

I. DIAGNOSTIK

A. ANAMNESE

- Fragen zur Tumorerkrankung,
- Schmerzbeginn, Schmerzlokalisation, Schmerzqualität, Schmerzintensität,
- Schmerzverlauf, zirkadiane Tagesrhythmik, Durchbruchschmerz, Bewegungsschmerz,
- Schmerzverstärkende Faktoren (therapiebedingter Schmerz, z. B. nach Strahlentherapie),
- Vorausgegangene Schmerztherapien (Verträglichkeit, Nebenwirkungen),
- Vegetative Begleitsymptome, Stimmung, Leistungsfähigkeit, Lebensqualität, Familie.

B. WEITERE DIAGNOSTIK

- Körperliche Untersuchung mit neurologischem Status,
- Apparative Diagnostik gemäß Krankheitsstadium und Allgemeinzustand des Patienten.

II. INDIKATION

Jeder tumorbedingte Schmerz verpflichtet zur therapeutischen Intervention!

III. THERAPIE

Therapieziel ist die Schmerzlinderung auf ein erträgliches Maß.

- **Kausale Schmerztherapie:** Beseitigung oder Verkleinerung des Tumors im Rahmen onkologischer Therapiekonzepte (Operation, Chemo-, Hormon-, Radioisotopen- oder Strahlentherapie).
- **Symptomatische Schmerztherapie.**

A. NICHTMEDIKAMENTÖSE THERAPIE

- Auch wenn durch die Einhaltung festgelegter Behandlungsstandards bei einer großen Zahl von Tumorkranken Schmerzfremheit oder zumindest Schmerzarmut erreicht wird, darf nicht außer acht gelassen werden, dass Tumorkranken darüber hinaus supportiver, verstehender, tröstender Begleitung im Glauben, sozialer Hilfen und zum Teil auch psychotherapeutischer Krisenintervention bedürfen.
- Nichtmedikamentöse Therapie beinhaltet u. a. weiterhin psychosoziale, physiotherapeutische oder strahlentherapeutische Maßnahmen (siehe Langfassung).

B. PHARMAKOTHERAPIE

Empfehlungen der WHO

1. Behandlung nach *Stufenschema* der WHO
2. Nicht-invasive, wenn möglich **orale Gabe** der Analgetika! (Vorteil: Unabhängigkeit vom Therapeuten)
3. **Applikation nach festem Zeitplan**, d. h. der Applikationsrhythmus zur Schmerzprophylaxe richtet sich nach der Wirkdauer des Präparates (Tabelle 1)

WHO-Stufenschema

Das Stufenschema der WHO (Abbildung 1) schlägt verschiedene, aufeinander aufbauende Behandlungen vor, die im jeweiligen Fall den individuellen Bedürfnissen des Patienten angepasst werden müssen. Es sind drei Stufen vorgesehen: siehe Abbildung 1 und Tabelle 1

Stufenschema der WHO zur Tumorschmerztherapie

Mit diesem einfachen Schema lassen sich die meisten Tumorschmerzen ausreichend behandeln. Wenn durch Nicht-Opioid-Analgetika allein keine ausreichende Schmerzreduktion erzielt wird, werden diese Analgetika in Stufe II mit schwachen Opioiden, in Stufe III mit starken Opioiden kombiniert. Bei Gabe kurzwirksamer Wirkstoffe sind in der Regel retardierte Darreichungsformen zu bevorzugen.

Stufe I

- Zur Behandlung von Tumorschmerzen nach Stufe I der WHO stehen Nicht-Opioid-Analgetika (Tabelle 1) zur Verfügung.
- Bei längerer Gabe von konventionellen NSAR einschließlich COX-2-Hemmern sind gastrointestinale und kardiovaskuläre Risiken und Kontraindikationen zu beachten.
- NSAR scheinen besonders bei Knochenschmerzen wirksam zu sein und einen opioidsparenden Effekt zu haben.
- Die parenterale Applikation von NSAR wird wegen fehlender Vorteile, aber potentiell gefährlicher Nebenwirkungen ausdrücklich nur bei Patienten, bei denen eine orale Therapie nicht möglich ist, empfohlen.

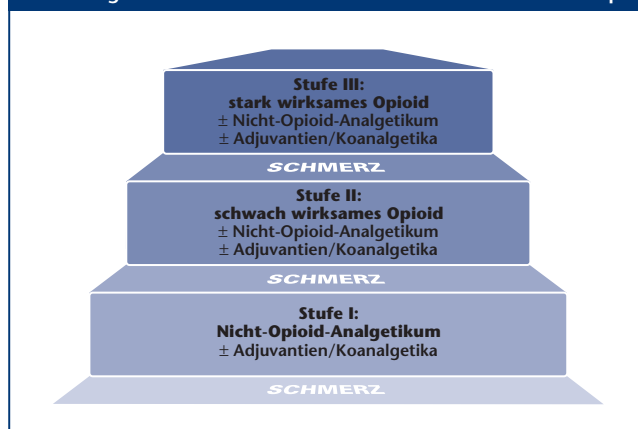
Stufe II

- Schwach wirkende Opioid-Analgetika (Tabelle 1) werden in der Stufe II nach WHO zusätzlich zu den Wirkstoffen der Stufe I gegeben, wenn Schmerzen mit diesen allein nicht mehr beherrscht werden.
- Zur Langzeittherapie werden Retardformen eingesetzt. Nicht-retardierte Präparate sind allein zur Dosisstufung und als Zusatzmedikation bei Schmerzspitzen geeignet.
- Schwach wirkende Opioid-Analgetika sind eine wertvolle Alternative zu Opioiden der Stufe III, allerdings weisen sie Tagesmaximaldosen auf, oberhalb derer eine analgetische Steigerung eher die Ausnahme ist und zunehmende UAW eine Dosissteigerung begrenzen. In diesen Fällen sind Stufe-III-Opiode indiziert.
- Bei starken Schmerzen oder zu erwartender rascher Schmerzprogression kann unter Umständen die Stufe II übersprungen werden.
- Eine Kombination von Opioiden der Stufen II und III sollte unterbleiben.

Stufe III

- Morphin ist bei mittleren bis schweren Tumorschmerzen Opioid der ersten Wahl.
- Die Langzeittherapie erfolgt mit nicht-invasiver Gabe, vorzugsweise mit oralen retardierten Darreichungsformen.
- Bei Durchbruchschmerzen oder in der initialen Titrationsphase sind kurzwirksame Opiode indiziert.
- Die Gabe von Opioidpflastern stellt eine Alternative dar zur oralen Applikation bei Patienten mit
 - mittelgradig bis schweren Dauerschmerzen,
 - stabilem und gleichmäßigem Opioidbedarf sowie
 - Passagehindernis oder therapieresistentem Erbrechen.

Abbildung 1: Stufenschema der WHO zur Tumorschmerztherapie



AUF EINEN BLICK: TUMORSCHMERZEN

Zusätzliche medikamentöse Therapie

- **Adjuvante Medikamente** werden bei speziellen Schmerzcharakteristika, bei Begleitsymptomen oder Nebenwirkungen der Medikamente des Stufenplans z. B. mit *Antidepressiva*, *Antikonvulsiva*, *Glukokortikosteroiden*, *Bisphosphonaten* (speziell bei Knochenschmerz) empfohlen.
- Gegen eine meist passager auftretende **opioidbedingte Übelkeit** sind *Dopaminantagonisten* wie Metoclopramid oder Domperidon, bei starkem Erbrechen oder Agitiertheit in einzelnen Fällen auch *Neuroleptika* angezeigt.
- Bei jeder Opioidtherapie ist mit einer **Obstipation** zu rechnen. Daher sind mit Therapiebeginn prophylaktische Maßnahmen angezeigt. Diätetische Maßnahmen allein reichen häufig nicht aus, sodass der regelmäßige Einsatz von Laxantien indiziert ist (z. B. Natriumpicosulfat, Bisacodyl, Anthrachinone, Lactulose, Sennoside, ggf. in Kombination mit Suppositorien oder Klistieren).

Therapiekontrolle

- **Einstellungsphase:** Vor Therapiebeginn Status. Kontrollen möglichst täglich, bis ein stabiles Analgesieniveau erreicht ist, danach wöchentlich.
- **Dauertherapiephase:** Einbestellung alle 14 Tage bis 4 Wochen, bei erneut auftretenden oder sich verstärkenden Schmerzen kurzfristige Kontrollen wie in der Einstellungsphase.
- Zur Einschätzung und Dokumentation des Therapieerfolges können geeignete Bewertungsskalen hilfreich sein (siehe Langfassung).

Tabelle 1: Beispiele für Analgetika (orale Darreichungsform, falls nicht anders ausgewiesen), die sich zur Therapie nach Stufenschema eignen sowie wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) und Arzneimittelinteraktionen (IA); pk: pharmakokinetische IA, pd: pharmakodynamische IA

Beachte: Die Verordnung der Stufe-I-Präparate sollte in fixen Dosierungen erfolgen. Die Opiode der Stufe II sollten nicht oberhalb der angegebenen Dosis eingesetzt werden. Opiode der Stufe III müssen individuell titriert werden und können im Einzelfall die angegebenen Dosierungen weit überschreiten. Es ist grundsätzlich sinnvoll, die Dosis an den Fachinformationen zu orientieren. Bei einigen Substanzen (z. B. Paracetamol, Metamizol oder Tramadol) haben sich bei Tumorschmerzpatienten in der klinischen Praxis jedoch höhere Tagesdosen bewährt.

Wirkstoff	Tagesdosierung (mg)	Wirkungsdauer (Std.)
Stufe I nach WHO		
Paracetamol	4–6 x 500–1000	4–6
UAW: Bronchospasmus (»Analgetika-Asthma«), toxische Hepatitis (bei Dosierung von > 8–10 g/Tag).		
IA: <i>Phenobarbital</i> , <i>Phenytoin</i> , <i>Carbamazepin</i> , <i>Rifampicin</i> , <i>Alkoholmissbrauch</i> : verstärkte Leberschädigung (pk); Wirkungsverstärkung von oralen <i>Antikoagulantien</i> möglich (pk), <i>Zidovudin</i> : Neutropenie.		
Ibuprofen retard	2–3 x 800	4–6
Naproxen	2 x 500	12
Diclofenac retard	2 x 50–150	12
UAW: Übelkeit, Erbrechen, Magen-Darm-Ulzera, Bronchospasmus und anaphylaktischer Schock (Analgetika-Intoleranz), Transaminasenanstieg, Kreatininanstieg, Nierenversagen, Blutdruckanstieg, Blutbildstörung, Ödeme, Vorsicht auch bei Herzinsuffizienz und erhöhtem kardiovaskulären Risiko.		
IA: <i>Antikoagulantien</i> : Wirkungsverstärkung (pd), <i>Kortikoide</i> , <i>Alkohol</i> : erhöhtes Blutungsrisiko (pd), <i>Digoxin</i> , <i>Lithium</i> , <i>orale Antidiabetika</i> , <i>Methotrexat</i> , <i>Valproinsäure</i> : Wirkungsverstärkung (pk); <i>Diuretika</i> , <i>Antihypertonika</i> : Wirkungsabschwächung (pd); Kombination mit <i>ACE-Hemmern</i> : erhöhte Gefahr einer Nierenfunktionsstörung (pd).		
Metamizol	4–6 x 500–1000	4–6
UAW: Blutdruckabfall, Leukopenie, Agranulozytose, anaphylaktischer Schock (bei schneller i.v.-Gabe, extrem selten bei oraler Gabe), schwere Hautreaktionen (Lyell-Syndrom).		
IA: <i>Ciclosporin</i> : Wirkungsabnahme (pk).		
Stufe II nach WHO		
Dihydrocodein retard	2–3 x 60–180	8–12
Tramadol retard	2–3 x 100–300	(8–)12
Tilidin-Naloxon retard	2–3 x 100–200 (bezogen auf Tilidin)	8–12
Stufe III nach WHO*		
Morphin	6 x 5–500	4
Morphin retard	2–3 x 10–500	8–12
Morphin ultraretard	1–2 x 20–500	12–24
Buprenorphin	3–4 x 0,2–1,2	6–8
Buprenorphin TTS	0,8–3,2 (transdermal)	48–96
Fentanyl TTS	0,6–12 (transdermal!)	48–72
Oxycodon retard	2–3 x 10–400	8–12
Hydromorphon retard	2–3 x 4–200	8–12
UAW: Obstipation, Übelkeit, Erbrechen, Sedierung, Allergien, Blutdruckabfall, selten neurotoxische UAW (bei rel. Überdosis): Myoklonien, Allodynie, Schmerzzunahme, Halluzinationen, Alpträume; sehr selten Atemdepression. Cave: Kumulation, Krampfanamnese.		
IA: <i>Sedativa</i> , <i>Droperidol</i> , <i>Alkohol</i> : verstärkte Sedierung bzw. Atemdepression (pd); <i>SSRI</i> , <i>trizyklische Antidepressiva</i> ; <i>MAO-Hemmer</i> : Krämpfe, Halluzinationen, Beeinträchtigung der Herz-Kreislauffunktion (pd), <i>Carbamazepin</i> : verringerte Analgesie (pk), <i>Muskelrelaxanzien</i> : Wirkungsverstärkung (pd).		

* bei nötiger Überschreitung der Höchstverschreibungsmenge ist auf dem BtM-Rezept die Deklaration »A« sowie die Dokumentation der Indikation für die höhere Dosis (z. B. in der Krankenakte) nötig

Tabelle 2: Äquivalenzdosierungen starker oraler Opioide (nach Stufe III WHO)

	Tagesdosis	Beispiel Tagesdosis	Umrechnungsfaktoren von der oralen zu anderen Applikationsformen von Morphin oder zu anderen Opioiden
<i>Morphin</i>	60 mg	3 x 20 mg (retardiert I) 1 x 60 mg (retardiert II)	
Alternativen zur oralen Verabreichungsform von Morphin:			
rektal	60 mg	6 x 10 mg	1 : 1
s.c.	20–30 mg	6 x 3 (–5) mg	2–3 : 1
i.v.	20–30 mg	20–30 mg per Infusion	2–3 : 1
epidural	6 mg	3 x 2 mg	10 : 1
intrathekal	0,6 mg	3 x 0,2 mg	100 : 1
Oxycodon (oral)	30–40 mg	2 x 20 mg (retardiert)	1,5 : 1
Hydromorphon (oral)*	8 mg	2–3 x 4 mg (retardiert)	7,5 : 1
Äquivalenzdosierungen bei alternativen Applikationsformen:			
Buprenorphin sublingual	1,2 mg	3 x 0,4 mg	70–100 : 1
Buprenorphin transdermal	(0,8–)1,2 mg	(35–) 52,5 µg/Std. für (48–) 96 Std.	70–100 : 1
Fentanyl transdermal	0,6 mg	25 µg/Std. für 48–72 Std.	100 : 1

*auch zur i.v.- und s.c.-Anwendung (wegen höherer Injektionsrisiken, aber gleicher Wirksamkeit, wird die i.m.-Injektion der Opioide als absolet angesehen)

Tabelle 3: Wirkstoffe zur Therapie neuropathischer Schmerzen oder Schmerzen durch Nervenkompression (Auswahl) sowie wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) und Arzneimittelinteraktionen (IA); pk: pharmakokinetische IA, pd: pharmakodynamische IA

Wirkstoff/-gruppe	Startdosis (mg/Tag)	Höchstdosis (mg/Tag)
Nichtselektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (NSMRI) (neuropathische Schmerzen)		
Amitriptylin	10–25 (zur Nacht)	selten > 75
Doxepin	10–25 (zur Nacht)	selten > 75
Clomipramin	2 x 10 (tagsüber)	selten > 75
Imipramin	2 x 10 (tagsüber)	selten > 75
UAW: Sedierung, anticholinerge Wirkungen (Mundtrockenheit, Akkommodationsstörungen, Tachyarrhythmien, cave bei Glaukom und Prostatahypertrophie), orthostatische Dysregulation, Senkung der Krampfschwelle, Leberenzymanstieg.		
IA: Wirkungsverstärkung von direkten <i>Sympathomimetika</i> , <i>MAO-Hemmern</i> ; Verstärkung der anticholinergen Wirkung von <i>Atropin</i> , <i>Antihistaminika</i> , <i>Neuroleptika</i> , <i>Parkinsontherapeutika</i> und der sedierenden Wirkung von <i>Alkohol</i> und anderen <i>sedativhypnotischen Wirkstoffen</i> . Abschwächung der Wirkung von <i>Clonidin</i> .		
Antikonvulsiva (neuropathische Schmerzen)		
Carbamazepin	100–200 (ggf. retard)	1200–1800
Phenytoin	100–200	400, Blutspiegelkontrolle (10–20 mg/l)
UAW: Sedierung, Schläfrigkeit, Ataxie, Verwirrtheit, Sehstörungen, Appetitlosigkeit, Blutbildveränderungen, Leberfunktionsstörungen; bei Phenytoin, Carbamazepin: Herzrhythmusstörungen, Hautreaktionen (z. B. Lyell-Syndrom).		
IA: siehe Fachinformation.		
Clonazepam*	0,5–1 (zur Nacht)	4–8
Gabapentin	3 x 100	2400–3600
Pregabalin	2–3 x 50	600
UAW: Schwindel, Benommenheit, Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz		
Glukokortikosteroide (Nervenkompression, Hirndruck)		
Dexamethason	Initialdosis: 8–24, möglichst nach wenigen Tagen schrittweise reduzieren	Erhaltungsdosis: 0,5–4 mg
UAW: Steigerung des Augeninnendrucks, Linsentrübung, Euphorie, Depression, Gereiztheit, Appetit- und Antriebssteigerung, Erhöhung von Blutzucker, Serumnatrium (Ödeme) und Blutdruck, vermehrte Kaliumausscheidung (cave: Herzrhythmusstörungen), Erhöhung des Thromboserisikos, Magenbeschwerden.		
IA: <i>Herzglykoside</i> : Glykosidwirkung durch Kaliummangel verstärkt (pd), <i>Saluretika</i> : zusätzliche Kaliumausscheidung (pd), <i>Antidiabetika</i> : verminderte Blutzuckersenkung (pd), <i>nichtsteroidale Antiphlogistika/Antirheumatika</i> : erhöhte Ulkusgefahr (pd), <i>Cumarinderivate</i> : verminderte Gerinnungshemmung (pd).		

* keine Zulassung für Schmerzbehandlung