

M. Steinberger
A. Beyer

Tumorschmerzen: Der konkrete Fall, Diagnostik und Therapie

Cancer pain: case report, diagnostics and therapy

Tumorschmerzen – Der konkrete Fall

Anamnese

Bei einem 55-jährigen Patienten waren rezidivierende Rückenschmerzen mit Ausstrahlung in den mittleren Unterbauch aufgetreten.

Diagnostik

Die ausführliche Diagnostik ergab ein ausgedehntes Rektumkarzinom mit Infiltration des Os sacrum sowie multipler Lymphknotenfiliae im kleinen Becken (T3,N1,M0; G2). Als Behandlungsstrategie wurde wegen der Ausdehnung des Tumors eine primäre neoadjuvante Chemotherapie und Radiatio mit anschließender Tumorresektion vereinbart. Die Schmerzen wurden zu dieser Zeit beschrieben als dumpfer bohrender Dauerschmerz im Sakral- und Unterbauchbereich. Die durchschnittliche Schmerzintensität wurde mit 5/10 auf der Visuellen Analogskala (VAS) angegeben. Zusätzlich schilderte der Patient einen „blitzartig einstechenden“ Schmerz bis 10/10 auf der VAS mit Ausstrahlung in Perineum und rechte Gesäßhälfte, der v.a. bei bestimmten Bewegungen und Positionen unabhängig von der Tageszeit auftrat. Störungen der Sensibilität oder Motorik sowie der Blasen- und Mastdarmfunktion bestanden nicht.

Therapie und Verlauf

Die Einnahme von Diclofenac Tabletten hatte zunächst eine gute Schmerzlinderung bewirkt, war jedoch in letzter Zeit kaum mehr effektiv gewesen. Zur **Schmerztherapie** wurde unter der Annahme eines kombinierten viszeralen und ossären Tumorschmerzes eine Einstellung auf Stufe II des WHO-Stufenschemas empfohlen. Der Patient erhielt dazu 3 × 800mg Ibuprofen p.o. sowie alle 12h 100mg Tramadol retard p.o. Zusätzlich Magenschutz mit jeweils 20mg Omeprazol/d und für den Fall einer

opioid-induzierten Übelkeit eine Bedarfsmedikation mit bis zu 3 × 15mg Metoclopramid (MCP) p.o. Bei Opioid-induzierter Obstipation sollte Laxoberal 5–10 gtt/d verabreicht werden.

Nach zwei Tagen gab der Patient die durchschnittliche Schmerzintensität mit 3/10 an, die Schmerzen nahmen jedoch in den Stunden vor Einnahme der jeweils nächsten Tramaldosis regelmäßig zu. Die bewegungsabhängigen Schmerzspitzen erreichten noch 8/10 auf der VAS. Die Bedarfsmedikation mit MCP war nicht benötigt worden. Die Schmerzmedikation wurde daraufhin erweitert auf 100mg Tramadol retard alle 8 Stunden, zusätzlich wurde eine Bedarfsmedikation mit Tramadol gtt zur Dosistitration und Kupierung von Schmerzspitzen etabliert. Der Patient wurde angehalten, ein Schmerztagebuch zu führen, das alle 2–3 Tage mit ihm besprochen wurde. Nach einigen Tagen war die Titrationsphase abgeschlossen. Der Patient erhielt zu dieser Zeit 3 × 150mg retardiertes Tramadol, weiterhin Ibuprofen, Omeprazol, und Laxoberal regelmäßig. Die Bedarfsmedikation mit Tramadol gtt wurde ca. 1–2-mal/d benötigt. Darunter lagen die durchschnittlichen Schmerzen bei subjektiv gut erträglichen 1–2/10, die gelegentlichen Schmerzspitzen erreichten noch 4/10. Es wurde besprochen, zunächst die potenziell kurative Wirkung der onkologischen Therapie abzuwarten (insbesondere die analgetische Wirkung der Bestrahlung auf die bewegungsabhängigen Schmerzspitzen). Nach Abschluss der Behandlung (Chemotherapie mit 5-FU und Bestrahlung mit insgesamt 54 Gy gefolgt von einer tiefen anterioren Rektumresektion mit Teilresektion des Os sacrum und Entfernung der regionalen Lymphknoten) konnte bei kompletter Tumorentfernung die Schmerzmedikation vollständig ausgeschlichen werden.

Diskussion

In dem geschilderten Fall wird eine Tumorschmerzsymptomatik geschildert, bei der nach Anamnese und klinischem Untersu-

Institut

Interdisziplinäre Schmerambulanz, Klinik für Anästhesiologie, Klinikum Großhadern, München

Korrespondenz

Dr. med. Martin Steinberger · Interdisziplinäre Schmerambulanz
Klinik für Anästhesiologie · Marchioninistraße 15 · 81377 München · Tel.: ++49-89-7095-4465
· Fax: ++49-89-7095-4469 · E-Mail: Martin.Steinberger@med.uni-muenchen.de

eingereicht: 16.9.2004 · akzeptiert: 17.3.2005

Bibliografie

DOI: 10.1055/s-2005-870837

Dtsch Med Wochenschr 2005; 130: 1449–1456 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

chungsbefund eine viszerale (dumpfer, abdominaler Schmerz, keine wesentliche Veränderung durch Tageszeit oder körperliche Aktivität) und eine ossäre Komponente (positions- und bewegungsabhängige heftigste Schmerzattacken ohne neurologische Ausfälle und ohne Ausstrahlung entlang eines definierten Nervenversorgungsgebietes) vermutet werden konnten. Die Einstellung erfolgte nach dem WHO-Schema mit langsamer Dosis titration eines schwachen Opioids in Kombination mit einem nicht-steroidalen Antirheumatikum, letzteres aufgrund der führenden ossären Schmerzkomponente. Schmerzspitzen traten weiterhin auf, waren jedoch deutlich weniger intensiv und konnten mit der Bedarfsmedikation einer kurz- und rasch wirkenden Tramadolzubereitung gut kuptiert werden. Zusätzlich waren eine antiemetische Therapie und ein Schema zur Obstipationsprophylaxe verordnet worden. Nachdem die Schmerzursache kausal behandelt war, ließen sich die Analgetika stufenweise ohne Probleme wieder absetzen.

Tumorschmerzen – Diagnostik und Therapie

Diagnostik

Zur Beurteilung eines Schmerzzustandes bei einem Patienten mit einem Tumorleiden ist zunächst wichtig, sich klarzumachen, inwieweit der Tumor ursächlich mit dem Schmerzzustand zusammenhängt. Dazu hat sich die Einteilung nach Portenoy bewährt: Es wird unterschieden zwischen „**tumorbedingten**“ Schmerzen (durch Infiltration oder Kompression von Geweben durch den Tumor oder Wirkung tumorzellassoziierter Mediatoren), sog. „**tumorassozierten**“ Schmerzen (wie Zosterneuralgie, Schmerzen durch Thrombosen oder Decubiti) und „**therapiebedingten**“ Schmerzen (Operation, Radio- oder Chemotherapie) (11). Aber auch der eigentliche „**tumorbedingte**“ Schmerz bedarf für eine differenzierte Therapie einer weitergehenden Charakterisierung.

Dazu ist zunächst eine **sorgfältige Schmerzanamnese** unabdingbar. Wesentliche Informationen betreffen Schmerzort, Schmerzqualität, zeitliche Dynamik der Schmerzen und relevante äußere Einflussfaktoren, wie Tageszeit, Körperposition, Begleitsymptome und Wirksamkeit bisher verwendeter Schmerzmittel.

In der Regel wird sich eine meist wenig aufwändige **klinische Untersuchung** anschließen, nach der dann eine Einteilung nach dem Pathomechanismus möglich ist. Da jeweils unterschiedliche therapeutische Optionen abzuleiten sind, werden Tumorschmerzen heute folgendermaßen eingeteilt, wobei v.a. bei fortgeschrittenen Prozessen oft mehrere Komponenten gleichzeitig vorliegen:

Sog. **Durchbruchschmerzen** („breakthrough pain“) sind meist kurzzeitige Schmerzspitzen, die unter einer ansonsten suffizienten medikamentösen Einstellung spontan oder ausgelöst durch Bewegung auftreten. Sie kommen bei etwa zwei Drittel der Tumorschmerzpatienten vor, insbesondere bei Patienten mit Knochenbefall und Infiltration von Nervenplexus. Durch-

bruchschmerzen stellen eine besondere Herausforderung an die Schmerztherapie dar (3).

Es muss selbstverständlich auch immer bedacht werden, dass Schmerzen ein **bio-psycho-soziales Gesamt ereignis** sind und Therapieansätze sich immer auf die einzelnen individuell relevanten Probleme beziehen müssen. Lai und Mitarbeiter konnten z.B. in einer neueren Studie zeigen, dass ein strukturiertes Aufklärungsprogramm für Tumorschmerzpatienten über Grundlagen der Schmerzentstehung und Behandlungsstrategien sowohl die individuell angegebene Schmerzintensität senken, als auch Vorurteile gegen Opiode abbauen und individuelle Schmerzbewältigungsmöglichkeiten fördern kann (7).

kurzgefasst: Zur adäquaten Beurteilung von Schmerzen bei Tumorpatienten ist es erforderlich, sich einen Eindruck über die Ursache der geschilderten Schmerzen und den vermuteten Pathomechanismus zu verschaffen. Dazu ist eine sorgfältige Schmerzanamnese und ggf. eine kurze symptomorientierte klinische Untersuchung notwendig. Psychosoziale Komponenten spielen auch bei Tumorschmerzen eine wichtige Rolle.

Aktuelles zur Therapie nach dem WHO-Schema

Mit Einführung des WHO-Stufenschemas zur Tumorschmerztherapie Mitte der 80er Jahre standen erstmals weltweit standardisierte Leitlinien zur Analgetikatherapie zur Verfügung. Insbesondere den starken Opioiden wurde durch die inzwischen vielfach publizierten Leitlinien zu einem routinemäßigen Einsatz verholfen.

Obwohl in letzter Zeit öfter Zweifel an der wissenschaftlichen Evidenz für das WHO-Modell geäußert wurde, kommen Reid und Mitarbeiter in einem aktuellen zusammenfassenden kritischen Editorial zu dem Schluss, dass die Evidenz für das Stufenmodell selbst zwar relativ schwach bleibt, die WHO-Empfehlungen aber in jedem Fall ein Grundstein im Tumorschmerzmanagement bleiben und auf absehbare Zeit ihre Gültigkeit behalten werden (12).

Die Grundsätze der medikamentösen Tumorschmerztherapie nach den WHO-Empfehlungen sind in **Abb.1** aufgeführt. Eine modifizierte graphische Darstellung des Stufenschemas zur Auswahl der einzelnen Medikamente und Coanalgetika ist im Folgenden dargestellt (**Abb.2**).

Stufe 1

Nichtopioide. Hier muss unterschieden werden zwischen antiphlogistischen Analgetika mit vorwiegend peripherer Hemmung der Cyclooxygenase (die klassischen nicht-steroidalen Antirheumatika oder NSAIDs) und den antipyretischen Analgetika mit vorwiegend zentralem Ansatzpunkt (vor allem Metamizol und Paracetamol). Eine weitere Gruppe betrifft die selektiven COX 2-Hemmer (Coxibe), die sowohl peripher als auch zentral ansetzen und sich gegenüber den NSAID vor allem durch eine geringere Rate an gastrointestinalen Nebenwirkungen unterscheiden. Vor dem Hintergrund der in letzter Zeit veröffentlich-

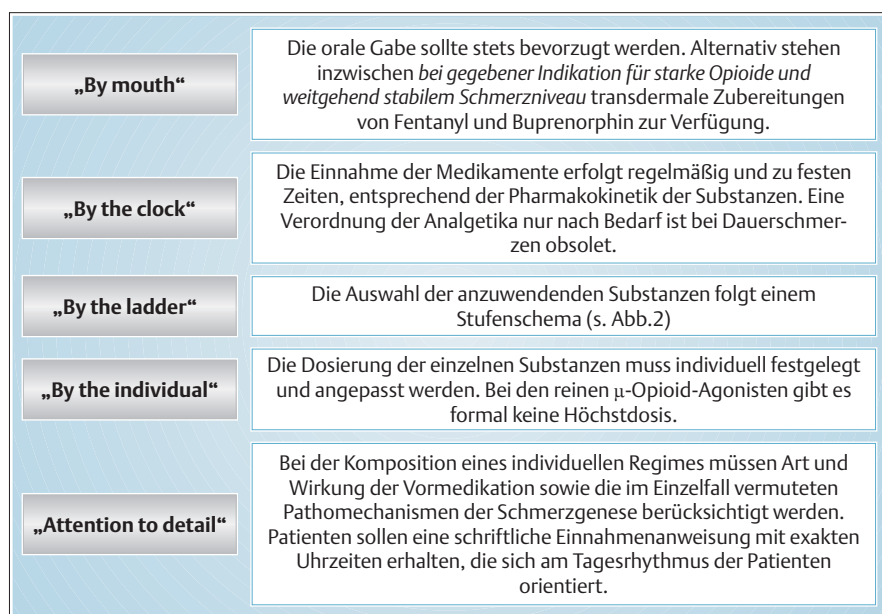


Abb.1 Grundprinzipien der Tumorschmerztherapie nach WHO-Richtlinien (nach (1)).

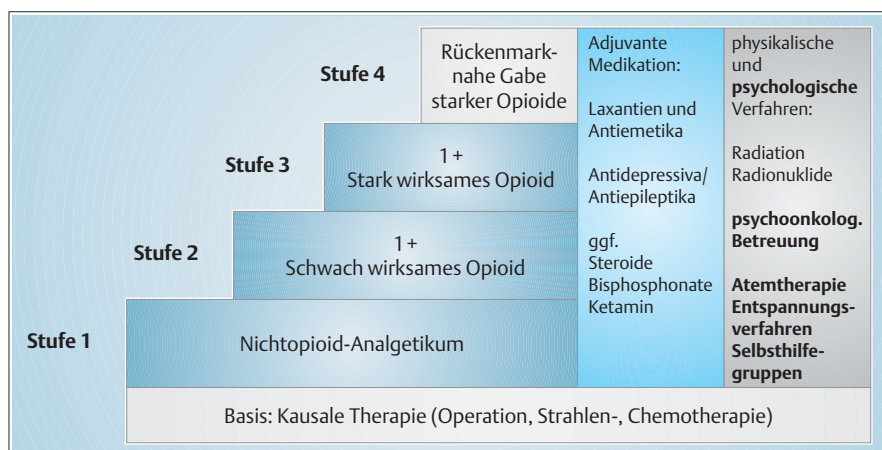


Abb.2 Modernes Stufenschema zur Tumorschmerztherapie (modifiziert nach (1)).

ten kardiovaskulären Nebenwirkungen zumindest einzelner Coxibe kann jedoch derzeit kein endgültiges Urteil bezüglich des Wirkungs-/Nebenwirkungspotentials dieser Substanzen getroffen werden.

Wenn man nach wissenschaftlicher Evidenz sucht, so zeigt sich, dass die Wirkung der NSAIDs bei Tumorschmerzen gut belegt ist. Es gibt jedoch anhand der Literatur keinen Hinweis darauf, dass einzelne Substanzen bei adäquater Dosierung wirksamer als andere sind (9). Aus pharmakologischen Überlegungen empfehlen sich NSAIDs insbesondere bei ossären Schmerzen (bei entsprechender Indikation vermutlich auch COX 2-Hemmer, wofür es bislang jedoch nur tierexperimentellen Beleg gibt). Bei viszeralen Schmerzen insbesondere mit spastischer Komponente ist Metamizol die Substanz der ersten Wahl. Paracetamol hat als niedrig potentes aber gut verträgliches Analgetikum seinen Stellenwert v.a. bei Kontraindikationen gegen andere Nichtopiode. Eine Kombination verschiedener NSAIDs oder von NSAID und Coxiben ist nicht sinnvoll. Kombinationen zwischen entzündungshemmenden und fiebersenkenden Analgetika könnten aufgrund pharmakologischer Überlegungen (verschiedene Ansatzpunkte am nozizeptiven System) ggf. sinnvoll sein, je-

doch gibt es hierfür bislang keine ausreichenden Belege in der Literatur. Dies sollte daher begründeten Einzelfällen (v.a. Kontraindikationen gegen Opiode) vorbehalten bleiben. **Tab.2** gibt einen Überblick über die Daten der wichtigsten Nichtopiode in der Schmerztherapie.

Stufe 2

Sowohl hinsichtlich der Effektivität der „schwachen Opiode“ bei Tumorschmerzen als auch zu einer möglichen Überlegenheit gegenüber Substanzen der Stufe 1 existiert wenig Evidenz in der Literatur (5). Klinisch bewährt haben sich insbesondere aufgrund des günstigen Nebenwirkungsspektrums retardiertes Tramadol oder die Kombination aus Tilidin und Naloxon in retardierter Form. Es scheint jedoch insbesondere bei primär sehr starken Schmerzen im Einzelfall gerechtfertigt, die Stufe 2 gleichsam zu überspringen und direkt mit starken Opioiden zu beginnen (8). In **Tab.3** sind die wichtigsten schwachen Opiode zur Schmerztherapie charakterisiert.

Stufe 3

Nach wie vor ist Morphin die Basis- und Referenzsubstanz aus der Gruppe der starken Opiode. Es ist preisgünstig, es gibt lang-

Tab. 1 Charakteristika der Schmerzkategorien nach Pathomechanismus.

Schmerz-kategorie	Charakteristik	besondere Diagnostik	besondere Therapieoptionen
Nozizeptor-schmerz	entzündlich bedingter Schmerz durch Weichteilinfiltration viszeraler Schmerz bei Irritation von Eingeweiden, z. B. Dehnung von stark inner-vierten bindegewebigen Strukturen („Leberkapsel-dehnungsschmerz“) oder Obstruktion von Hohlorganen. ossärer Schmerz bei Knochen- oder Periostinfiltration	meist bewegungsunabhängiger, dumpfer oder auch stechender, lokalisierbarer Dauerschmerz, tiefe, diffuse, dumpfe, bewegungsunabhängige Schmerzen, Obstruktion von Hohlorganen auch wellenförmige, krampfartige (Kolik-) Schmerzen; oft reflektorische segmentale Mitbeteiligung des Bewegungsapparats mit Muskelverspannungen und/oder Erhöhung der Hautsensibilität entlang der Head ‘schen Zonen meist dumpf bohrender, tiefer, gut lokalisierbarer Schmerz. Bei Bewegung oft zusätzlich heftigste einschießende Schmerzattacken im betroffenen Gebiet, die jedoch nicht einem Nervenaustrittsgebiet folgen und nicht mit neurologischen Ausfällen verbunden sind	meist durch lokalen Druck provozierbar Metamizol als Nichtopioid der ersten Wahl (insbesondere bei krampfartigen Schmerzen), Regionalanästhesieverfahren (insbesondere Periduralanästhesie bei ansonsten therapieresistenten Schmerzen und CT-kontrollierte Plexus coeliacus-Blockade bei Pankreastumor), Opioide, evtl. Antidepressiva oder Antikonvulsiva. NSAID als Nichtopioide der ersten Wahl, Opioide in höherer Dosierung, Bisphosphonate, Radiatio, Radionuklidtherapie bei diffuser Metastasierung; Bei pathologischen Frakturen ggf. palliative Osteosynthese indiziert (v.a. wenn Durchbruchschmerzen auftreten auch in höherer Dosierung).
Neuro-pathischer Schmerz	durch Kompression, Läsion oder Irritation von Nervenstrukturen	brennender Dauerschmerz oder meist bewegungsunabhängige, (elektrisch) einschießende, „lanzinierende“ Schmerzen, die in der Regel dem Ausbreitungsgebiet der betroffenen Nerven folgen. Neuropathische Schmerzen werden häufig nachts intensiver.	oft Nervenfunktionsstörungen im betreffenden Gebiet (Sensibilitätsstörungen wie Hyp-, Par-, Dysästhesie oder Allodynie, evtl. vegetative Störungen, wie Verfärbung oder veränderte Sudomotorik, evtl. motorische Funktionsstörungen)

Tab. 2 Nicht-Opioidealgetika der Stufe I (Auswahl).

Substanz (Handelsname)	Wirkdauer (WD) Retard (Ret.)	Einzeldosis (TMD : Tagesmaximaldosis)	Applikation (MS = Magensonde)	Indikation	Anmerkungen
Metamizol (Novalgin®, Novaminsulfon)	4–(6) h	500 – 1000 mg (TMD 5–6 g)	oral, MS, i. v., s. c., rektal	viszerale, v. a. kolikartige Schmerzen, auch ossäre Schmerzen	analgetisch, antipyretisch, spasmolytisch I 20 gtt = 500mg
Paracetamol (Ben-u-ron®)	4–(6) h	500 – 1000 mg (TMD 4 g)	oral, MS rektal	schwache Schmerzen; ohne Entzündung	analgetisch, antipyretisch, CAVE: in höherer Dosierung hepatotoxisch
Ibuprofen (Ibuhexal®)	4–(6) h Ret. 8–12 h	200 – 800 mg (TMD 2,4 g)	oral, MS, rektal	entzündliche Schmerzen, ossäre Schmerzen	analgetisch, antiphlogistisch, antipyretisch Ggf. prophylaktisch Magenschutz mit Protonenpumpenhemmer
Diclofenac (Voltaren® resinat)	4–(6) h Ret. 8–12 h	25 – 100 mg (TMD 150 mg)	oral, MS, rektal,		
Celecoxib (Celebrex®)	12 h	100 – 200 mg (TMD 400mg)	oral	entzündliche Schmerzen, ossäre Schmerzen	selektive Cox-2-Hemmer (ohne Risikofaktoren ggf. auch ohne Magenschutz)
Parecoxib (Dynastat®)	8 – 12 h	20 – 40 mg (TMD 80 mg)	nur i. v.		antiphlogistisch, antipyretisch, analgetisch cave: kardiovaskuläres Risiko.
Etoricoxib (Arcoxia®)	24 h	30 – 120 mg (TMD 120 mg)	oral		

jährige Erfahrungen in der Anwendung und es ist in einer Vielzahl galenischer Zubereitungen erhältlich. Bei mangelnder Wirkung, intolerablen Nebenwirkungen oder Nierenfunktionsstörungen (mit der Gefahr der Kumulation aktiver Metabolite) muss man jedoch Alternativen erwägen. Weitere starke Opioide mit nachgewiesener Wirksamkeit bei Tumorschmerzen sind Oxycodon (Oxygesic®), Hydromorphon (Palladon® retard), Buprenorphin (Temgesic® Sublingualtabletten und Transtec® Pflaster), Levomethadon (L-Polamidon®), oder Fentanyl (als Durogesic® SMAT Pflaster und als Lutscher mit sehr rascher Anflutung des Wirkstoffes (Actiq®)). Zur Basisanalgesie eignen sich

hierbei die retardiert freisetzen Zubereitungen, alternativ zu den enteralen Darreichungsformen können bei gleichmäßigem Schmerzniveau opioidhaltige Pflaster zum Einsatz kommen. Es sollte immer ein kurzwirksames Opioid als Bedarfsmedikation für Schmerzspitzen und zur Dosistitration mitverordnet werden. Insbesondere die Umstellung auf Levomethadon sollte aufgrund der im Einzelfall unvorhersehbaren Pharmakokinetik und äquianalgetischen Potenz entweder stationär und/oder unter Aufsicht eines erfahrenen Schmerztherapeuten durchgeführt werden. **Tab. 4** gibt einen Überblick über die Charakteristika der klinisch gebräuchlichen starken Opioide.

Tab.3 Schwach wirksame Opiode der Stufe II (Auswahl).

Substanz (Handelsname)	Äquivalenz-faktor zu Morphin (parenteral)	Einzeldosis (TMD=Tagesmaximaldosis)	Wirkdauer	Applikation (MS=Magensonde)	Anmerkungen
Tramadol (Tramal®, Tramal® long, Tramundin® etc.)	1/10	50 – 100 mg 100 – 300mg (ret.) TMD 600 mg 20 gtt = 50 mg	4 – 6 h Retard 8–12 h	oral, Magensonde, rektal, i.v., s.c.	NW u.a. Sedierung, Obstipation, Übelkeit, Schwitzen; bei Niereninsuffizienz Dosisreduktion!
Tilidin (+ Naloxon) (Valoron® N, Valoron® N Retard)	1/10	50 – 100 mg 100 – 300mg (ret.) TMD 600 mg 20 gtt = 50 mg	4 – 6 h Retard 8–12 h	oral, MS	μ-Agonist kombiniert mit Antagonist (> keine parenterale Gabe mögl.) NW wie bei Tramal, Obstipation ↓ , Problemlos bei Niereninsuffizienz (renale Elimination 10%)
Dihydrocodein (DHC® Retardtabl. 60/90/120 mg)	ca. 1/6	30 – 180 mg TMD 360 mg	8–12 h	oral	NW: Obstipation ↑↑, Müdigkeit ↑↑

Bei der Verordnung von Opioiden müssen die zu erwartenden häufigen Nebenwirkungen **Obstipation** (kontinuierlich) und **Übelkeit** (vorwiegend anfangs) mit den Patienten besprochen und Laxantien und Antiemetika verschrieben werden. In der Regel können Antiemetika nach 7–10 Tagen abgesetzt werden.

Adjuvante Substanzen

Adjuvante Substanzen dienen entweder als zusätzliche Analgetika, behandeln Nebenwirkungen der Analgetika (insbesondere Obstipation und Übelkeit unter Opioiden) oder beeinflussen psychische Begleiterscheinungen, wie Angst oder Depression.

Zur Behandlung *neuropathischer Schmerzen* haben sich insbesondere Gabapentin und tricyclische Antidepressiva (v.a. Amitriptylin und Clomipramin) bewährt (5, 4). Eine Bereicherung der „antineuropathischen“ Therapieoptionen könnte die Substanz Pregabalin (Lyrica®) bringen, die in Deutschland seit 1.09.2004 zugelassen ist. In **Tab.5** und **6** sind die schmerztherapeutisch gebräuchlichen Antidepressiva und Antikonvulsiva beschrieben.

Zur **Therapie der Obstipation** kommen in erster Linie osmotisch wirksame (z.B. Movicol®) und/oder sekretionsfördernde (z.B. Laxoberal®, Dulcolax®) Substanzen in Frage. Bei der Therapie der opioidbedingten Übelkeit haben sich in erster Linie niedrig dosiertes Haloperidol (bis 3×0,5mg p.o.) oder/und Metoclopramid bewährt.

Zur Therapie von bewegungsabhängigen **Schmerzspitzen** ist in erster Linie der Einsatz kurz- und schnellwirksamer starker Opiode indiziert. Als derzeit am schnellsten anflutende nicht-intravenöse Opioidzubereitung wird in mehreren Studien trans-mucosal resorbierbares Fentanyl in Form eines Lutschers empfohlen. Eine neuere Studie beschreibt auch zur Behandlung bewegungsabhängiger ossärer Durchbruchschmerzen eine vorsichtige weitere Erhöhung der basalen Opioiddosierung über die für den kontinuierlichen Schmerz suffiziente Dosierung hinaus als wirksam und sichere Maßnahme zur Minimierung der Intensität der Schmerzspitzen (10).

Bei lokal behandelbaren Ursachen der Schmerzen muss ggf. auch an palliative nicht-medikamentöse Maßnahmen wie lokale Bestrahlung von Metastasen oder eine chirurgische Osteosynthese

Tab.5 Gebräuchliche Antidepressiva mit analgetischer Wirkung.

Substanz	Handelsname	Dosierung	Anmerkungen
Amitriptylin	z.B. Saroten®	10 – 75 mg (- 150 mg)/die, abends	psychomotorisch dämpfend, stark sedierend
Clomipramin	z.B. Anafranil®	10 – 75 mg (- 150 mg)/die, morgens	psychomotorisch stabilisierend, weniger sedierend
Venlafaxin	Trevilor®	70–150mg, morgens und abends	antriebssteigernd, keine anticholinergen NW
Mirtazapin	Remergil®	15 – 45mg/die, morgens und abends	sedierend, keine anticholinergen NW

bei pathologischen Frakturen gedacht werden. Spontan einschließende Schmerzen aufgrund von Nervenläsionen sind eine Domäne von Antikonvulsiva, ggf. auch Antidepressiva, wobei im Einzelfall die Wirksamkeit der in Frage kommenden Substanzen nach dem „trial and error“-Verfahren überprüft werden muss.

Als zusätzliche Therapieoption bei ansonsten therapieresistenten Tumorschmerzen wird bei stationären Patienten in entsprechend erfahrenen Einrichtungen die niedrig dosierte Gabe von Ketamin i.v. oder p.o. vorgeschlagen (2). Sollte trotz Ausreizen der o.a. medikamentösen und nichtmedikamentösen Therapieverfahren keine ausreichende Schmerzlinderung erzielbar sein, muss an die Anlage regionaler Schmerzkatheter gedacht werden.

kurzgefasst: Die medikamentöse Analgetikaeinstellung nach den Grundsätzen der WHO-Empfehlungen ermöglicht in den meisten Fällen eine suffiziente Schmerztherapie. Wesentlich sind die Kombination von Basismedikation und Bedarfsmedikation auf der jeweiligen Stufe sowie die Mechanismen-orientierte Auswahl der Substanzen.

Klinische Umsetzung

Das WHO-Stufenmodell ist nach wie vor Basis einer differenzierten Tumorschmerztherapie, es muss jedoch betont werden, dass es

Tab. 4 Stark wirksame Opiode der Stufe III (Auswahl).

Substanz (Handelsname) Zubereitungen	Äquivalenzfaktor zu Morphin (parenteral)	Dosis- Intervall (h)	Applikation (MS = Magensonde)	Anmerkungen Indikation (I) Nebenwirkungen (NW)
Morphinlösung (Morphin Merck 0,5%/ 2%)	1/3	4	oral, MS	gut steuerbar, I: Bedarfsmedikation zur retardierten Form, zur Titration 8 gtt Morphine 2% = 10mg
Morphintablette (Sevredol®) 10/20 mg	1/3	4	oral	
MST® Retardtablette 10/ 30/ 60/ 100/ 200 mg	1/3	8 – 12	oral	> kann im Notfall auch rektal, vaginal oder via Anus praeter gegeben werden > nicht mörsern!
MST® Retard-Granulat® 20/ 30/ 60/ 100/ 200 mg	1/3	8 – 12	MS	
MST®continus Retardkapseln 30/ 60/ 100/ 200 mg	1/3	12–24	oral	Bei allen Morphin-Präparaten gilt: CAVE: Kumulationsgefahr bei Niereninsuffizienz
MSR® Zäpfchen 10/20/30 mg	1/3	4	rektal	NW: Obstipation, Übelkeit, Sedierung, Juckreiz, Miosis, Harnverhalt
MSI® Injektionslösung 10/ 20/ 100/ 200 mg	1	4	i. v., s. c., ggf. topisch	
Buprenorphin (Temgesic®) 0,2/0,4 mg	30	6 – 8	s. l., i. v., s. c.	> partieller μ -Agonist > „Ceiling“-Effekt vermutlich klinisch nicht relevant
Buprenorphin TTS (Transtec®) 35/ 52,5/ 75 μ g/h	30	72 – 84 („3,5 Tage“)	Pflaster	NW: wie Morphin, Obstipation↓, spasmogene Wirkung↓
Piritramid (Dipidolor® 1 Amp. = 2ml = 15 mg)	0,7	4 – 6	i. v., s. c.	I: parenterale Opioidtherapie, bei Niereninsuffizienz;
Fentanyl TTS (Durogesic® SMAT) 12/ 25/50/ 75/ 100 μ g/h	60 – 100	48 – 72	Pflaster	NW: wie Morphin, Obstipation↓
Fentanyl® z. B. 1 A à 10 ml = 0,5 mg			i. v., s. c.	Dosierung nur unter Überwachungsmöglichkeit
Fentanyl OTTS (Lutschtablette) (Actiq® 200/400/600/800/1200/ 1600 μ g)			oral- transmukosal	I: Durchbruchschmerzen; sehr rasche Anflutung
Hydromorphon Palladon® retard 4/ 8/16/24 mg oral Palladon® 1,3/2,6mg oral (unret.) Dilaudid® 1Amp. = 2 mg	6 – 7,5	8 – 12 (ret.) 4 – 5 (unret.)	oral, MS i. v., s. c., rektal	gutes Alternativpräparat zu Morphin, geeignet bei Niereninsuffizienz
Oxycodon (Oxygesic®) 5/10/20/40/80 mg	2	8 – 12	oral	> gutes Alternativpräparat zu Morphin, insbesondere bei älteren Patienten (da keine aktiven Metabolite) > nicht mörsern!
Levomethadon (L-Polamidon®) Gtt oral, Flasche à 20 ml = 100 mg i. v./s. c. 1 Ampulle à 1 ml = 2,5 mg	2	4 – 24	oral, MS, i. v., s. c.	CAVE Kumulation bei Eliminationshalbwertszeit von 15 – 75 h; Daher Titration nur unter engmaschiger Überwachung! Beginn mit 3 – 4 Dosen/ die, dann Reduktion auf 2×/die NW: wie Morphin I: insbesondere neuropathischer Schmerz

immer noch relevante Defizite in der klinischen Umsetzung gibt. So stellten Felleiter und Mitarbeiter fest, dass bei 160 Tumorschmerzpatienten, die in eine universitäre Schmerzambulanz überwiesen wurden, in 38% die bisherige Schmerztherapie in relevanten Punkten nicht den WHO-Leitlinien entsprach. (6).

Nach einer Fragebogenumfrage unter Hausärzten 2003 kamen van Oorschot und Mitarbeiter zu dem Ergebnis, dass in der hausärztlichen Versorgung von finalen Tumorschmerzpatienten vor allem noch Defizite beim Einsatz von Coanalgetika und der Verordnung von Zusatzmedikation bei Schmerzspitzen bestanden (16).

Entsprechende Tendenzen waren bereits in verschiedenen früheren Studien gezeigt worden (13). Häufigste Probleme waren in den früheren Untersuchungen unzureichende Dosierungen, Fehlen von zusätzlicher Bedarfsmedikation bei Patienten mit Schmerzspitzen sowie inadäquate Analgetikakombinationen. Auf das Problem der insuffizienten Therapie der Obstipation als wichtigen Parameter der Lebensqualität weisen Schwarzer und Mitarbeiter in einer neueren Studie hin (14).

Zur Verbesserung der schmerztherapeutischen Versorgung von Tumorkranken sollte daher vorrangig auf die stringente Umsetzung der WHO-Empfehlungen Wert gelegt werden, die in vielen Ländern in nationale Leitlinien umgesetzt wurden. Sie bieten trotz klarer Prinzipien einen ausreichenden Freiraum,

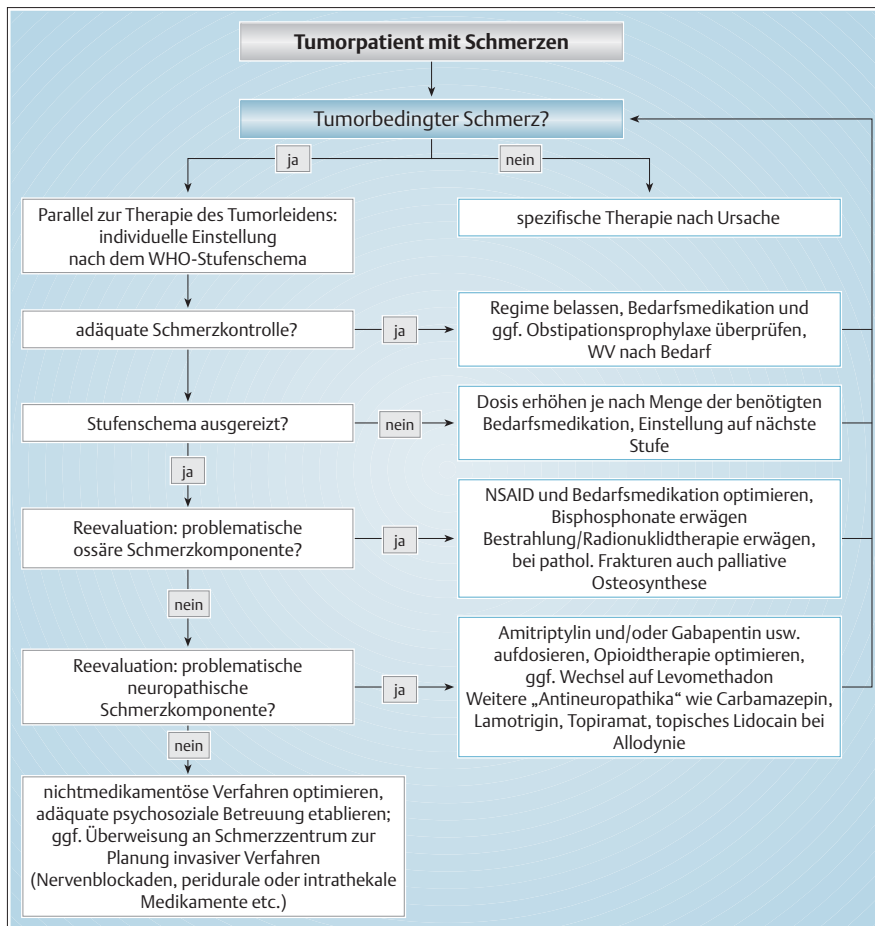


Abb.3 Algorithmus zur problemorientierten Therapie von Tumorschmerzen (modifiziert nach (14)).

Tab.6 Antikonvulsiva in der Schmerztherapie.

Substanz	Handelsname	Dosierung	Anmerkungen
Gabapentin	z.B. Neurontin®	300 – 800mg alle 8 Std.	wenig NW, Vorsicht bei Pankreatitis
Carbamazepin	z.B. Tegretal®	75 – 600mg alle 8 Std.	einschleichend dosieren, Neben- und Wechselwirkungen beachten
Oxcarbazepin	Trileptal® (150/300/600mg/Suspension)	75 – 600mg alle 8 Std.	weniger NW als Carbamazepin
Pregabalin	Lyrica®	75–300mg alle 12 h	Nachfolgepräparat von Gabapentin, bisher wenig Erfahrung
Phenytoin	z.B. Phenhydan®	100mg alle 8 Std.	Ausweichpräparat, i.v. -Gabe möglich, Serumspiegelmessung
Clonazepam	Rivotril®	0,5–2mg alle 8 h	Ausweichpräparat, günstige Tropfenform

Therapiekonzepte individuell zu gestalten und auch neue Forschungsergebnisse in die Therapie einfließen zu lassen. Eine detaillierte nationale Leitlinie für die Behandlung von Tumorschmerzen auf dem Boden des WHO-Schemas kann unter www.leitlinien.de abgerufen werden. Ein nach Ansicht der Autoren sinnvoller Algorithmus zum Vorgehen bei problematischen Tumorschmerzen ist in **Abb.3** dargestellt.

Fazit

Zur Mechanismen-orientierten Behandlung von Tumorschmerzen sind stets eine sorgfältige Anamnese und eine kurze klinische Untersuchung erforderlich. Zur medikamentösen Schmerztherapie hat sich das Stufenmodell der WHO weithin bewährt und sollte entsprechend der Empfehlungen umgesetzt werden, wobei die Auswahl der Medikamente sich nach dem vermuteten Pathomechanismus richten soll. Problematische Schmerzzustände mit besonderen Therapieoptionen sind insbesondere ossäre und neuropathische Schmerzen, die auch häufig mit so genannten Durchbruchschmerzen einhergehen. Neben der Einstellung auf Analgetika und Coanalgetika muss auch an nichtmedikamentöse Therapieverfahren gedacht werden, insbesondere ist oft eine psychoonkologische Betreuung der Patienten hilfreich.

Konsequenzen für Klinik und Praxis

1. Mechanismen-orientierte Behandlung von Tumorschmerzen erfordert sorgfältige Anamnese und klinische Untersuchung.
2. Medikamentöse Schmerztherapie nach WHO-Stufenmodell.
3. Psychoonkologische Betreuung der Patienten oft hilfreich.

Autorenerklärung: Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in

dem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

Literatur

- ¹ ohne Autor . Cancer Pain Relief, 2nd edition, World Health Organisation, Geneva, 1990
- ² Bell RF, Eccleston C et al. Ketamine as adjuvant to opioids for cancer pain. A qualitative systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2003; 26: 867–875
- ³ Caraceni A, Martini C, Zecca E. Breakthrough pain characteristics and syndromes in patients with cancer pain. An international survey. *Pall Med* 2004; 18: 177–183
- ⁴ Caraceni A, Zecca E, Bonezzi C, Arcuri E, Tur RY, Maltoni M, Visentin M, Gorni G et al. Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomised controlled trial from the Gabapentin Cancer pain study group. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2909–2917
- ⁵ Carr DB, Goudas LC, Balk EM, Bloch R, Ioannidis JPA, Lau J. Evidence report on the treatment of pain in cancer patients. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004; 32: 23–31
- ⁶ Felleiter P, Gustorff B, Lierz P, Hornykewycz S, Kress HG. Einsatz der WHO-Leitlinien für die Tumorschmerztherapie vor Zuweisung in eine Schmerzklinik. *Schmerz* 2004; 26: Epub ahead of print
- ⁷ Lai Y-H, Guo S-L, Keefe FJ, Tsai S-L, Chien C-C, Sung Y-C, Chen M-L. Effects of brief pain education on hospitalized cancer patients with moderate to severe pain. *Support Care Cancer* 2004; 4: Epub ahead of print
- ⁸ Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardi M, Aloisio L, Mazzei A, Paladini A, Porzio G et al. Use of strong opioids in advanced cancer pain: A randomized trial. *J Pain Symptom Manage* 2004; 27: 409–416
- ⁹ McNicol E, Strassels S, Goudas L, Lau J, Carr D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, alone or in combination with opioids, for cancer pain: a systematic review. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1975–1992
- ¹⁰ Mercadante S, Villari P, Ferrera P, Casuccio A. Optimization of opioid therapy for preventing incident pain associated with bone metastases. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28: 505–510
- ¹¹ Portenoy RK. Cancer pain: pathophysiology and syndromes. *Lancet* 1992; 339: 1026–1031
- ¹² Reid C, Davies A. The World Health Organisation three-step analgesic ladder comes of age. *Pall Med* 2004; 18: 175–176
- ¹³ Sabatowski R, Arens ER, Waap I, Radbruch L. Tumorschmerztherapie in Deutschland. Ergebnisse und Analysen einer Befragung von Ärzten. *Schmerz* 2001; 15: 241–247
- ¹⁴ Schwarzer A, Nauck F, Klaschik E. Stark wirksame Opioidanalgetika und Obstipation. *Der Schmerz* 2005; 4: epub ahead of print
- ¹⁵ Strumpf M. Krebsschmerz. 2. Aufl., Wiss. Verl.-Ges. Stuttgart, in Zenz M., Jurna I.: Lehrbuch der Schmerztherapie. 2001: 715–728
- ¹⁶ van Oorschot B, Schweitzer S. Ambulante Versorgung von Tumorpatienten im finalen Stadium. Ergebnisse einer schriftlichen Hausärztebefragung in Thüringen. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128: 2295–2299