



Die medikamentöse Therapie tumorassoziierter Schmerzen bleibt eine Herausforderung.

© Anornat Phuchom / Getty Images / iStock

Onkologische Schmerztherapie

Tumorassoziierte Schmerzen effektiv behandeln – was ist möglich und sinnvoll?

Hannes Hofbauer¹, Stefan Wirz², Peter Steffen¹, Kristin Kieselbach³, Jens Keßler⁴ – ¹Sektion Schmerztherapie, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Ulm; ²Abteilung für Anästhesie, Interdisziplinäre Intensivmedizin, Schmerzmedizin/Palliativmedizin, Zentrum für Schmerzmedizin, Weaningzentrum, Cura Krankenhaus, GFO Kliniken Bonn, Bad Honnef; ³Interdisziplinäres Schmerzzentrum, Universitätsklinikum Freiburg; ⁴Sektion Schmerzmedizin, Klinik für Anästhesiologie, Medizinische Fakultät Heidelberg

Schmerzursachen bei Krebserkrankungen sind vielfältig und können durch den Tumor selbst, dessen Sekundärfolgen, aber auch durch die Therapie bedingt sein. Eine differenzierte Erfassung und eine individuell abgestimmte Behandlung tumorassoziierter Schmerzen verbessert nicht nur die Lebensqualität, sondern vermindert auch das Risiko einer Schmerzchronifizierung.

Entgegen aller medizinischer Fortschritte bleibt das Management „tumorassoziierter Schmerzen“ defizitär [1]. Bei einer Tumorprävalenz von 1,6 Millionen Personen mit einer in den vergangenen fünf Jahren diagnostizierten Krebserkrankung geht man in Deutschland von mindestens 500.000 Betroffenen mit unzureichend behandeltem Schmerz aus [2]. Die Schmerzprävalenz steigt mit der Tumorprogression auf bis zu 80 %. Auch als kurativ behandelt angesehene Langzeitüberlebende leiden nach Schätzungen in 20–40 % der Fälle unter persistierenden Schmerzen [3]. Exakte epidemiologische Daten liegen wegen fehlender Erfassung und taxonomischer Probleme nicht vor. So lässt die ICD-10 für die populationsbezogene Diagnose „tumorassoziierter Schmerz“ keine Kodiermöglichkeit zu, erst die Verschlüsselung in der ICD-11 wird tumorassoziierte Schmerzen epidemiologisch sichtbar machen [4, 5].

Schmerzursachen bei Tumorerkrankungen

Malignombedingte Läsionen durch infiltrierendes bzw. verdrängendes Wachstum, Nekrosen und Ödembildung, tumorinduzierte Aktivierung inflammatorischer Signalwege, onkologische Behandlungen – seien es Operation, Hormon-, Chemo- oder Radiotherapie – oder paraneoplastische bzw. tumorassoziierte Erkrankungen sind Beispiele für die heterogene Ätiologie tumorassozi-

ierter Schmerzen, bei denen unterschiedliche Schmerzmechanismen vorliegen. Nach herkömmlicher Annahme liegen bei 60–90 % der Schmerzen tumorbedingte und tumorassoziierte sowie bei 10–25 % therapiebedingte Ursachen vor. Es setzt sich zunehmend der an der zukünftigen ICD-11 orientierte Begriff „tumorassoziierter Schmerz“ für alle genannten Entitäten durch.

Je nach Schmerzmechanismus spricht man bei Aktivierung von Nozizeptoren der C- und A-Delta-Fasern von nozizeptiven und bei Funktionsstörungen bzw. Läsionen von neuronalen Strukturen von neuropathischen Schmerzen, was unterschiedliche Therapieansätze bedingt. Das gleichzeitige Vorliegen nozizeptiver und neuropathischer Schmerzen in einem anatomischen Bereich bzw. „Organ“ wird „mixed pain“ genannt [6, 7]. Der 2016 eingeführte Begriff des noziplastischen Schmerzes beschreibt das Vorliegen von peripheren und zentralen Hypersensitivierungsmechanismen, auch unabhängig von den oben genannten Läsionen (►Tab. 1) [9].

Tumorassoziierte Schmerzen – akut bis chronisch

Häufig stellen neu aufgetretene Schmerzen Anlass zur onkologischen Diagnostik dar. Somit sind diese – bei einer Persistenz von weniger als drei Monaten – formal als akute tumorassoziierte Schmerzen einzustufen. Die Definition eines Akutschmer-

zes ist analog auf durch onkologische Therapien bedingte Schmerzen anwendbar. Zur Minimierung des Risikos einer Schmerzpersistenz kommt der Behandlung akuter tumorassoziierter Schmerzen angesichts der epidemiologischen Hinweise eine hohe Bedeutung zu.

Daneben können auch somatische Hypersensitivierungsphänomene auftreten, die die Persistenz tumorassoziierter Schmerzen bedingen. Es werden periphere und zentrale Hypersensitivierungsmechanismen unterschieden. Dabei können sowohl über nicht tumorspezifische als auch tumorspezifische Induktion von Signalwegen des nozizeptiven Reizleitungssystems chronische Schmerzen entstehen, die über eine Persistenz von länger als drei Monate definiert sind.

Stark vereinfacht aktivieren tumor-, operations-, radio- oder chemotherapiebedingte Zellschädigungen bei peripherer Sensitivierung inflammatorische Signalwege, welche eine mediatorvermittelte Fazilitation der nozizeptiven Signalwege mit der Folge einer Hyperalgesie bewirken. Ebenso kann tumorspezifisch auch ohne diese Ätiologien eine Aktivierung dieser Signalwege erfolgen [10]. Für bestimmte Tumorentitäten wurden genetisch bedingte Modulationen der Schmerzniveaus in Abhängigkeit von der inflammatorischen Signalantwort nachgewiesen [11].

Die Mechanismen zentraler tumorinduzierter und nicht tumorspezifischer Sensitivierungsprozesse stimmen in weiten Teilen überein. Auf spinaler Ebene kommt es zu Bahnungsprozessen („wind-up“), Rekrutierungsphänomenen weiterer Zellpopulationen („Wide-dynamic-range“-Neurone/multimodale Neurone), Veränderung der Genexpression und zentral zur Erweiterung rezeptiver Felder [12].

Besonders häufig beobachtet man eine postoperative Sensitivierung nach Thorakotomien, mammachirurgischen Eingriffen

und Amputationsoperationen, möglich ist diese aber bei jedem chirurgischen Eingriff. Das persistierende Schmerzniveau kann mit Größe der Inzision, aber auch mit dem Vorhandensein von Schmerzen hoher Intensität bereits vor der onkologischen Intervention korrelieren [13].

Kommen zu den somatischen Hypersensitivierungsmechanismen schmerzunterhaltende psychosoziale Faktoren wie eine Reizdivangst oder eine posttraumatische Belastungsstörung hinzu, wird auch bei onkologischen Patienten eine Schmerzchronifizierung begünstigt, analog zum Nichttumorschmerz. Besonders betroffen sind Langzeitüberlebende, welche onkologisch als kurativ behandelt eingestuft werden, aber durch die Schmerzpersistenz bzw. -chronifizierung erhebliche Einbußen der Lebensqualität, sozialer Teilhabe und Arbeitsfähigkeit bzw. Rehabilitationsfähigkeit aufweisen [14]. Dies unterstreicht die Bedeutung einer suffizienten Akutschmerztherapie bei onkologischen Patienten (►Tab. 2).

Therapieprinzipien

Die unterschiedlichen Schmerzarten erfordern vor Therapiebeginn ein entsprechendes Assessment. Routinemäßig wird neben der Schmerzart auch die Schmerzstärke bspw. mit einer numerischen Rating-Skala (NRS) erfasst. Zu wenig Beachtung finden dabei schmerzbedingte funktionelle Einschränkungen [15], die aber den Alltag und die Lebensqualität oftmals erheblich beeinflussen.

Das WHO-Stufenschema, jahrzehntelang Richtschnur nicht nur für die Therapie tumorassoziierter Schmerzen, wird in den aktuellen Empfehlungen der WHO von 2018 [7] nur noch im Anhang aufgeführt. Die strikte Trennung einer Opioidtherapie in die Stufe II bzw. III wird zunehmend kontrovers diskutiert. Angesichts des möglichen niedrig-dosierten Beginns mit stark wirksamen Opioiden wird diese Trennung somit auch in aktuellen Leitlinien infrage gestellt [16, 17]. Zudem vernachlässigt das Stufenschema andere Therapieverfahren. Ein modernes Therapieschema sieht neben den rein medikamentösen Optionen flankierend auch nicht medikamentöse (inkl. [Schmerz-] Psychotherapie), invasive, neuromodulative und ablativ Verfahren vor (►Abb. 1).

Schließlich hat aber auch der ätiologiebasierte Ansatz bei der Wahl der Medikation deutlich an Bedeutung gewonnen. Eine ausschließlich mit Opioiden durchgeführte Schmerztherapie ist nicht zuletzt wegen der Fehlentwicklungen in den USA – oft als Opioidkrise bezeichnet – umstritten. Opiode stellen insbesondere bei der Therapie akuter tumorassoziierter Schmerzen eine unverzichtbare Option dar und sollten nicht pauschal vermieden werden. Zudem ist die Lage in den USA mit Deutschland kaum vergleichbar. Die Unterschiede erstrecken sich von Regularien des Krankenversicherungssystems, der Betäubungsmittelverschreibungsverordnung (BtMVV), einem kritischeren Umgang mit (v.a. nicht retardierten) Opioiden bis hin zu schmerzbezogenen Ausbildungsinhalten in studentischer Lehre und ärztlicher Fort- und Weiterbildung – inkl. der Zusatzbezeichnung „Spezielle Schmerztherapie. Hinzu kommen etablierte Leitlinien zum Einsatz von Opioiden bei Schmerzen (Langzeit-Opioidtherapie bei chronischen nichttumorbedingten Schmerzen [LONTS] [18]). Dazu ist anzumerken, dass sich die LONTS-Leitlinie zwar nicht auf tumorassozierte Schmerzen bezieht, durchaus aber Analogien gezogen werden können [14].

T1 Ätiologie häufiger therapiebedingter tumorassoziierter Schmerzen (mod. n. [8])

	Nozizeptiv	Neuropathisch bzw. „mixed pain“
Operativer Eingriff	Lymphödem, abdominale Adhäsion, Mammarekonstruktionsplastik, Vernarbungen	Interkostalneuralgie, Neurom, Phantomschmerz, Postmastektomiesyndrom, Postthorakotomiesyndrom
Bestrahlung	Mukositis, Zystitis, Proktitis, Fibrose, Osteoradio nekrose, Kopfschmerzen	Myelopathie, Plexopathie, sekundäres Nervenengpasssyndrom
Chemotherapie	Osteoporose, Arthralgie, Myalgie	Periphere Neuropathie
Antihormontherapie	Arthralgie, Myalgie	–
Immunmodulatorische Therapien	Kopfschmerzen, Arthralgie, Polyarthrit, Myalgie, Kolitis	Neuropathie
Steroidtherapie	Osteoporose, aseptische Knochennekrose, steroidbedingte Myopathie	–
Bisphosphonattherapie	Kieferosteonekrose	–
Stammzelltransplantation	Graft-versus-Host-Reaktion	Periphere Neuropathie

T2 Somatische tumorspezifische und nicht tumorspezifische Sensitivierungsmechanismen (mod. n. [13])

Tumorspezifisch	Perioperative Sensitivierungsfaktoren	Sowohl tumor- als auch operationsbedingt
Lokale nozizeptive Schmerzen durch lokales Tumorwachstum Nozizeptive und neuropathische Schmerzen durch infiltratives Wachstum und/oder Metastasenabsiedlung	Vorbestehendes hohes präoperatives Schmerzniveau	Inflammatorische Prozesse Interleukine und TNF Modulation des VEGFR-1 Sekretion neurotropher Faktoren; BDNF, NGF, Neurotrophin-4/-5 Aktivierung von TRPV1 Sekretion von ATP, Proteasen, endogenem Formaldehyd, Protonen Stimulation von Dynorphin-immunreaktiven Neuronen, Veränderung der COMT
Tumorbedingte Überexpression von nozizeptiven Rezeptoren, gliale und mikrogliale Aktivierung Stimulation spinaler Astrozyten Tumorbedingtes „nerve sprouting“	Hohes postoperatives Schmerzniveau, unzureichende postoperative Analgesie	Aktivierung postsynaptischer NMDA-Rezeptoren
Genetische Modulation der Interleukinsekretion und der miRNA sensorischer Neurone	Repetitive Schmerzreize, anhaltender Schmerz	Erweiterung rezeptiver Felder, Rekrutierung multimodaler Neurone („wide dynamic range“) Absenkung der Erregungsschwellen, neuroplastische Veränderungen in der Substantia gelatinosa (Lamina II), gesteigerte Expression des c-Fos-Gens
Radiotherapie Chemotherapie	Art der Eingriffs (Thorax, Abdomen, Mamma), Inzisionsgröße	Weitere genetische Faktoren, Alter, Geschlecht

Abkürzungen: ATP = Adenosintriphosphat; BDNF = „brain-derived neurotrophic factor“; COMT = Katechol-O-Methyltransferase; NGF = „nerve growth factor“; NMDA = N-Methyl-D-Aspartat; TNF = Tumornekrosefaktor; TRPV1 = „transient receptor potential vanilloid 1“; VEGFR = „vascular endothelial growth factor receptor“

Pharmakotherapie

Nichtopioidanalgetika (NOPA) und Opioide nehmen im klassischen Stufenschema einen zentralen Platz ein. Sie haben sich insbesondere bei nozizeptiven Schmerzen als wirksam erwiesen. Stufe-I-Analgetika suggerieren eine gute Verträglichkeit, weisen jedoch eine relevante Organtoxizität auf. Der Einsatz von nicht steroidal Antirheumatika (NSAR) und Coxiben ist aufgrund kardio-/zerebrovaskulärer, thromboembolischer und renaler Nebenwirkungen limitiert. Zur Verbesserung der Lebensqualität, insbesondere in der palliativen Situation, ist ein möglichst kurzer und niedrig-dosierter Einsatz zu diskutieren, wobei Coxibe ein geringeres nephrotoxisches und Naproxen ein geringeres vasculäres Risiko aufweisen [19, 20]. Metamizol ist oft als NOPA der ersten Wahl anzusehen. Eine Risiko- und Sicherheitsaufklärung sowie Laborkontrollen sollten den perioperativen Empfehlungen vergleichbar erfolgen [21]. Dagegen stellt Paracetamol insbesondere bei oraler Aufnahme angesichts der begrenzten Wirksamkeit – neben dem hepatotoxischen Potenzial – allenfalls bei Kontraindikationen gegen andere NOPA eine mögliche Therapieoption dar.

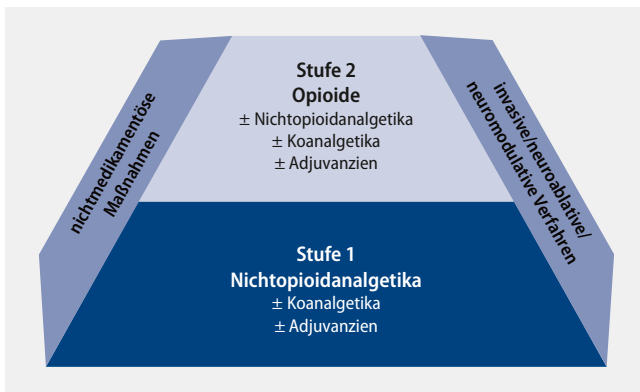
Opioide nehmen in der Therapie tumorassoziierter Schmerzen, wie erwähnt, eine herausragende Rolle ein. In einem Cochrane Review zeigt sich trotz niedriger Datenqualität die gute Wirksamkeit in etwa 95 % der Anwendungen. Vergleichende Aussagen zu Wirksamkeit oder Verträglichkeit einzelner Opioide waren aber nicht möglich [22]. Eine Kombination von Opioiden der Stufen II und III ist nicht sinnvoll. Kurzfristig, z. B. im perioperativen Setting, kann aber die Gabe eines hochpotenten, ggf. auch parenteralen Opioids als Bedarfsmedikation bei vorbestehender niedriger Opioidtherapie erwogen werden.

Bei neuropathischen und noziplastischen Schmerzen sowie „mixed pain“ kommen v. a. antisensitivierende Substanzen wie Antidepressiva oder Antikonvulsiva zum Einsatz. Als wirksam haben sich v. a. Trizyklika (z. B. Amitriptylin) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (Duloxetin, Venlafaxin)

sowie kalziumkanalmodulierende Antikonvulsiva (Pregabalin, Gabapentin) erwiesen [23]. Kombinationen sind zwar übliche Praxis, der Nachweis einer besseren Wirkung fehlt allerdings [24]. Eine Bestimmung der Plasmaspiegel hilft bei der Kontrolle von Therapie und Adhärenz beider Substanzgruppen, wobei diese in der Regel nicht für die analgetische Indikation bestimmt wurden. Die Überwachung potenzieller Interaktionen verbessert generell die Therapiesicherheit, wenngleich auch der Lebensstil Einfluss haben kann (z. B. Beschleunigung des Duloxetinmetabolismus durch Nikotinabusus [25]).

Ein weiterer Grund für insuffiziente Wirkung von Opioiden kann eine vermehrte Aktivität des NMDA-Rezeptors sein. Dieser kann, neben noxischen Schmerzreizen als Ursache, durch Opioide aktiviert werden und zu Opioidtoleranz und opioidinduzierter Hyperalgesie führen [26]. Trotz begrenzter Studienlage zu niedrig-dosiertem Ketamin als nicht kompetitivem NMDA-Antagonisten kann insbesondere bei therapierefraktären Schmerzen ein Einsatz erwogen werden [27]. Aufgrund besserer Verträglichkeit sollte ausschließlich Esketamin verwendet werden. Neben der agonistischen Wirkung am Opioidrezeptor ist zudem Levomethadon ein kompetitiver Antagonist am NMDA-Rezeptor. Die Anwendung erfordert aufgrund der komplexen Pharmakokinetik Erfahrung [16].

Cannabinoide in Form von Extrakten oder Blüten haben seit 2017 aufgrund veränderter Gesetzgebung deutlich an Bedeutung gewonnen. Seit der begrenzten Cannabislegalisierung im April 2024 sind THC(Tetrahydrocannabinol)-haltige Arzneimittel nicht mehr betäubungsmittelrezeptpflichtig. Zudem ist seit Oktober 2024 der Genehmigungsvorbehalt vor der Kostenübernahme einer Cannabisverordnung für zahlreiche, insbesondere an der Behandlung von Patienten mit tumorassozierten Schmerzen beteiligte Facharztgruppen sowie Schwerpunkt- und Zusatzbezeichnungen weggefallen. Die grundsätzlichen, zu erfüllenden Voraussetzungen einer Cannabisverordnung bleiben jedoch bestehen. Entgegen einer verbreiteten Wahrnehmung



1 Adaptiertes analgetisches WHO-Stufenschema (mod. n. [7]).

mung in der Öffentlichkeit wurde in einem aktuellen Cochrane Review für Cannabinoide keine ausreichende Wirksamkeit bei tumorassoziierten Schmerzen nachgewiesen [28].

Zahlreiche weitere Substanzen werden in einem begrenzteren Einsatzgebiet koanalgetisch verwendet. Antiödematöse und dadurch schmerzlindernde Effekte von Dexamethason nutzt man insbesondere bei Leberkapselspannungsschmerz, die analgetischen Effekte von Bisphosphonaten bzw. Denosumab bei ossären Metastasen. Topische Therapien mit Lidocain oder hochdosierte Capsaicinpflaster haben sich als nebenwirkungsarme Optionen bei oberflächlichen Neuropathien etabliert.

Spezielle Therapiemöglichkeiten im Rahmen der systemischen Pharmakotherapie

Trotz begrenzter Evidenz wird bei unzureichender Analgesie oder Nebenwirkungen unter Opioidtherapie eine Opioidrotation empfohlen. In einem Review von 2018 konnte eine bessere Schmerzkontrolle nach Wechsel des Opioids gezeigt werden; als Grund wird eine inkomplette Kreuztoleranz angenommen [29]. Dagegen konnte kein Nachweis einer besseren Verträglichkeit erbracht werden. Die meist durchgeführte Dosisreduktion der errechneten Äquivalenzdosis um 20–30 % wird in dieser Einzelpublikation diskutiert. Diese Reduktion dient der Sicherheit, um Überdosierungen aufgrund geringerer Toleranz und somit stärkerer Wirkung zu vermeiden. Über zeitnahe Dosisanpassungen und ggf. die Nutzung nicht retardierter Opioide kann eine zufriedenstellende Analgesie in der Umstellungsphase erzielt werden. Etablierte Hilfsmittel bei einer Opioidrotation sind Umrechnungstabellen wie die der Deutschen Schmerzgesellschaft [30], wobei die Datenlage zu den Umrechnungsfaktoren der Opioide kritisch zu sehen ist. Digitale Anwendungen bspw. auf dem Smartphone könnten insbesondere bei nur gelegentlicher Nutzung Umrechnungsfehler reduzieren. Allerdings zeigte eine kürzlich publizierte Studie, dass die in Apps hinterlegten Umrechnungsfaktoren teilweise fehlerbehaftet sind und somit das Risiko der Fehldosierung bergen [31].

Als Durchbruchschmerz bei Tumorerkrankungen werden intermittierende Schmerzspitzen unter Dauermedikation trotz ausreichender Basisanalgesie verstanden. Sie stellen oft eine erhebliche Belastung für die Betroffenen dar, wobei der Begriff „Durchbruchschmerz“ fehlinterpretiert werden und Ängste auslösen kann. Ein alternativer Begriff wie „Schmerzspitzen“ erscheint unproblematischer. Bei hoher Intensität und kurzer

Dauer des Schmerzes haben sich wegen des schnellen Wirkeintritts transkösale Fentanylpräparate etabliert [32]. Aufgrund der kurzen Wirkdauer von Fentanyl können jedoch bei länger anhaltenden Schmerzspitzen andere nicht retardierte Opioide geeigneter sein. Zudem sollte die Basisanalgesie überprüft werden, da sich durch Anpassung einer zu niedrig dosierten Dauermedikation die Inzidenz von Schmerzspitzen reduzieren lässt [33]. Das Fehlgebrauchsrisiko sollte dabei generell, bei den transkösalen Fentanylpräparaten jedoch in besonderem Maße, berücksichtigt werden. Eine Studie aus den USA ergab bei 19 % der Patienten mit Tumorerkrankungen mindestens ein Zeichen für einen Opioidmissbrauch [34].

Für viele Substanzen finden sich dispersible, suspendierbare, rektale Applikationsformen bzw. Lösungen, um auch bei problematischer oraler Zufuhr eine Medikation zu ermöglichen. Oft muss dabei allerdings eine nicht retardierte Galenik mit kürzerem Einnahmeintervall in Kauf genommen werden. Die rektale Applikation ist mangels Akzeptanz auf Patientenseite und oft fehlender Darreichungsformen allenfalls Methode der zweiten Wahl. Eine parenterale Applikation sollte so lange wie möglich vermieden werden. Generell problematisch ist jedoch, dass zunehmend parenteral applizierbare Zubereitungen, z. B. von Levomethadon oder Amitriptylin, nicht mehr lieferbar sind. Damit ergibt sich eine potenzielle Unterversorgung insbesondere bei vulnerablen Gruppen.

Für Patienten, bei denen Opioide nicht oral oder transdermal Weg verabreicht werden können, empfiehlt die S3-Leitlinie [16] die subkutane Gabe von Morphin oder Hydromorphon unter Beachtung der relativen analgetischen Potenzen und Bioverfügbarkeiten. Nur bei Kontraindikationen für diesen Applikationsweg wie Ödemen, Gerinnungsstörungen, eingeschränkter peripherer Durchblutung oder Notwendigkeit hoher Volumina soll die intravenöse Gabe in Betracht gezogen werden. Diese ist auch Mittel der Wahl, wenn eine schnelle Schmerzkontrolle durch Dosistitration erforderlich ist [35]. Beide Zugangswege können sowohl für eine kontinuierliche Applikation als auch für eine patientenkontrollierte Analgesie genutzt werden, ohne dass eine Empfehlung für die Verwendung einer spezifischen Substanz ausgesprochen werden kann [36].

Nicht medikamentöse Verfahren

Die erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin fokussiert im Kapitel Tumorschmerz ausschließlich auf medikamentöse und symptomatische Therapieoptionen, ohne die nicht medikamentösen Verfahren zu behandeln, betont aber deren Stellenwert [16]. Als Basismaßnahmen können neben der transkutanen elektrischen Nervenstimulation (TENS) und thermischen Anwendungen v. a. auch Entspannungsverfahren zum Einsatz kommen.

Unterschiedliche psychoonkologische Therapieansätze wie Psychoedukation, Emotionsregulation und Stressmanagement zeigten bei einzelnen Tumorentitäten eine schmerzmodulierende Wirkung, bspw. Yoga bei Patientinnen mit Mammakarzinom [37]. Eine Leitlinie zur Bewegungstherapie, inkl. Physio- und Ergotherapie, wird aktuell erarbeitet, insbesondere in Bezug auf die Verbesserung der Lebensqualität.

Im Falle von chronischen tumorassoziierten Schmerzen sollte trotz begrenzter Datenlage eine interdisziplinäre, multimodale Schmerztherapie (IMST), wie bei nicht tumorbedingten Schmerzen empfohlen, erwogen werden. Hierbei profitieren sowohl kurativ wie nicht kurativ behandelte Patienten von einem

abgestuften Behandlungskonzept unter Einbeziehung von u. a. bewegungstherapeutischen und psychologischen Verfahren. Der entsprechende Prozedurenschlüssel aus dem deutschen OPS (Operationen- und Prozedurenschlüssel)-Kodiersystem „OPS 8 918.xx“ führt als Indikation explizit Schmerzen im Rahmen einer Tumorerkrankung auf.

Invasive Verfahren

Die WHO-Leitlinien empfehlen ausdrücklich, dass vor der Indikationsstellung zu invasiven Maßnahmen, eine vermeintliche Therapierefraktärität kritisch geprüft werden soll – hinsichtlich der Einhaltung der Leitlinien zu systemisch medikamentösen Maßnahmen [7].

Während die rückenmarknahe Applikation bisher häufig als vierte Stufe des WHO-Schemas bezeichnet wurde, wird in der aktuellen Literatur der frühere Einsatz zur Vermeidung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen diskutiert und ein Paradigmenwechsel gefordert [38]. Jenseits der im Folgenden beschriebenen und nur den spezialisierten Zentren vorbehaltenen, intrathekalen und ablativen Verfahren existieren positive Empfehlungen für vier verschiedene regionalanästhesiologische Techniken: Bei schwachem Empfehlungsgrad findet sich gute Evidenz für die neurolytische Plexus-coeliacus-Blockade, moderate Evidenz für die neurolytische Nervus-splanchnicus-Blockade und schlechte Evidenz für die neurolytische Plexus-hypogastricus-Blockade und die peridurale Gabe von Medikamenten [39].

Rückenmarknahe Gabe von analgetischen Substanzen

Bei der rückenmarknahen Applikation binden die Opiode an den in der Substantia gelatinosa lokalisierten μ -Rezeptor, sodass eine im Vergleich zur systemischen Gabe massive Dosisreduktion möglich ist [17].

Bereits im Jahr 2017 wurden, basierend auf einem Literatur-Review, im Rahmen der Polyanalgesic Consensus Conference (PACC) Empfehlungen zur intrathekalen Schmerztherapie formuliert, um Risiken zu minimieren und die Patientensicherheit zu verbessern [40]. Die Datenlage ist insgesamt besser als zur periduralen Medikamentengabe [41]. Die intrathekale Applikation bietet Vorteile hinsichtlich Dosis, Effekt, Infektionsrisiko und Katheterproblemen. Aufgrund des hohen technischen Aufwands, der Kosten und der Begrenzung auf spezialisierte Zen-

tren wird das Verfahren allerdings nur bei Betroffenen mit einer Lebenserwartung über sechs Monaten empfohlen. Alternativ zu vollständig implantierten Pumpen können bei reduzierter Lebenserwartung partiell externalisierte Systeme mit intrathekalem Katheter, konnektiertem Portsystem und externer Pumpe eingesetzt werden. Unterschiede hinsichtlich der Kontrolle dauerhafter Schmerzen oder Schmerzspitzen sowie Komplikationsraten konnten bisher nicht gezeigt werden [42].

Darüber hinaus muss bei der Verwendung eines implantierten Pumpensystems die Begrenzung der zugelassenen Substanzen auf Morphin, Baclofen und Ziconotid bedacht werden, auch wenn die Leitlinie den Einsatz von Lokalanästhetika und Clonidin mit dem Empfehlungsgrad 0 formuliert [16]. Dosisempfehlungen für Opiode und Nichtopioide bei der intrathekalen Therapie von Schmerzen [43] finden sich in ►Tab. 3. Nach Implantation einer intrathekalen Pumpe muss die Dosis bei häufig dynamischen Verläufen der Grunderkrankung regelmäßig angepasst werden, die Medikation ggf. gewechselt und das Reservoir in definierten Abständen gefüllt werden. Das erfordert eine wiederholte Vorstellung des Patienten und bei eingeschränkter Transportfähigkeit die enge Absprache mit der spezialisierten ambulanten Palliativversorgung. Andere neuromodulative Verfahren wie eine rückenmarknahe Stimulation (z. B. „spinal cord stimulation“) kommen allenfalls bei chronischen tumorassoziierten Schmerzen zum Einsatz.

Neurolytische Verfahren

Bei therapierefraktären Schmerzen trotz leitliniengerechter Therapie gibt es je nach Tumorentität und -lokalisation die Möglichkeit der Neurolyse im Sinne einer meist chemischen Destruktion der innervierenden nervalen Strukturen.

Bei gürtelförmigen Schmerzen aufgrund eines nicht resezierbaren Pankreaskarzinoms durch Affektion des Plexus coeliacus, gibt es die Möglichkeit der Neurolyse dieses Nervenplexus. In einer Metaanalyse von zehn randomisierten kontrollierten Untersuchungen mit 646 Patienten zeigt sich zumindest bei kurzer Lebenserwartung ein Vorteil innerhalb der ersten vier Wochen nach der Intervention gegenüber rein medikamentöser Schmerztherapie und ohne schwerwiegende Nebenwirkungen [44].

Problematisch bleiben die prinzipielle Entscheidung für eine solche destruiende Maßnahme und die frühe Integration in das schmerztherapeutische Gesamtkonzept [39].

T3 Empfohlene Dosen intrathekaler Medikamente (mod. n. [43])

Substanz	Startdosis	Bolus	Tageshöchstdosis	Maximale Konzentration
Nichtopioide				
Ziconotid	0,5–1,2 µg/Tag	1–5 µg	19,2 µg	100 µg/ml
Bupivacain	0,01–4 mg/Tag	0,5–2,5 mg	10 mg	30 mg/ml
Clonidin*	20–100 µg	5–20 µg	600 µg	1.000 µg/ml
Baclofen	25 µg	50–100 µg	10–1.000 mg	2 mg/ml
Opiode				
Morphin	0,1–0,5 mg/Tag	0,1–0,5 mg	15 mg	20 mg/ml
Hydromorphon*	0,01–0,15 mg/Tag	0,025–0,1 mg	10 mg	15 mg/ml
Fentanyl*	25–75 µg/Tag	15–75 µg	1.000 µg	10 mg/ml
Sufentanil*	10–20 µg/Tag	5–20 µg	500 µg	5 mg/ml

*Präparate nicht für die intrathekale Applikation zugelassen, Anwendung erfolgt ebenso wie bei Medikamentenmischungen als Off-Label-Use

Neuroablative Verfahren bei tumorassoziierten Schmerzen

In den letzten Jahren werden neuromodulative, aber auch neuroablative Verfahren bei behandlungsresistenten tumorassoziierten Schmerzen in Erwägung gezogen [45, 46].

Bei ablativen Verfahren werden aufsteigende Schmerzbahnen durchtrennt. Zu den etablierten neuroablativen Verfahren bei tumorassoziierten Schmerzen zählen hauptsächlich die Chordotomie (spinothalamische anterolaterale Traktotomie), aber auch die trigeminale Trakto-/Nukleotomie (Tractus/Nucleus trigeminalis) und die Mittellinienmyelotomie (aufsteigende viszerale Fasersysteme) [47]. Bildgebend gestützt erfolgt im Zielgebiet eine Teststimulation und elektrophysiologische Testung über eine Nadelelektrode. Danach folgen kontrollierte Thermo- oder Radiofrequenzläsionen bei ca. 60–80 °C über jeweils etwa 20–30 s. Die Chordotomie erfolgt perkutan in Höhe Halswirbelkörper (HWK) 1/2 in Lokalanästhesie, während die anderen beiden Verfahren zugangsbedingt eine Allgemeinanästhesie erfordern. Weitere Optionen sind die DREZotomie (DREZ: „dorsal root entry zone“) und die anteriore Zingulotomie [45].

Indikationen für eine Chordotomie können einseitige nozizeptive Schmerzen oder „mixed pain“ unterhalb der Wurzel C5 sein, z. B. Brustwandmesotheliome, Tumoren der unteren Extremitäten und Plexusinfiltrationen, z. B. Pancoast-Tumoren. Ergebnisse bildgebend gestützter Einzelerien zeigen für die Mehrheit der Behandelten insbesondere in den ersten Monaten eine durchgreifende Schmerzreduktion. Ein kontralateraler Deafferenzierungsschmerz kann mit zeitlicher Verzögerung auftreten, daher sollte die Chordotomie hauptsächlich bei einer Lebenserwartung < 12 Monaten zum Einsatz kommen. Risiken durch eine Läsion benachbarter Bahnsysteme wurden mit bis zu 4 % angegeben [48]. Moderne bildgebende und Monitoring-Verfahren führten zu einer erheblichen Reduktion der Morbidität und senkten die Mortalität auf nahezu 0 %. Prinzipiell wird die Chordotomie bei richtiger Indikationsstellung als wenig belastendes, sicheres und hilfreiches, aber auch kosteneffektives und zeitsparendes Verfahren bezeichnet.

Die DREZotomie wird seit Jahrzehnten in ausgewählten Fällen, v. a. bei Plexusläsionen, eingesetzt. Pathophysiologisch erfolgt eine Unterbrechung hyperaktiver deafferenzierter Neurone in der Hinterwurzeintrittszone. Über eine (Hemi-)Laminektomie werden mit bipolarer Koagulation mehrere Läsionen gesetzt. Die Indikation wird hauptsächlich bei radiogen bedingten Schmerzen oder lokal begrenzten neuropathischen Schmerzsyndromen gestellt, z. B. Pancoast-Tumoren, Tumoren der Thoraxwand oder lumbosakrale Plexusinfiltrationen. In einer Übersichtsarbeit resultierte in etwa 80 % der Fälle eine 75 %-ige Schmerzreduktion [49].

Therapieresistente diffuse tumorbedingte Schmerzen und Schmerzen bei Kopf-Hals-Tumoren werden bereits seit 1960 durch Zingulotomien behandelt. Der zinguläre Kortex als Anteil der sog. Schmerzmatrix gehört zum limbischen System und ist in die emotionale Bewertung und die deszendierende Schmerzmodulation eingebunden. Bei stereotaktisch geführten, meist bilateralen Radiofrequenz- oder laseroptischen Läsionen im vorderen Cingulum wurde für 32–83 % der Behandelten eine relevante Reduktion der tumorbedingten Schmerzen und deren affektiver Komponente beschrieben. Es wurden allerdings teilweise neurokognitive Einschränkungen und Frontalhirnsyndrome beobachtet [50].

Der Einsatz moderner Schnittbildverfahren und technische Verbesserungen (z. B. Monitoring, spezifische Nadelelektroden) trugen in den letzten Jahrzehnten zur Verbesserung der Behandlungssicherheit bei Anwendung ablativer Verfahren bei [51, 52]. Für die hier vorgestellten Methoden werden in den aktuellen Studien eine gute und unmittelbare Schmerzlinderung, rückläufige Nebenwirkungsraten und letztlich auch eine geringe Hospitalisierungsdauer beschrieben. Die minimalinvasive Vorgehensweise erlaubt eine Behandlung auch während laufender onkologischer Therapie [47]. Daher sollte die Anwendung ablativer Verfahren in spezialisierten Zentren als Bestandteil einer multimodalen Therapie bei tumorassoziierten Schmerzen in therapieresistenten Einzelfällen in Erwägung gezogen werden.

Organisatorische Aspekte invasiver Schmerztherapie

Bei komplexen medizinischen Fragestellungen haben sich seit Langem interdisziplinäre Tumorboards zur Festlegung eines gemeinsamen Prozedere etabliert. Auch bei palliativmedizinischen Fragestellungen scheinen sowohl Betroffene als auch Behandelnde von einer Board-Struktur profitieren zu können [53]. Während Betroffene durch das Zusammenwirken der Disziplinen ein breiteres Therapieangebot erhalten, berichten die Behandelnden über verbesserte Kollegialität durch den im klinischen Alltag eher ungewohnten Austausch an Ideen im Rahmen der interdisziplinären Beratung. Auch die Schmerzmedizin kann sich zukünftig in diese Board-Strukturen einbringen, um bei komplexer Schmerzsymptomatik zur verbesserten Versorgung beizutragen und ggf. die Einbindung invasiver Verfahren mitzugestalten.

Fazit für die Praxis

- ▶ Bei tumorassoziierten Schmerzen werden nozizeptive, neuropathische und nozioplastische Schmerzen unterschieden. Oft findet sich ein sog. „mixed pain“. Schmerzspitzen beeinträchtigen Patienten teils massiv und sollten routinemäßig erfasst werden.
- ▶ Die medikamentöse Schmerztherapie erfolgt mechanismenbasiert und orientiert sich an der Schmerzart. Sie richtet sich nach Akuität und Dauer der Schmerzverstärkung.
- ▶ Nicht medikamentöse Verfahren können als begleitende Optionen zum Therapieerfolg beitragen.
- ▶ Psychische Belastungen sind im Rahmen von Tumorerkrankungen häufig und spielen bei Schmerzbeeinträchtigung und -chronifizierung oft eine relevante Rolle. Eine psychotherapeutische/psychoonkologische Anbindung kann zur Verbesserung der Schmerzsituation beitragen.
- ▶ Bei chronischen tumorassoziierten Schmerzen ist eine interdisziplinäre, multimodale Schmerztherapie zu erwägen.
- ▶ Invasive Verfahren stellen unabhängig von der Pharmakotherapie eine Therapieoption dar, die in Einzelfällen zur Verbesserung der Schmerzkontrolle erwogen werden sollten.

Literatur

1. Bennett MI et al. Standards for the management of cancer-related pain across Europe—A position paper from the EFIC Task Force on Cancer Pain. *Eur J Pain*. 2019;23:660-8
2. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e. V. (GEKID), Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Krebs in Deutschland für 2017/2018. <https://go.sn.pub/lsZ4Cq>; zuletzt abgerufen am 17.12.2025

3. Snijders R et al. Update on Prevalence of Pain in Patients with Cancer 2022: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Cancers*. 2023;15:591
4. Bennett MI et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic cancer-related pain. *Pain*. 2019;160:38-44
5. Wirz S. Tumorschmerz: Auf pathophysiologischer Basis therapieren. *Dtsch Arztebl*. 2021;118:33-4
6. Gossrau G et al. Diagnostik und Therapie neuropathischer Schmerzen. *Anaesthesist*. 2021;70:993-1002
7. Guidelines Review Committee. WHO Guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. <https://go.sn.pub/4diz9b>; zuletzt abgerufen am 17.12.2025
8. Wirz S et al. Tumorassoziierter Schmerz. *Schmerz*. 2024;38:57-69
9. Kosek E et al. Chronic nociplastic pain affecting the musculoskeletal system: clinical criteria and grading system. *Pain*. 2021;162:2629-34
10. Schmidt BL. The Neurobiology of Cancer Pain. *J Oral Maxillofac Surg*. 2015;73:132-5
11. Yennurajalingam S et al. Genetic Factors Associated With Pain Severity, Daily Opioid Dose Requirement, and Pain Response Among Advanced Cancer Patients Receiving Supportive Care. *J Pain Symptom Manage*. 2021;62:785-95
12. Santoni A et al. Chronic cancer and non-cancer pain and opioid-induced hyperalgesia share common mechanisms: neuroinflammation and central sensitization. *Minerva Anesthesiol*. 2021;87:210-22
13. Wirz S et al. Schmerztherapeutische Aspekte bei Tumoroperationen. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2018;53:704-717
14. Wirz S et al. Chronifizierungsmechanismen und Abhängigkeitspotenziale bei Tumorschmerz: Vergleich mit Nichttumorschmerz – eine Literaturübersicht. *Schmerz*. 2016;30:510-8
15. Ehrlich O et al. Use of Goals in Cancer Pain Management: A Systematic Review. *J Pain Symptom Manage*. 2024;68:e194-205
16. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Langversion 2.2, 2020, AWMF-Registernummer: 128/001OL
17. Fallon M et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2018;29:iv166-91
18. Häuser W et al. Empfehlungen der zweiten Aktualisierung der Leitlinie LONTS. *Schmerz*. 2020;34:204-44
19. Lafrance JP et al. Selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute kidney injury. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18:923-31
20. McGettigan P et al. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: Systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med*. 2011;8:e1001098
21. Stamer UM et al. Perioperative Schmerztherapie mit Nichtopioidanalgetika. *Schmerz*. 2021;35:265-81
22. Wiffen PJ et al. Opioids for cancer pain—an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;7:CD012592
23. Finnerup NB et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14:162-73
24. Balanaser M et al. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults: Systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2023;164:230-51
25. Oliveira P et al. Smoking and antidepressants pharmacokinetics: a systematic review. *Ann Gen Psychiatry*. 2017;16:17
26. Zhao M et al. Enhancement of spinal N methyl-D-aspartate receptor function by remifentanyl action at delta-opioid receptors as a mechanism for acute opioid-induced hyperalgesia or tolerance. *Anesthesiology*. 2008;109:308-17
27. Bell RF et al. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6:CD003351
28. Häuser W et al. Cannabis-based medicines and medical cannabis for adults with cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;6:CD014915
29. Schuster M et al. Opioid Rotation in Cancer Pain Treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(9):135-142
30. Deutsche Schmerzgesellschaft e. V. Praxiswerkzeug – Opioidrotation. <https://go.sn.pub/o9fcu4>; zuletzt abgerufen am 17.12.2025
31. Wandrey JD et al. Unterstützung der Opioidrotation mithilfe von Online-Apps. *Schmerz*. 2023;37:290-6
32. Löhre ET et al. Breakthrough cancer pain in 2020. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2020;14:94-9
33. Mercadante S et al. A longitudinal study of breakthrough cancer pain: An extension of iops-ms study. *J Clin Med*. 2021;10:2273
34. Yennurajalingam S et al. Frequency of and Factors Associated With Non-medical Opioid Use Behavior Among Patients With Cancer Receiving Opioids for Cancer Pain. *JAMA Oncol*. 2021;7:404
35. Mercadante S. Opioid dose titration for cancer pain. *Eur J Pain*. 2024;28:359-68
36. Peng Z et al. Patient-Controlled Intravenous Analgesia for Advanced Cancer Patients with Pain: A Retrospective Series Study. *Pain Res Manag*. 2018;2018:1-4
37. Qi Y et al. Effects of yoga interventions on the fatigue-pain-sleep disturbance symptom cluster in breast cancer patients: A systematic review. *Eur J Oncol Nurs*. 2024;70:102594
38. Dupouiron D et al. Rationale and Recent Advances in Targeted Drug Delivery for Cancer Pain: Is It Time to Change the Paradigm? *Pain Phys*. 2022;25:E414-25
39. Hochberg U et al. Interventional Pain Management for Cancer Pain: An Analysis of Outcomes and Predictors of Clinical Response. *Pain Phys*. 2020;23:E451-60
40. Deer TR et al. The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC): Recommendations for Intrathecal Drug Delivery: Guidance for Improving Safety and Mitigating Risks. *Neuromodulation Technol Neural Interface*. 2017;20:155-76
41. Hochberg U et al. Early Interventional Treatments for Patients with Cancer Pain: A Narrative Review. *J Pain Res*. 2023;16:1663-71
42. Diaz-Rodriguez D et al. Differences in efficacy and safety between intrathecal infusion devices in cancer pain. *Pain Pract*. 2024;24:42-51
43. Mahawar B et al. Intrathecal pain pumps in pain relief. *Clin Radiol*. 2023;78:240-4
44. Okita M et al. Systematic review and meta-analysis of celiac plexus neurolysis for abdominal pain associated with unresectable pancreatic cancer. *Pain Pract*. 2022;22:652-61
45. Sola RG et al. Neurosurgical Treatment of Pain. *Brain Sci*. 2022;12:1584
46. Vayne-Bossert P et al. Interventional options for the management of refractory cancer pain—what is the evidence? *Support Care Cancer*. 2016;24:1429-38
47. Allam AK et al. Ablation Procedures. *Neurosurg Clin N Am*. 2022;33:339-44
48. Poolman M et al. Percutaneous cervical cordotomy for cancer-related pain: national data. *BMJ Support Palliat Care*. 2020;10:429-34
49. Gadgil N et al. DREZotomy in the Treatment of Cancer Pain: A Review. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2012;90:356-60
50. Viswanathan A et al. Cingulotomy for medically refractory cancer pain. *Neurosurg Focus*. 2013;35:E1
51. Kanpolat Y et al. Computed Tomography-Guided Percutaneous Cordotomy For Intractable Pain In Malignancy. *Oper Neurosurg*. 2009;64:ons187-94
52. Raslan AM et al. Neurosurgical Advances in Cancer Pain Management. *Curr Pain Headache Rep*. 2010;14:477-82
53. Guyer D et al. Palliative care tumor board: a narrative review and presentation of a novel conference to enhance collaboration and coordination of pain and symptom management for patients with advanced cancer. *Ann Palliat Med*. 2024;13:558-67

Erstpubliziert in *Die Anaesthesiologie*. 2025;74:63–7. Es handelt sich um eine auf Wunsch der Redaktion leicht aktualisierte Übernahme.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Hannes Hofbauer, MBA

Sektion Schmerztherapie
Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Universitätsklinikum Ulm
Albert-Einstein-Allee 23, 89081 Ulm
hannes.hofbauer@uni-ulm.de