

# Sinn und Unsinn der WHO-Stufen bei der Behandlung von Tumorschmerzen

Andreas Siegenthaler<sup>a</sup>, Steffen Eychmüller<sup>b</sup>, Grégoire Pfander<sup>c</sup>, Konrad Streitberger<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Bereich für Schmerztherapie, Universitätsklinik für Anästhesiologie und Schmerztherapie, Inselspital Bern;

<sup>b</sup> Palliative Care, Inselspital Bern; <sup>c</sup> Medizentrum Schüpfen AG, Schüpfen

## Quintessenz

- **Opioidtherapie:** Die WHO-Stufe 3 ist die Therapie der Wahl bei stärkeren Tumorschmerzen. Ein Basisopioide (Retard oder transdermal) plus 10% der Tagesdosis eines schnell wirkenden Opioids bei Bedarf bis stündlich in Reserve. Bei unvorhersehbaren, kurz anhaltenden Durchbruchschmerzen intravenöse oder transmukosale Applikation. Bei zunehmender Toleranz Erwägung einer Opiatrotation: Mit je einer halben Äquivalenzdosis als Basis und Reserve beginnen, Steigerung gemäss Klinik.
- **Neuropathische Schmerzen:** Sehr häufig bei Tumorschmerzen, oft in Kombination mit nozizeptiven Schmerzen. Neuropathische Schmerzen sind mit höherem Leidensdruck, verminderter Lebensqualität sowie höheren Opiatdosierungen assoziiert als nozizeptive Schmerzen. Frühzeitiger Einsatz von co-analgetisch wirksamen Antidepressiva und Antikonvulsiva ist zu erwägen.
- **Schmerzspezialisten involvieren:** Bei ungenügender Schmerzreduktion trotz steigenden Opioiddosierungen resp. bei intolerablen Opioidnebenwirkungen. Zur Umstellung auf Methadon (unvorhersehbare Pharmakokinetik). Zur Evaluation einer invasiven Schmerztherapie.

## Einführung

Kaum eine Behandlungsstrategie ist in der Medizin so bekannt wie das Stufenschema, das 1986 durch die Weltgesundheitsorganisation WHO zur Behandlung von Tumorschmerzen vorgeschlagen wurde. Es zeigte sich aber auch, dass dieses einfache Schema vor allem bei fortschreitenden Tumorleiden an seine Grenzen stösst. So zeigen internationale Studien, dass auch in entwickelten Ländern mit spezialisierten Zentren mit durchschnittlich 43% noch ein erheblicher Anteil der betroffenen Patienten aus schmerztherapeutischer Sicht unterversorgt ist [1]. Die Prävalenz von mindestens mittelschweren Schmerzen reicht von ca. 33% bei Patienten nach kurativer Behandlung bis hin zu ca. 64% aller Patienten mit fortgeschrittenem Tumorleiden. Bei den kurativ behandelten Patienten handelt es sich vor allem um Chemotherapie-induzierte Polyneuropathien, Strahlen-induzierte Beckenschmerzsyndrome und Plexopathien sowie chronische postoperative Schmerzen. Bei weit fortgeschrittenen Tumorleiden stellen vor allem therapieresistente neuropathische Schmerzen, nicht zu beherrschende Durchbruchschmerzen und eine zunehmende psychische Belastung aller Beteiligten eine besondere Herausforderung dar.

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Der folgende Übersichtsartikel beschäftigt sich mit den Grundlagen der pharmakologischen Schmerztherapie von Tumorschmerzen und zeigt die Möglichkeiten gängiger invasiver Therapien.

## Allgemeine Überlegungen

Das WHO-Stufenschema zur Behandlung von Tumorschmerzen basiert auf einem sequenziellen 3-Stufen-Modell, das Nicht-Opioid-Analgetika (Stufe 1), schwache Opioide (Stufe 2) und stark wirksame Opioide (Stufe 3) beinhaltet. Noch heute hat sich an diesem Grundprinzip wenig geändert, wobei vermehrt von einer inoffiziellen WHO-Stufe 4 zu lesen ist, die der zunehmenden Bedeutung der invasiven Schmerztherapie Rechnung tragen soll.

### Anmerkung für die Praxis:

Vor jedem Beginn einer medikamentösen Schmerztherapie steht die Erfassung der Erwartungen des Betroffenen und der Umgebung an die Wirksamkeit der Behandlung. Analgetika können die sensorischen Phänomene und teilweise die emotionalen Auswirkungen günstig beeinflussen, haben aber – insbesondere Opioide in kurzfristigem Einsatz – potentiell auch negative Auswirkungen auf kognitive Funktionen.

## Behandlung milder Tumorschmerzen mit Medikamenten der WHO-Stufe 1

Sowohl Paracetamol wie auch die verschiedenen nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) haben sich zur Behandlung leichter Tumorschmerzen wirksamer als Placebo erwiesen. Dabei besteht keine Evidenz, wonach ein NSAR dem anderen in Bezug auf Wirksamkeit überlegen wäre. Somit können bei milden Schmerzen gemäss der WHO-Stufe 1 prinzipiell alle NSAR, Coxibe, Paracetamol oder Metamizol eingesetzt werden. Sogar bei intensiveren Schmerzen unter Anwendung der WHO-Stufe 3 kann die zusätzliche Gabe von Paracetamol und/oder NSAR zu einer Dosisreduktion der Opioide sowie Verbesserung der Schmerzen und Lebensqualität führen. Natürlich muss auch bei der Tumorschmerzbehandlung die Indikation einer langfristigen Behandlung mit NSAR/Coxiben betreffend kardiovaskuläre, renale und gastrointestinale Nebenwirkungen periodisch kritisch hinterfragt werden [1].

## Untergeordnete Rolle der WHO-Stufe 2

Leichte bis mittelstarke Schmerzen werden traditionell mit den schwachen Opioiden Tramadol oder Codein behandelt, wobei beide in den wenigen verfügbaren kontrollierten Studien besser als Placebo wirken. Tramadol zeigt sich auch effektiv in der Reduktion von neuropathischen Schmerzen. Dennoch spielt diese zweite WHO-Stufe in der Tumorschmerztherapie eine untergeordnete Rolle. Ein Hauptkritikpunkt ist der fehlende Beweis der besseren Wirksamkeit dieser Medikamente gegenüber der Gruppe der Nicht-Opioid-Analgetika. Zudem sind inzwischen die starken Opioide der Stufe 3 in so tiefen Dosierungen erhältlich, dass die Stufe 2 übersprungen werden kann [1].

## Behandlung starker Schmerzen mit der WHO-Stufe 3


Die stark wirksamen Opioide stellen den Haupteckpfeiler der pharmakologischen Behandlung von stärkeren Tumorschmerzen dar. Es konnte gezeigt werden, dass bereits der primäre Einsatz stark wirksamer Opioide bei starken Schmerzen einen besseren Effekt aufweist als der Einsatz entsprechend dem WHO-Stufenmodell. Mittlerweile stehen mit Morphin, Hydromorphon, Oxycodon (mit oder ohne Naloxon), Fentanyl und Methadon mehrere reine  $\mu$ -Rezeptor-Agonisten zur Verfügung. Methadon hat zusätzlich schmerzmodulierende Effekte über eine Wirkung an NMDA-Rezeptoren (ähnlich dem Ketamin), die vor allem bei Opioidtoleranz und neuropathischen Schmerzen genutzt werden können. Mit dem Buprenorphin und dem seit relativ kurzer Zeit erhältlichen Tapentadol stehen zwei weitere Substanzen zur Verfügung, die jedoch etwas andere Eigenschaften besitzen. Buprenorphin ist ein partieller Agonist/Antagonist an Opioidrezeptoren, Tapentadol ein reiner  $\mu$ -Rezeptor-Agonist mit zusätzlicher Hemmung der Noradrenalin-Wiederaufnahme.

Systematische Reviews haben keine Evidenz für die Überlegenheit eines der aufgeführten Opioide gegenüber einem anderen in der Behandlung von Tumorschmerzen aufgezeigt. Dennoch ist es lohnenswert, sich mit den Eigenheiten der genannten Substanzen auseinanderzusetzen, da aufgrund der genetischen Vielfalt der Opioidrezeptoren nicht jeder Wirkstoff bei jedem Patienten gleich gut wirkt (Prinzip «trial and error»). Gerade die Rotation von einem Opioid auf ein anderes hat sich in der Behandlung von Tumorschmerzen bewährt, da oft eine (vorübergehende) Reduktion der Opiatdosis (im Sinne einer Reduktion der Opioidtoleranz) erreicht wird. Dies setzt profunde Kenntnisse der zu erwartenden pharmakologischen Eigenschaften des neu eingesetzten Opiats voraus, da diese Opiatrotationen in aller Regel bei Patienten mit hochdosierter Opiattherapie (d.h. Tagesdosierungen von über 120 mg Morphinäquivalent) stattfinden. Hierzu gehört zum Beispiel die Akkumulation pharmakologisch aktiver Metabolite bei niereninsuffizienten Patienten unter Morphin, die unvorhersehbare Kinetik von Methadon oder die Lipidlös-

lichkeit von Fentanyl mit riesigem Verteilungsvolumen. Neuere Substanzen wie die Kombination Oxycodon/Naloxon oder das Tapentadol haben sich in gewissen klinischen Settings in Bezug auf Nebenwirkungen bewährt; mehr Forschung diesbezüglich, insbesondere bei Patienten mit Tumorschmerzen, wäre aber dringend nötig.

### Anmerkung für die Praxis:

**Verordnung der Reservedosis:** In unserem Sprachraum wird üblicherweise 10% der Tagesdosis verordnet (bis 16%, entspricht der sogenannten «4-Stunden-Dosis» aus dem englischen Sprachraum). Wichtig ist die Instruktion des Patienten in der Repetition einer solchen Reservedosis bei Durchbruchschmerzen: Die Reservedosis kann bis stündlich verordnet werden. Dies hängt damit zusammen, dass bei Durchbruchschmerzen eine einmalige Reservegabe noch zu niedrig sein kann und das Abwarten von drei bis vier Stunden (Wirkdauer eines kurzwirksamen Morphinsulfats) die Schmerzsituation nur ungeschwellig beeinflusst. In der Regel können Durchbruchschmerzen nach zwei Reservedosen im Zeitraum von zwei Stunden deutlich verbessert werden.

Für die praktische Anwendung von Opioiden in der Tumorschmerztherapie wird eine Basismedikation in Form eines Retardpräparates mit verzögerter Opioidfreigabe empfohlen. Für das Auftreten von Schmerzexazerbationen (Durchbruchschmerzen) sollte ein schnellwirkendes Opioidpräparat verordnet werden (Tab. 1 .

Beispiel: Es können bei 2× 30 mg Morphin retard (MST®) als Basis 6–10 mg Morphin (entspricht 6–10 Tropfen Morphin 2%) als Reserve verschrieben werden.

Analog können auch die anderen Opioide eingesetzt werden. Beim regelmässigen Gebrauch der Reservemedikation sollte die Basis, aber auch die Reserve erhöht werden.

Bei starken unvorhersehbaren kurz andauernden Schmerzspitzen können auch transmukosale Fentanylpräparate eine Alternative bieten [2]. Dabei muss die individuelle Dosis nach einem vorgegebenen Schema eintitriert werden [3]. Da diese Medikamente aufgrund der speziellen Applikationsform teuer sind und ein erhöhtes Abhängigkeitspotential haben, sollte die Indikation streng gestellt werden.

Bei akuten schweren Schmerzexazerbationen hat es sich bewährt, im Rahmen einer Kurzhospitalisation mittels intravenöser Opioid-PCA (patient-controlled analgesia) eine rasche Eintitrierung der notwendigen Opioiddosis zu erreichen, wobei dann durch sukzessiven Ausbau der peroralen oder transdermalen Opioide die PCA entwöhnt werden kann. In Einzelfällen besteht auch die Möglichkeit einer ambulanten Weiterbetreuung mit PCA.

**Tabelle 1**

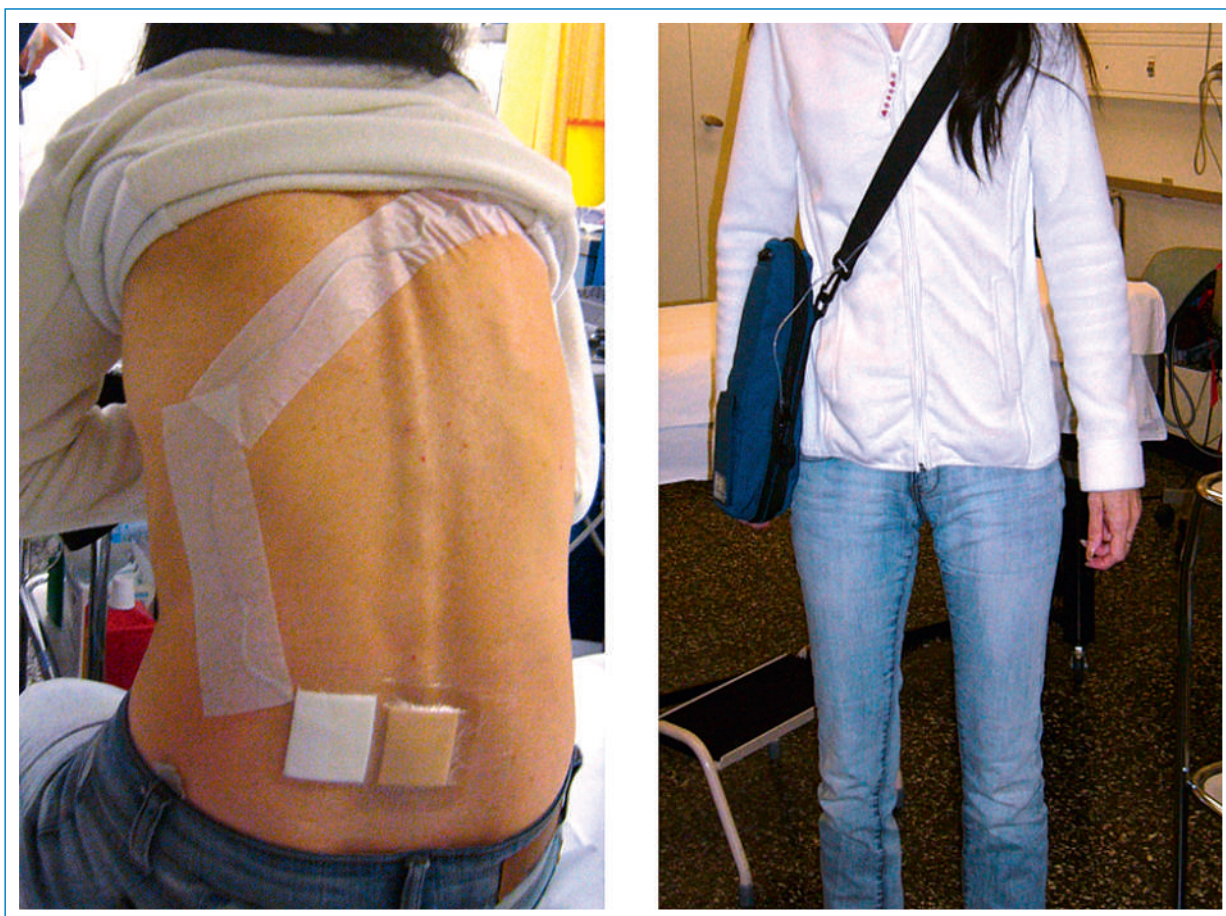
Beispiele von in der Schweiz zugelassenen Opioiden mit praktischer Dosierungsempfehlung. Cave: Farblich unterschiedlich hervorgehobene Basisanalgesie (grün) und Reservemedikation (rot)! TTS = transdermal; ret = retardiert; po = oral.

Medikament – Basis – Reserve	Dosierung/24 h in (ungefährer) Äquipotenz	Bemerkungen
Tramadol – Tramal ret® – Tramal Kps®	2× 150 mg (po) 6× 50 mg (po)	Nicht Betäubungsmittel-rezeptpflichtig Maximaldosis 600 mg/24 h Teilweise variable Wirkung (Predrug)
Morphin – MST ret® – Morphin 2% Tr.	2× 30 mg (po) 6× 6–10 mg (po)	Kumulation eines aktiven Metaboliten bei Niereninsuffizienz
Hydromorphon – Jurnista® – Palladon ret® – Palladon Kps®	1× 8 mg (po) 2× 4 mg (po) 6× 1,3 mg (po)	Kein aktiver Metabolit. Geeignet bei Niereninsuffizienz und Multimorbidität
Oxycodon – Oxycontin ret® – Oxynorm®	2× 20 mg (po) 6× 5 mg (po)	Geringere Kumulationsgefahr bei Niereninsuffizienz
Oxycodon + Naloxon – Targin ret®	2× 20/10 mg (po)	Weniger Obstipation. Die bis vor kurzem angegebene Maximaldosis von 2× 40/20 mg wurde aufgehoben
Fentanyl – Durogesic® – Effentora® – Actiq® – Abstral®	25 µg/h alle 3 Tage TTS Eintitrieren (buccal) Eintitrieren (buccal) Eintitrieren (sublingual)	Keine Kumulation bei Niereninsuffizienz Bei unvorhersehbaren kurzdauernden Durchbruchschmerzen
Methadon (gleiche Galenik für Basis und Reserve!) Ketalgin® Tbl oder Tropfen	Eintitrieren (po), Beginn 3× 2,5–5 mg tgl.	Geeignet bei Niereninsuffizienz Unvorhersehbare Kinetik mit variabler Halbwertszeit, spezielle Umrechnung bei Opiatrotation Hepatische Enzyminduktion Rektale Gabe möglich (Supp) Nur acht Stunden analgetisch wirksam (3× tägliche Gabe der Basisanalgesie notwendig!)
Tapentadol – Palexia ret® – Palexia Tbl®	2× 100 mg po 4× 50 mg po	Zusätzlicher Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Möglicherweise günstigeres Wirkungs-Nebenwirkungs-Spektrum in gewissen klinischen Settings
Buprenorphin – Transtec® – Temgesic®	35 µg/h alle 3–4 Tage 6× 0,2 mg sublingual	Geeignet bei Niereninsuffizienz und Multimorbidität Hohe Affinität am µ-Opiatrezeptor, d.h., bei zusätzlicher Gabe von konventionellen Opioiden müssen diese höher dosiert werden!

## Neuropathische Schmerzen bei Tumorpatienten

Es wird angenommen, dass bei ca. 40% aller Tumorschmerzpatienten neuropathische Schmerzen vorliegen [4], wobei ca. 40% davon Therapie-induziert sind (z.B. Chemotherapie). Grundsätzlich ist das Vorliegen von neuropathischen Schmerzen mit einem höheren Leidensdruck, höherer Opioiddosis sowie schlechterer Lebensqualität assoziiert als nozizeptive Schmerzen. Der Stellenwert der Opioiden in der Therapie von Tumor-bedingten neuropathischen Schmerzen ist viel höher als bei nicht-onkologischen neuropathischen Schmerzen, da die neuropathische Schmerzkomponente bei Tumorschmerzen meist in irgendeiner Form mit einer opioidsensiblen nozizeptiven Schmerzkomponente gemischt ist. So sind auch viele der neuropathischen Schmerzen mit einer Opioidtherapie allein lange beherrschbar, insbesondere beim Einsatz von Methadon, das sowohl bei nozizeptiven wie auch neuropathischen Schmerzen wirkt.

Die Antikonvulsiva Pregabalin und Gabapentin können bei neuropathischen Schmerzen eine rasche Schmerzverbesserung bewirken (innerhalb ein bis zwei Wochen), häufig begleitet oder bedingt durch eine Verbesserung des Schlafes, der Angst und der damit verbundenen Steigerung der Lebensqualität. Die klassischen Antikonvulsiva wie Lamotrigin, Valproat, Carbamazepin oder Oxcarbamazepin stellen Alternativen dar. Aufgrund ihres höheren Nebenwirkungs- und Interaktionspotentials handelt es sich bei den klassischen Antikonvulsiva nicht um Medikamente der ersten Wahl. Antidepressiva werden ebenfalls bei neuropathischen Tumorschmerzen eingesetzt, wobei die am besten untersuchten Substanzen die trizyklischen Antidepressiva sind. Aufgrund der besseren Verträglichkeit werden vermehrt SNRI (Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Hemmer) wie Venlafloxin und Duloxetin eingesetzt. Duloxetin zeigte sich als wirksam in der Behandlung der Chemotherapie-induzierten Polyneuropathie, wobei die Tagesdosis von 60 mg ein optimales Wirkungs-



**Abbildung 1**

Ambulant betreute Patientin mit intrathekalem Katheter und externer Pumpe (in der blauen Tasche). Trotz der potentiellen Eintrittspforte für Bakterien im Bereich der kutanen Austrittsstelle des Katheters sind bei korrekten hygienischen Massnahmen selbst bei mehrmonatigem Überleben schwerwiegende Infekte selten.

benwirkungs-Profil aufwies. Venlafloxin hat neben dem antidepressiven und co-analgetischen Effekt auch einen positiven Einfluss auf die lästigen Hitzewallungen bei Brustkrebspatientinnen unter Tamoxifen. Auch schien die perioperative Gabe von Venlafloxin die Inzidenz von chronischen Postmastektomieschmerzen sechs Monate nach *Ablatio mammae* zu reduzieren.

### Invasive Therapie bei Tumorschmerzen

Es wird geschätzt, dass ca. 10% der Tumorschmerzpatienten trotz adäquater pharmakologischer Schmerztherapie von schmerztherapeutischen Interventionen profitieren würde. Hier geht es einerseits um die Behandlung derjenigen Patienten, die trotz ausgebauter pharmakologischer Therapie keine ausreichende Schmerzlinderung erfahren. Andererseits können aber auch diejenigen Patienten profitieren, bei denen eine adäquate pharmakologische Schmerztherapie aufgrund von Nebenwirkungen unmöglich ist.

Im Folgenden werden die häufigsten Verfahren kurz besprochen.

#### a) Neuraxiale Medikamentenapplikation

Seit der Identifikation von Opioidrezeptoren im Rückenmark im Jahre 1973 werden Opioide spinal oder epidural verabreicht. Daneben macht es oft Sinn, zusätzlich zu den Opioiden Clonidin und Lokalanästhetika beizufügen, um einen synergistischen Effekt zu bewirken. Es gibt keine rigiden Regeln, wann welche Verabreichung angewandt werden soll. Die epidurale Verabreichung hat sich bei notfallmässigen Hospitalisationen infolge Schmerzexazerbation bewährt, da der Umgang mit epiduralen Kathetern in allen Akutspitalern durch Anästhesisten (auch ohne vertiefte Schmerzkenntnisse) beherrscht wird. Bei planbaren Situationen ist jedoch die spinale (intrathekale) Route zu bevorzugen, wobei entweder tunnelierte perkutane Katheter oder implantierbare Pumpensysteme zur Anwendung kommen. Die perkutanen Systeme mit externen Pumpen (Abb. 1 📷) stellen spätestens nach der Entlassung nach Hause eine Herausforderung dar und bedingen ein gut funktionierendes Netz aus Angehörigen, Grundversorgern, Spitex/spitalexterner Onkologiepflege und Schmerztherapeuten. Sind diese Voraussetzungen erfüllt, können auch Patienten mit perkutanen Systemen über viele

Monate (bis Jahre!) zufriedenstellend betreut werden. Dennoch hat sich bei Patienten mit einer längeren Lebenserwartung (mehr als drei bis sechs Monate) der primäre Einsatz von implantierbaren Pumpensystemen bewährt, wobei neben klaren Komfortvorteilen nicht zuletzt ökonomische Gründe für implantierbare Systeme sprechen.

**Anmerkung für die Praxis:**

Bei Versagen der konservativen Schmerztherapie sollte zur Evaluation invasiver Schmerztherapien, insbesondere der neuraxialen Medikamentenapplikation (z.B. über Intrathekalkatheter) oder verschiedener neurolytischer Verfahren (z.B. chemische Neurolyse) rechtzeitig ein interventioneller Schmerzspezialist beigezogen werden.

**b) Neurolysen des sympathischen Nervensystems**

Bei fortgeschrittenen Tumoren im Bereich des gesamten abdominopelvinen Raumes sind therapierefraktäre Schmerzen sehr häufig. Dabei wird die viszerale Schmerzkomponente über die sympathischen Afferenzen geleitet, die durch Alkohol- oder Phenolneurolysen angegangen werden können. Diese hält im Durchschnitt vier Monate an und kann bei Bedarf wiederholt werden. Die Neurolyse erfolgt bei Oberbauchtumoren (insbesondere beim Pankreaskarzinom) im Bereich des *Plexus coeliacus*, bei Unterbauch- und Beckentumoren wie zum Beispiel gynäkologischen Tumoren im Bereich des *Plexus hypogastricus superior* sowie bei perinealen Tumoren im Bereich des *Ganglion impar*.

**Weitere therapeutische Optionen**

Auch wenn keine kurativen Möglichkeiten bestehen, kann eine Operation oder Chemotherapie zur Tumor-

reduktion sinnvoll sein, um dadurch zu einer Schmerzreduktion beizutragen. Vor allem bei Tumorbefall der Knochen können auch niedrigfrequente, hochdosierte Radiotherapie (teilweise auch eine einmalige Bestrahlung) oder Radionukleide eine deutliche Schmerzreduktion bewirken. Andere nichtmedikamentöse Therapien zur Relaxation und Stressreduktion wie zum Beispiel Physiotherapie, Massagen, psychotherapeutische Unterstützung und Stimulationsverfahren (z.B. Akupunktur und transkutane elektrische Nervenstimulation, TENS) sind fester Bestandteil einer modernen Schmerztherapie, insbesondere auch zur Steigerung der Selbsteffizienz [1].

Die Konfrontation mit der prognostischen Bedeutung der Tumorerkrankung oder sogar unmittelbar mit dem nahenden Tod hat wesentlichen Einfluss auf das Schmerzerleben des Patienten und seines familiären Umfelds. Die Erfassung und Besprechung der damit verbundenen Ängste sind in dieser Situation Voraussetzung jeder erfolgreichen Schmerztherapie. Gegebenenfalls sollte eine begleitende psychoonkologische oder seelsorgerliche Betreuung angeboten werden.

**Korrespondenz:**

PD Dr. med. Andreas Siegenthaler  
Bereich für Schmerztherapie  
Universitätsklinik für Anästhesiologie und Schmerztherapie  
Inselspital  
CH-3010 Bern  
[andisiegenthaler\[at\]gmail.com](mailto:andisiegenthaler[at]gmail.com)

**Literatur**

- 1 Portenoy RK. Treatment of cancer pain. *Lancet*. 2011;377:2236–47.
- 2 Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol*. 2012;13:e58–68.
- 3 Kessler J, Bardenheuer HJ. Tumordurchbruchschmerz. *Anaesthesist*. 2011;60:674–82.
- 4 Bennett MI, Rayment C, Hjermstad M, Aass N, Caraceni A, Kaasa S. Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review. *Pain*. 2012 Feb;153(2):359–65.