risiko geringgradig erhöht; bei Anwendung innerhalb Zulassung sonst keine Nebenwirkungen
  - Bei funktionellem Eisenmangel (Transferrinsättigung ↓):
    - i.v. Eisensubstitution über max. 8 Wochen

- ### Zusammenfassung
1. Schmerz:
    - Bitte melden!
    - Gut therapierbar – nicht aufgeben, Therapie öfter anpassen
    - Unabhängigkeit bewahren (Durchbruchschmerzen)
  2. Fatigue
    - Häufig, beeinträchtigt Lebensqualität
    - Schwer zu therapieren
    - körperliche Aktivität, Schlafhygiene/Entspannung, ev Stimulanzien
  3. Anämie
    - Wichtige Ursache für Fatigue
    - Gut therapierbar, Eisen!
    - Je nach Setting Blutkonserven oder EPO



**VIELEN DANK!**