



Erfolgreiches Management von Schmerzpatienten

Mit freundlicher Unterstützung
Pfizer | Lasotronic | Schweizerische Gesellschaft zum Studium des Schmerzes

MEDICAL
TRIBUNE SEMINARE

Erfolgreiches Management von Schmerzpatienten

Impressum

Wissenschaftliches Patronat

Professor Dr. Eli Alon, Zürich
 Dr. Jean Dudler, Lausanne
 Professor Dr. Peter Keel, Basel
 Dr. Monika Maritz-Mosimann, SGAM, Gunten
 Dr. Konrad Maurer, Zürich
 Professor Dr. Matthias Sturzenegger, Bern

Redaktionelle Bearbeitung

Dr. pharm. Chantal Schlatter
 Dr. Christine Mücke

Herausgeber

Medical Tribune, Basel

Layout und Herstellung

Manuela Fuchs, Patrik Brunner

Druck

Hofmann Druck, Emmendingen (D)

Mit freundlicher Unterstützung



SCHWEIZERISCHE GESELLSCHAFT ZUM STUDIUM DES SCHMERZES
 SOCIETE SUISSE POUR L'ETUDE DE LA DOULEUR
 ASSOCIAZIONE SVIZZERA PER LO STUDIO DEL DOLORE
 SWISS ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN
Chair of the International Association for the Study of Pain (IASP)

© swissprofessionalmedia AG, Medical Tribune, Basel (2008)

Die Medical Tribune ist bestrebt, diese Informationen korrekt und dem aktuellen Wissensstand entsprechend wiederzugeben, doch kann keine Gewähr hinsichtlich inhaltlicher Richtigkeit, Genauigkeit, Aktualität und Vollständigkeit übernommen werden.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1 Definition des Schmerzbegriffs	6
1.2 Physiologie und Pathophysiologie des Schmerzes	6
1.3 Schmerzformen	8
1.4 Schmerzerfassung	11
2. Grundsätze der Schmerztherapie	14
2.1 Akute Schmerzen	15
2.2 Chronische Schmerzen	15
2.3 Ganzheitliche Betreuung	15
2.4 Mechanismusorientierter Ansatz der Schmerztherapie	16
2.4.1 Therapie von nozizeptiven Schmerzen	16
2.4.2 Therapie von neuropathischen Schmerzen	24
2.4.3 Therapie von somatoformen Schmerzen	27
2.4.4 Gemischte Schmerzformen	27
2.5 Problematik der Polypharmazie	28
2.6 Invasive Methoden zur Schmerzlinderung	28
2.7 Nicht-medikamentöse Therapien	29
3. Fibromyalgie	30
3.1 Pathophysiologie	30
3.2 Symptomatik	30
3.3 Diagnose	30
3.4 Persönlichkeitsstruktur	31
3.5 Therapie	32
4. Kopfschmerzen	33
4.1 Primäre Kopfschmerzen	33
4.2 Sekundäre (symptomatische) Kopfschmerzen	36
4.3 Medikamenten-Überkonsum Kopfschmerz	37
5. Schmerztherapie bei Tumorpatienten	38
5.1 Mechanismusorientierter Ansatz der Tumorschmerztherapie	38
5.2 Schmerzerfassung	38
5.3 Basistherapie von Tumorschmerzen	39
5.4 Toleranzentwicklung	39
5.5 Behandlung der Durchbruchschmerzen	40
5.6 Applikationsformen	41
5.7 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	41
5.8 Interventionen zur Palliation	42
6. Rolle des Hausarztes	43
7. Kontaktstellen	44
7.1 Schweizerische Gesellschaft zum Studium des Schmerzes	44
7.2 Schweizerische Kopfwehgesellschaft	44
7.3 Rheumaliga Schweiz	44
7.4 Vereinigung Schweizer Schmerzpatienten	44
7.5 Internetadressen	45
Referenzen	46

1. Einleitung

„Alles, was von den Menschen getan und gedacht wird, gilt der Befriedigung gefühlter Bedürfnisse, sowie der Stillung von Schmerzen.“ (Albert Einstein)

Diese Worte von Albert Einstein verdeutlichen, in welchem Ausmass der Schmerz das menschliche Leben beeinflusst. Im Gegensatz zu den anderen Sinneswahrnehmungen wird Schmerz fast immer von negativen Empfindungen begleitet. Und dennoch wäre ein Leben ohne Schmerzempfindung kaum möglich. Sie warnt den Organismus vor Verletzung und Krankheit. Nicht selten wird Schmerz allerdings selbst zur Krankheit, z.B. wenn er chronisch wird. Chronische Schmerzen rauben dem Patienten Lebensqualität und führen häufig zu Leid, Angst, Hoffnungslosigkeit, Depression und sozialer Isolation. Die gute Nachricht ist, dass zahlreiche Therapien zur Verfügung stehen, um den Schmerz zu besiegen oder ausreichend zu reduzieren, damit der Betroffene einen Grossteil seiner Lebensqualität zurückgewinnt.

1.1 Definition des Schmerzbegriffs

„Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit einer echten oder potenziellen Gewebeschädigung einhergeht oder wie eine solche beschrieben wird.“ (Definition der International Association for the Study of Pain).

Diese Definition legt nahe, dass Schmerz nicht als losgelöste physische Empfindung verstanden werden kann, sondern immer von einer emotionalen Komponente mitgeprägt wird. Ausserdem berücksichtigt sie die Tatsache, dass nicht jede Aktivierung des Schmerzleitungssystems letztendlich in einer Schmerzempfindung resultiert, und dass umgekehrt Schmerzen auch unabhängig von einer Gewebsverletzung entstehen können.

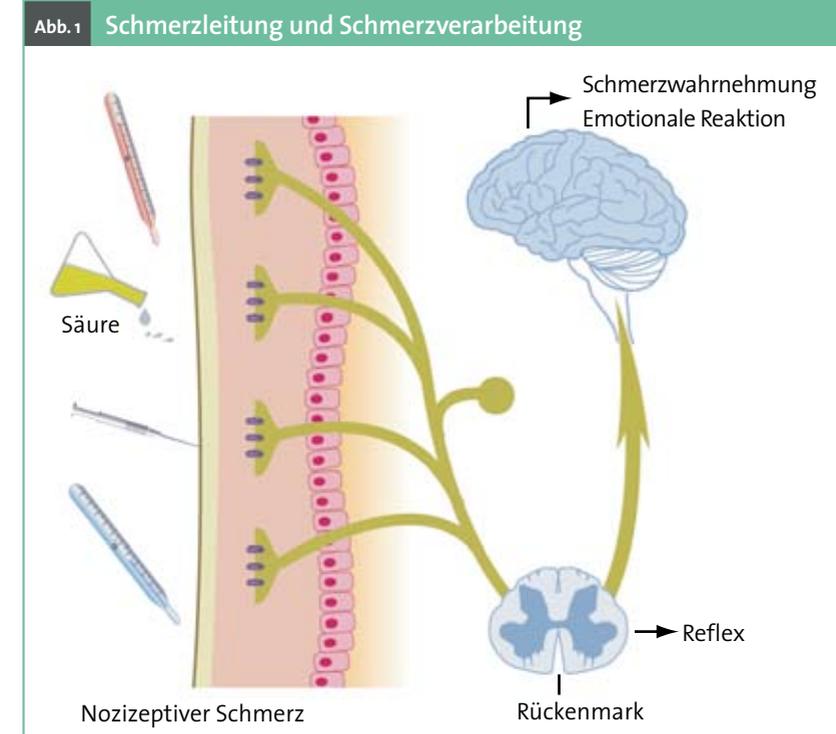
1.2 Physiologie und Pathophysiologie des Schmerzes

Das Verständnis der Physiologie und Pathophysiologie des Schmerzes ist wichtig, um die Symptome und Beschwerden von Schmerzpatienten zu verstehen und die darauf basierenden Therapieansätze nachvollziehen zu können.

Nozizeptives System – Schmerzempfindung

Akuter Schmerz erfüllt eine physiologische Funktion als Warn- und Schutzsystem, das auf Gewebsverletzung oder Krankheit reagiert. Die Schmerzreize werden durch spezialisierte Nervenzellen, die sogenannten Nozizeptoren, in Haut und Eingeweiden aufgenommen. Durch mechanische, thermische oder chemische Reize werden algetische Substanzen wie Bradykinin, Histamin oder Prostaglandin E₂ freigesetzt, die aktivierend auf die Nozizeptoren

wirken. Es resultiert ein Aktionspotenzial, das von der Peripherie an das Hinterhorn des Rückenmarks geleitet wird (1, 2). Die Afferenzen werden mit Hilfe von Transmittern wie Substanz P und Glutamat umgeschaltet und über den Vorderseitenstrang (Tractus spinothalamicus) zum Thalamus und zum somatosensorischen Kortex weitergeleitet, wo Intensität und Lokalisation des Schmerzes bewusst wahrgenommen werden. Durch eine Vielzahl von Verschaltungen auf dem Weg von der Peripherie zur Grosshirnrinde – z.B. mit dem limbischen System und dem Hypothalamus – entstehen letztendlich die verschiedenen Elemente, die mit Schmerzempfindung verknüpft sind: die sensorische (Wahrnehmung von Lokalisation und Intensität), die affektive (Leiden), die motorische (Schutzreflexe, Muskeltonus, Mimik) und die vegetative (Blutdruckveränderung, Tachykardie, Pupillenerweiterung, Schweissausbruch, Übelkeit) Komponente (Abb. 1).



Antinozizeptives System – Schmerzhemmung

Das körpereigene, absteigende schmerzhemmende System inhibiert die Umschaltung der aufsteigenden Bahnen in Rückenmark und Thalamus durch deszendierende Bahnen aus Kortex, zentralem Höhlengrau und Nuclei raphi. Die beteiligten Neurotransmitter sind Noradrenalin, Serotonin und Endorphine (körpereigene Opiode).

Periphere Sensibilisierung

Im gesunden Gewebe gibt es zahlreiche Nozizeptoren, deren Schwelle für noxische Reize so hoch liegt, dass sie nicht erregbar sind („schlafende“ Nozizeptoren) (1). Bei pathologischer Veränderung des Gewebes, beispielsweise bei Entzündung, erniedrigt sich die Reizschwelle der „schlafenden“ Nozizeptoren, so dass alle Nozizeptoren sensibilisiert werden. Das führt zu einer Schmerzüberempfindlichkeit, sowohl in Ruhe (z.B. Ruheschmerz arthritischer Gelenke) als auch in Bewegung.

Zentrale Sensibilisierung

Durch einen andauernden Schmerzreiz kommt es zu Veränderungen der nozizeptiven Neuronen (sog. Wide Dynamic Range Neurone, WDR) im Rückenmark. Diese Neuroplastizität äußert sich in einer gesteigerten Aktivität der Neuronen, was zur Schmerzüberempfindlichkeit führt.

Die für diese Übererregbarkeit verantwortlichen Neurotransmitter sind die Substanz P, Prostaglandine und das CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide). Auch der NMDA-Rezeptor (N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor) für Glutamat spielt dabei eine zentrale Rolle (2).

Diese Erregbarkeitssteigerung ist bereits ein erster Schritt in Richtung Chronifizierung, die aber normalerweise durch körpereigene Gegenregulation wie eine vermehrte Freisetzung von GABA (Gamma-Amino-Buttersäure) verhindert wird.

Chronifizierung

Normalerweise besteht die periphere und zentrale Sensibilisierung nur so lange, wie der Gewebeschaden persistiert bzw. der Eingang nozizeptiver Entladungen in das Rückenmark anhält. Nach intensiven oder wiederholten Schmerzreizen können die Nozizeptoren aber dauerhaft aktiviert bleiben und die neuroplastischen Veränderungen im Rückenmark zu spontanen Entladungen führen, unabhängig von hereinkommenden Impulsen aus der Peripherie (1,3). Im Laufe der Zeit „verselbständigt“ sich der Schmerz (Schmerzgedächtnis): Der Ort, die Intensität und die Verteilung der Schmerzempfindung ändert sich unabhängig vom ursprünglichen Schmerz selbst dann, wenn der ursprüngliche Schmerzauslöser beseitigt ist.

1.3 Schmerzformen

Der Schmerz kann aufgrund seines Verlaufs in akute und chronische Schmerzen eingeteilt werden. Unter Berücksichtigung seiner Entstehung wird hingegen zwischen nozizeptivem, neuropathischem sowie psychogenem Schmerz unterschieden.

Akuter Schmerz

Akuter Schmerz dauert eine relativ determinierte Zeit und repräsentiert die zugrunde liegende Pathologie. Er verschwindet nach erfolgreicher Behandlung der Ursache.

Chronischer Schmerz

Chronische Schmerzen treten entweder permanent (z.B. Krebs Schmerzen) oder periodisch wiederkehrend (z.B. Migräne) auf. Eine Definition mit Hilfe von chronologischen Markern wie eine Dauer von über drei oder sechs Monaten sind arbiträr und wenig hilfreich. Besser funktioniert eine Definition über seinen Charakter: Chronischer Schmerz dauert länger als die zu erwartende Heilperiode einer Erkrankung.

Aufgrund der Ursache muss zwischen zwei Formen unterschieden werden:

- **Schmerzen aufgrund einer anhaltenden Schädigung des Gewebes**

Dieser Schmerz ist erklärbar und hat eine biologische Warnfunktion. Dennoch ist er nicht immer kausal therapierbar.

▶ z.B. Arthrose, Tumor.

- **Schmerzen, die durch neuronale Prozesse chronifizieren**

Der Schmerz hat mit einem somatischen Ereignis begonnen, aber nun besteht keine kausale Beziehung mehr zwischen der Gewebeschädigung und dem Auftreten der Schmerzen. Diese Schmerzen haben ihren biologischen Sinn als Warnfunktion verloren und stellen ein eigenständiges Krankheitsbild dar. Sowohl nozizeptive als auch neuropathische Schmerzen können chronifizieren (s.u.).

▶ z.B. Rückenschmerzen, Kopfschmerzen, Amputationsschmerzen, Neuralgien

Nozizeptiver Schmerz

Nozizeptiver Schmerz entsteht durch Aktivierung der Nozizeptoren im Rahmen einer Gewebeschädigung. Der akute, *physiologische* nozizeptive Schmerz hat eine wichtige Schutzfunktion, denn er löst reflektorische Reaktionen aus, die den Organismus vor weiterer Schädigung schützen. Demgegenüber wird der *pathologische* nozizeptive Schmerz abgegrenzt, wie er z.B. im Rahmen einer Entzündung auftritt.(2) Dieser Schmerz dauert länger an und muss gegebenenfalls mit Analgetika behandelt werden.

▶ z.B. Verletzung, Insektenstich, Sonnenbrand, Trauma, postoperativer Schmerz

Charakteristika von nozizeptiven Schmerzen (Tab. 1, Seite 10):

- drückend, bohrend, reissend
- Schmerzausdehnung entspricht der Ausdehnung der Schädigung
- verstärkt durch Belastung
- durch Manipulation auslösbar
- Verbesserung bei Behandlung der auslösenden Störung

Neuropathischer Schmerz

Neuropathischer Schmerz entsteht durch eine Schädigung der peripheren oder zentralen Nerven des Schmerzleitungssystems, welches dadurch selbst zum Schmerz generierenden System wird. Die Gefahr einer Chronifizierung ist relativ gross.

Neuropathischer Schmerz kann mit Hyperalgesie (Übersteigertes Schmerzempfinden auf einen schmerzhaften Reiz) und Allodynie (Schmerzempfinden auf einen normalerweise nicht schmerzhaften Reiz) verbunden sein.

► z.B. diabetische Neuropathie, Herpes Zoster-Neuralgie, Deafferenzierungsschmerz nach Nervendurchtrennung, Paraplegie, Phantomschmerz (Extremitäten, Brust, Zahn), Plexusentzündung nach Bestrahlung, Postthoraktomie-Schmerz-Syndrom.

Charakteristika von neuropathischen Schmerzen (Tab. 1):

- stechend, brennend, einschliessend oder elektrisierend
- Sensibilitätsverluste oder Missempfindungen
- Hyperalgesie oder Allodynie
- Schmerzausdehnung entspricht nicht der Ausdehnung der Schädigung
- Diskrepanz zwischen dem Ausmass der Schädigung und dem Ausmass der Schmerzempfindung

Tab. 1 Unterscheidungskriterien zwischen nozizeptivem und neuropathischem Schmerz			
Schmerztyp	Schmerzursache	Schmerzcharakter	Besonderheit
Nozizeptiver Schmerz	somatisch in Knochen, Weichteilen	dumpf, drückend stechend gut lokalisierbar	Dauerschmerz, oft mit bewegungsabhängigem Durchbruchschmerz
	viszeral	dumpf, krampfartig oft kolikartig schlecht lokalisierbar	vegetative Begleitsymptome (Dermatome, Head-Zonen)
Neuropathischer Schmerz	Schädigung/ Irritation des Nervensystems	Neuralgieform: einschliessend elektrisierend Deafferenzierung: brennend, kribbelnd Dauerschmerz	meist mit neurologischen Störungen einhergehend: z.B. Anästhesie, Parästhesie, Dysästhesie, Allodynie

- Persistieren auch nach Behandlung des auslösenden Problems
- schwierig behandelbar

Neuropathischer Schmerz ist oft Teil eines Schmerzsyndroms und tritt seltener isoliert auf. Ganz allgemein finden sich in der Praxis sehr häufig Mischformen aus nozizeptiven und neuropathischen Schmerzen (z.B. Rückenschmerzen, Tumorschmerzen).

Somatoformer Schmerz

Somatoforme Schmerzen sind Schmerzen ohne ausreichende somatische Ursache. Sie werden auch als unspezifische oder funktionelle Schmerzen bezeichnet, weil keine klare Ursache vorliegt, die das Ausmass von Schmerz und Behinderung erklären könnte. Dennoch sind Patienten mit somatoformen Schmerzen keine Simulanten, ihre Schmerzempfindung ist real. Mangels anderer Bewältigungsstrategien reagieren Betroffene als Antwort auf belastende, oft unbewusste psychische Konflikte mit Schmerz oder anderen funktionellen Symptomen.

Somatoforme Schmerzen können durchaus körperliche Folgen nach sich ziehen. Insbesondere Schmerzen im Bewegungsapparat führen schnell zu Schonhaltungen, die dann wiederum Verspannungen oder eine Verkümmern der Muskulatur (Konditionsverlust) zur Folge haben.

Die Kombination von Schmerz mit ungünstigen psychischen oder sozialen Faktoren kann zu einer Schmerzverstärkung führen und den Chronifizierungsprozess fördern.

1.4 Schmerzerfassung

Schmerz ist eine subjektive Wahrnehmung. Ein identischer Schmerzreiz wird von verschiedenen Menschen sehr unterschiedlich empfunden. Neben einer unterschiedlichen Aktivität des Schmerz-hemmenden Systems ist dafür die individuelle emotionale Schmerzverarbeitung verantwortlich. Deshalb gilt: Der Patient hat immer Recht. Die von ihm beklagten Schmerzen sind echt, selbst dann, wenn keine körperliche Ursache identifiziert werden kann.

Anamnese

Eine umfassende Anamnese gibt wertvolle Hinweise über den Schmerzmechanismus und dient zur Diagnosestellung (4). Es müssen folgende Bereiche berücksichtigt werden:

- Schmerzanamnese (siehe S. 13)
- Detaillierte persönliche Anamnese
- Krankheiten, Operationen, etc.
- Systemanamnese
- Alle Organsysteme abfragen!
- Medikamentenanamnese

- Aktuelle Medikation, Umstellungen in der Vergangenheit, Allergien auf bestimmte Arzneistoffe
- Familienanamnese
- Sozialanamnese
 - Familiäre Situation, Kinder, Ausbildung, Arbeit und andere unterstützende Netzwerke, finanzielle Situation, Lebensstil und Wohnsituation

Schmerzanamnese

Die Schmerzanamnese muss folgende Fragen abdecken:

- Wann und wie begann der Schmerz?
- Lokalisation – Ausstrahlung?
- Schmerzcharakter?
- Intensität?
- Verschlimmernde / verbessernde Faktoren?
- Begleitsymptome?
- Frühere / aktuelle Schmerztherapie?
- Auswirkungen auf die täglichen Aktivitäten?
- Psychosoziale Aspekte (Angst, Depression, etc.)?

Fragebogen

Ein gutes Hilfsmittel für die initiale Schmerzanamnese sind Fragebögen wie derjenige der Schweizerischen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (www.dolor.ch). Der Fragebogen wird gemeinsam mit dem Patienten ausgefüllt. Spezialisten arbeiten mit komplexen Fragebögen, die je nach Richtung des Schmerzsyndroms zusätzliche Bereiche abfragen (z. B. Angaben zur Persönlichkeit oder Hinweise für Depressionen bei psychogenen Schmerzen).

Selbstbeurteilungsskala

Falls die Schmerzsymptome die erwartete Heilungszeit übersteigen, sollte an die Gefahr einer Chronifizierung gedacht und der zeitliche Verlauf der Schmerzen dokumentiert werden (Schmerzsкала, Schmerztagebuch) (4). Die Schmerzintensität wird mit Hilfe von Selbstbeurteilungsskalen erfasst, welche die Intensität der Schmerzen widerspiegeln. Dazu gehört die visuelle Analogskala (VAS) (5). Ein Beispiel dafür ist der Dolometer® VAS: Der Patient stellt seinen Schmerzgrad auf der Vorderseite mit Hilfe eines Schiebers entlang einer Linie ein. Auf der Rückseite wird der Schieberposition ein numerischer Wert zugeordnet, der die Schmerzintensität quantifiziert (Abb. 2). Diese Werte werden auch nach der ersten Erfassung regelmässig festgehalten, um den Therapieerfolg zu überwachen. Für die Verlaufskontrolle bei chronischen Schmerzen ist diese Schmerzerfassung unerlässlich, sie kann aber auch bei akuten Schmerzen eingesetzt werden.

Tab. 2 Neonatal Infant Pain Scale (NIPS)

Gesichtsausdruck:	Entspannt:	0	Punkte
	Macht Grimassen:	1	Punkte
Weinen:	Weint nicht:	0	Punkte
	Weinerlich, wimmert:	1	Punkte
	Weint stark:	2	Punkte
Atmung:	Entspannt:	0	Punkte
	Verändert:	1	Punkte
Haltung der Arme:	Entspannt:	0	Punkte
	Angezogen, verkrampft:	1	Punkte
Haltung der Beine:	Entspannt:	0	Punkte
	Angezogen, verkrampft:	1	Punkte
Gemütszustand:	Schläft friedlich:	0	Punkte
	Unruhig, leidend:	1	Punkte
Total:		0-7	Punkte

Abb. 2 Visuelle Analog Skala zur Erfassung der Schmerzen

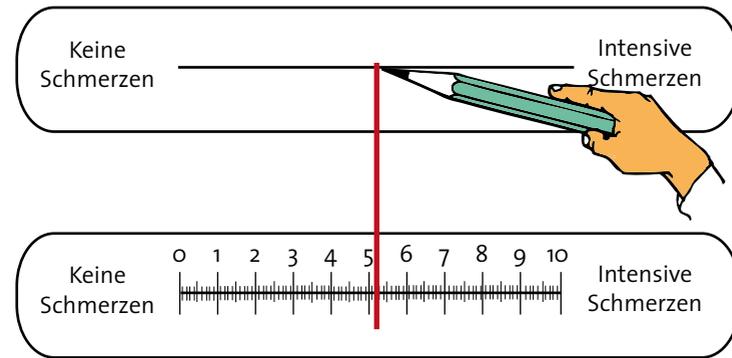
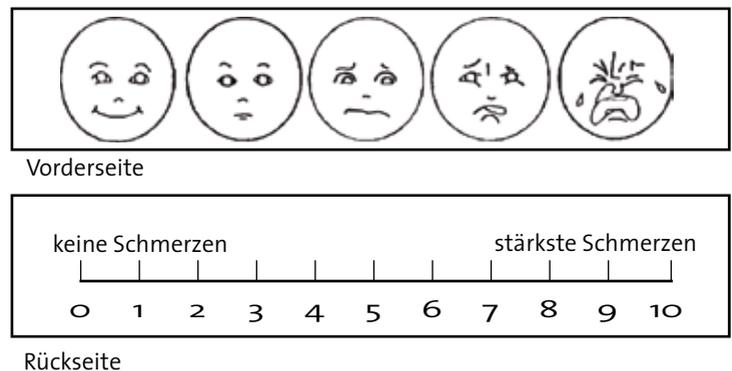


Abb. 3 Subjektive Schmerzskala ab 3,5 – 6 Jahren



Tab. 3 Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale (CHEOPS)

Weinen:	Weint nicht:	0	Punkte
	Weinerlich, jammert:	1	Punkte
	Schreit:	2	Punkte
Gesichtsausdruck:	Lächelt:	0	Punkte
	Gefasst, gelassen:	1	Punkte
	Grimassiert:	2	Punkte
Verbal:	Positive Äusserungen:	0	Punkte
	Keine/andere Beschwerden:	1	Punkte
	Klagt über Schmerzen	2	Punkte
Rumpfhaltung:	Neutral:	0	Punkte
	Gespannt, sitzt auf:	1	Punkte
	Angebunden:	2	Punkte
Gemütszustand:	Neutral:	0	Punkte
	Angezogen, schlägt aus:	1	Punkte
	Angebunden:	2	Punkte
Total:		0-7	Punkte

Für die Schmerzbeurteilung bei Kindern gibt es den NIPS für Säuglinge und Kinder bis 2,5 Jahre (Tab. 2), den CHEOPS für Kinder von 2,5 bis 7 Jahren (Tab. 3) oder die „Fünf Gesichter-Skala“ ab 4 Jahren (Abb. 3, Seite 13). Die VAS sollte frühestens bei Kindern ab 7 Jahren eingesetzt werden.

Schmerztagebuch

Ein Hilfsmittel für die kontinuierliche Schmerzerfassung und Therapiekontrolle ist das Führen eines Schmerztagebuches, welches Schmerzintensität (immer im Zusammenhang mit der entsprechenden Aktivität), Basis-Medikation, Reserve-Medikation, allgemeine Symptome und Nebenwirkungen erfasst (4). Es sollte ausgefüllt werden nach erwartetem Wirkeintritt der Basismedikation und vor einer allfälligen Einnahme der Reservemedikation. Gute Beispiele sind das Schmerztagebuch der Schweizerischen Krebsliga (www.swisscancer.ch) oder der Schmerzspiegel bzw. die Schmerzkontrolle der Vereinigung Schweizer Schmerzpatienten (www.schmerzpatienten.ch).

2. Grundsätze der Schmerztherapie

Wenn immer möglich, sollte der Schmerz kausal therapiert werden. Zur Identifizierung der Schmerzursache muss eine detaillierte Anamnese und intensive Diagnostik (neurologisch, rheumatologisch, chirurgisch und internistisch) durchgeführt werden. Wenn keine somatische Ursache ausgemacht werden kann – weder aktuell noch ursprünglich – ist an psychogene Schmerzen zu denken und ein Psychiater/Psychosomatiker heranzuziehen.

2.1 Akute Schmerzen

Bei akuten Schmerzen ist das Ziel die absolute Schmerzfreiheit, um eine Chronifizierung der Schmerzen zu vermeiden. Entgegen früherer Annahmen, dass eine analgetische Behandlung die Diagnostik verschleiert, besteht kein Grund, dem Patienten vor der Überweisung an den Spezialisten oder ins Spital potente Analgetika vorzuenthalten.

2.2 Chronische Schmerzen

Die Behandlung von chronischen Schmerzen stellt eine grosse Herausforderung dar. Patienten muss mit viel Einfühlungsvermögen und Geduld begegnet werden. Ausschlaggebend für den Therapieerfolg ist, dass der richtige Zeitpunkt für eine Überweisung an den Spezialisten nicht verpasst wird. Je länger der Zustand besteht, desto schwieriger wird die Therapie und desto geringer sind die Erfolgsaussichten. Sobald keine erkennbaren Ursachen für die Schmerzen mehr bestehen oder der Patient auf die Schmerztherapie nicht anspricht, muss an ein komplexes Schmerzsyndrom gedacht werden. Bei Verdacht auf eine chronische Schmerzstörung oder eine beginnende chronische Schmerzstörung sollte der Patient an ein Schmerzzentrum überwiesen werden, wo eine multidisziplinäre Betrachtung durch Neurologen, Rheumatologen, Orthopäden, Anästhesisten, Psychologen oder Psychiater (Psychosomatiker) usw. gegeben ist. Bei der Therapie von chronischen Schmerzen müssen der Arzt und der Patient gemeinsam ein realistisches Therapieziel vereinbaren. Bei chronischen Schmerzen bedeutet das selten Schmerzfreiheit. Hier wird eine maximale körperliche und soziale Aktivität bei akzeptabler Schmerzintensität sowie eine ungestörte Nachtruhe angestrebt: Der Schmerzpatient soll trotz der verbleibenden Schmerzen Lebensfreude empfinden können.

2.3 Ganzheitliche Betreuung

Zur Behandlung von Schmerzen stehen gute medikamentöse Therapien zur Verfügung. Zusammen mit ergänzenden Massnahmen können so rund 80% der Schmerzen ausreichend behandelt werden. Um eine maximale Schmerzreduktion zu erreichen, müssen die zur Verfügung stehenden Optionen multidisziplinär voll ausgeschöpft und häufig verschiedene Therapieansätze nacheinander ausprobiert werden. In der Pharmakotherapie kann das heissen, dass vielleicht die Dosis erhöht, auf einen anderen Arzneistoff gewechselt oder eine neue Kombination versucht werden muss, wenn ein Arzneistoff nicht wirkt („trial and error“). Chronische Schmerzpatienten müssen immer ganzheitlich betreut werden unter Berücksichtigung ihrer Persönlichkeit und ihres Umfeldes. Auch Psychotherapie und nicht medikamentöse Therapien sind ein Bestandteil davon.

Zusammenfassend heisst das:

- Somatische Ursache suchen und therapieren
- Akute Schmerzen ausreichend behandeln
- Bei chronischen Schmerzen rechtzeitig überweisen
- Interdisziplinär arbeiten

2.4 Mechanismusorientierter Ansatz der Schmerztherapie

Wenn durch eine umfassende Diagnostik eine somatische Schmerzursache identifiziert worden ist, kann der Schmerz aufgrund seines Mechanismus in nozizeptive und neuropathische Schmerzen eingeteilt werden, was eine gezielte pharmakologische Intervention erlaubt.

2.4.1 Therapie von nozizeptiven Schmerzen

Wenn der Schmerz kausal behandelbar ist, wird die Grundkrankheit entsprechend therapiert. Das ist nicht immer möglich, z. B. bei Krebs. Auch unabhängig von der Möglichkeit einer kausalen Behandlung, müssen akute nozizeptive Schmerzen effektiv und konsequent behandelt werden, um eine Chronifizierung zu vermeiden.

Sowohl akute nozizeptive Schmerzen wie auch chronische Schmerzen mit vorwiegend nozizeptiven Impulsen werden nach den Prinzipien des WHO-Stufenschemas therapiert, welches also nicht nur für karzinombedingte Schmerzen gilt.

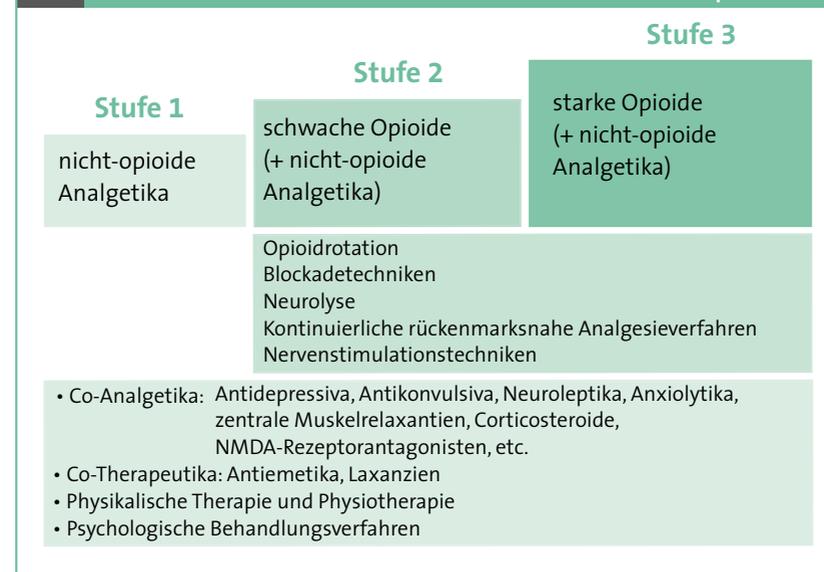
WHO-Stufenschema

Das WHO Stufenschema ist in Abbildung 4 dargestellt (Seite 17).

Bei der praktischen Umsetzung des WHO-Stufenschemas der Schmerztherapie muss Folgendes beachtet werden:

- Dosierung und Behandlungsmethode so einfach wie möglich wählen.
- Basistherapie: Einnahme nach fixem Therapieplan Tag und Nacht gemäss der Wirkdauer (Halbwertszeit) des Arzneistoffes, nicht erst bei Auftreten der Schmerzen. Retardformen können das Behandlungsschema vereinfachen.
- Schwache bis mässige Schmerzen: Oft genügen Stufe 1 – Analgetika.
- Ungenügende Schmerzkontrolle: Auf einen anderen Wirkstoff innerhalb derselben Stufe wechseln, bevor zur nächsthöheren Stufe geschritten wird (z. B. Paracetamol → NSAR).
- Ungenügende Schmerzkontrolle: Zusätzlich ein schwaches Opioid der Stufe 2.
- Kombination von Stufe 1 und Stufe 2 ist oft nützlich, Stufe 2 kann aber auch als Monotherapie verwendet werden.
- Ungenügende Schmerzkontrolle: Dosissteigerung oder ein stark wirksames Opioid der Stufe 3.

Abb. 4 Das erweiterte WHO-Stufenschema zur Schmerztherapie



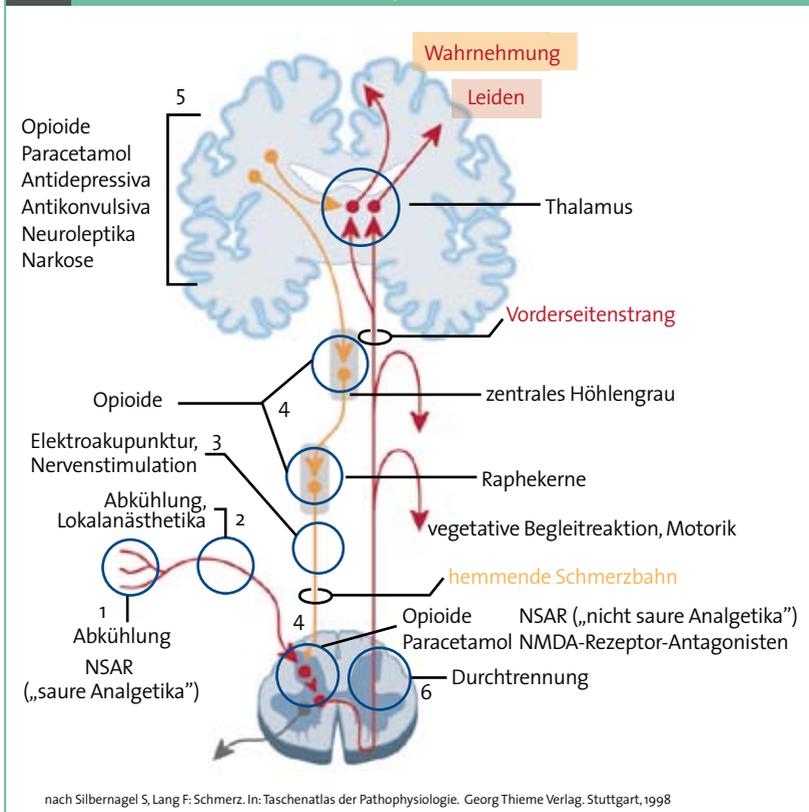
- Kombination von Stufe 1 und 3 ist oft nützlich, Stufe 3 kann aber auch als Monotherapie verwendet werden.
- Stufe 2 und 3 sollten nicht kombiniert werden!
- Zusätzlich Reservemedikation mit raschem Wirkeintritt verschreiben: Vertreter der nächsthöheren Stufe oder schnellwirksames Medikament der gleichen Stufe (z. B. Basistherapie: retardiertes Morphin, Reserve: Morphin-Tropfen).
- Unerwünschte Wirkungen (Obstipation, Übelkeit/Erbrechen, Sedierung, Verwirrtheit, Pruritus, trockener Mund, Myoklonien) behandeln.
- Bei akuten Schmerzen (z. B. postoperativ) kann die Leiter auch umgedreht werden und initial mit Opioiden therapiert werden, bis die Akutphase abgeklungen ist.

Abbildung 5 (S. 18) zeigt eine Übersicht der Wirkorte der Schmerztherapie.

Paracetamol

Paracetamol hat ein gutes Nutzen-Risiko-Profil, entfaltet aber keine periphere Entzündungshemmung. Bei Schmerzen mit entzündlichen Komponenten scheinen daher NSAR besser zu sein. Wichtig ist, die Hepatotoxizität von Paracetamol im Auge zu behalten. Bei Alkohol-Abhängigen oder bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kann sie schon bei therapeutischer Dosierung auftreten.

Abb. 5 Wirkorte der Schmerztherapie



Metamizol

Metamizol ist das Nicht-Opioid-Analgetikum mit der stärksten analgetischen Wirkung. Es wirkt aber nur schwach antiphlogistisch. Als einziges Nicht-Opioid-Analgetikum wirkt Metamizol darüber hinaus spasmolytisch, so dass es speziell zur Schmerztherapie bei Koliken der Gallen- und Harnwege eingesetzt werden kann. Eine zwar seltene, aber schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkung von Metamizol ist die Agranulozytose.

NSAR

NSAR zeigen neben der Analgesie eine gute antiphlogistische Wirkung. NSAR haben ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale, renale und kardiovaskuläre UAWs und zwar in Abhängigkeit von der Intensität und der Dauer der Hemmung der Cyclooxygenase. Falls eine Dauertherapie notwendig ist, muss das Risiko für diese UAWs gegen den Nutzen abgewogen werden. Bei Risikopatienten für Magen-Darm-Ulzerationen ist eine Gastroprotektion angezeigt.

COX-2-Hemmer (Coxibe)

Wie die NSAR wirken die Coxibe zusätzlich entzündungshemmend, wobei Coxibe selektiv die hauptsächlich in entzündetem Gewebe aktive Cyclooxygenase-2 hemmen. Dadurch sind im Unterschied zu den NSAR gastrointestinale Komplikationen wie Ulzerationen und Blutungen deutlich seltener. Einige selektive Cyclooxygenase-2-Hemmer wurden mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko in Verbindung gebracht und z.B. Rofecoxib deshalb 2004 vom Markt genommen. Trotz eines geringeren kardiovaskulären Risikos für Celecoxib, den derzeit einzigen in der Schweiz zugelassenen selektiven COX-2-Hemmer, gelten Herzinsuffizienz (NYHA II-IV), koronare Herzkrankheit oder zerebrovaskuläre Erkrankung als Kontraindikationen. Aufgrund der besseren gastrointestinalen Verträglichkeit im Vergleich zu den NSAR eignet sich das Coxib insbesondere zur Behandlung von chronischen Schmerzzuständen mit entzündlich-rheumatischer Genese. Bei Patienten mit einer Ulzeration in der Anamnese oder einem erhöhten Risiko für gastrointestinale UAWs ist eine begleitende Gastroprotektion angezeigt. In Tabelle 4 (Seite 20) sind die Risikofaktoren für gastrointestinale UAWs und die entsprechenden Konsequenzen für die Wahl des NSAR/Coxibs und der Gastroprotektion gelistet.

Opiode

Im Gegensatz zu den NSAR entfalten die Opiode ihre analgetische Wirkung im ZNS, wo sie an Opioidrezeptoren (μ -, κ - und δ -Rezeptoren) binden, die sich hauptsächlich im Rückenmark und Hirnstamm befinden. In Zukunft könnte ein weiterer, neu entdeckter Opioid-Rezeptor in der Schmerzbehandlung von Bedeutung sein. Der ORL 1-Rezeptor (Opioid Receptor Like 1-Rezeptor, Nociceptin-Rezeptor) ist mit den μ -, κ - und δ -Rezeptoren strukturell nah verwandt, obwohl keines der Opioid-Analgetika an den ORL-1 Rezeptor zu binden scheint. Sein endogener Ligand ist das Nociceptin, welches in der Schmerzwahrnehmung eine Rolle spielt. Der ORL 1-Rezeptor und sein Ligand stellen möglicherweise die Basis für neue Erkenntnisse und Arzneistoffe dar.

Opiode sind aus der Schmerztherapie nicht wegzudenken. Sie zeichnen sich aus durch ihre Wirksamkeit und die fehlende Organtoxizität bei Langzeittherapie. Dennoch werden sie oft zu zurückhaltend eingesetzt. Sowohl Patienten wie Ärzte fürchten die UAWs und eine Suchtentwicklung. Es muss jedoch zwischen der vorhersehbaren physischen Abhängigkeit (Toleranzentwicklung) und einer durch Arzneimittelmisbrauch entstandenen psychischen Abhängigkeit oder Sucht unterschieden werden, welche bei korrekter Anwendung der Opioid-Analgetika sehr selten entsteht. Die in der Schmerztherapie eingesetzten Opiode binden stärker an schmerzlindernde als an Euphorie auslösende Rezeptoren. Entscheidend ist aber auch die Art der Verabreichung. Nur ein schnelles Anfluten im Gehirn mit Spitzenkonzentrationen kann Euphorie und damit psychische Abhängigkeit erzeugen.

Tab. 4 Risikoeinschätzung und Therapie	
Risikoeinschätzung	Therapiewahl
Moderates Risiko 1 – 2 Risikofaktoren	NSAR oder Selektive COX-2-Hemmer
Hohes Risiko ≥3 Risikofaktoren oder Kombination mit ASS, andere NSAR, Steroiden oder Antikoagulantien	NSAR + PPI oder Misoprostol COX-2-Hemmer + PPI oder Misoprostol
Sehr hohes Risiko Ulkusanamnese	NSAR plus PPI oder Misoprostol COX-2-Hemmer + PPI oder Misoprostol
Risikofaktoren: Alter >60 Jahre Kombination mit Steroiden, SSRI, Antikoagulantien, Acetylsalicylsäure, verschiedenen NSAR Infektion mit H. pylori Alkoholkonsum, Zigarettenkonsum	

Durch den Einsatz von Retardformulierungen und Verabreichungen nach einem fixen Zeitplan werden grössere Wirkspiegel-Fluktuationen verhindert und konstante Blutspiegel im therapeutischen Bereich erzielt. Das Verlangen nach Dosiserhöhung ist daher in der Regel nicht Ausdruck eines Suchtverhaltens, sondern Zeichen einer Zustandsverschlechterung. Physische Entzugerscheinungen sind allerdings möglich, weshalb die Opioid-Therapie immer schrittweise reduziert werden sollte.

Aufgrund ihrer unterschiedlichen Bindungsaffinität zu den verschiedenen Opioid-Rezeptoren unterscheiden sich die Opioid-Analgetika etwas bezüglich ihres Wirkspektrums und Nebenwirkungsprofils. Ausserdem sind für die Opioid-Rezeptoren verschiedene Genotypen bekannt, sodass das Ansprechen und die Sensibilität für unerwünschte Wirkungen individuell sehr unterschiedlich sein kann und allenfalls verschiedene Wirkstoffe ausprobiert werden müssen.

Die Einteilung erfolgt in schwach und stark wirksame Opioide.

- Schwach wirksam:
Dihydrocodein, Codein, Tilidin, Tramadol
- Stark wirksam:
Buprenorphin, Fentanyl, Hydromorphon, Methadon, Morphin,
Nicomorpin, Oxycodon

Praktische Aspekte der Opioid-Therapie

Beim Einsatz von Opioiden muss zwischen „gutartigen“ und „böartigen“ Schmerzen unterschieden werden. Bei „gutartigen“ Schmerzen – d.h. wenn die Ursache somatogen und nicht progredient ist – sollen Opioide zurückhaltender eingesetzt werden als bei „böartigen“ Schmerzen (z. B. tumorbedingte Schmerzen) (Tabelle 5).

Tab. 5 Einsatz von Opioiden bei tumor- und nicht tumorbedingten Schmerzen

Einsatz von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen	tumorbedingten Schmerzen
<ul style="list-style-type: none"> • spät • limitierte Dosis • Durchbruchschmerzen selten 	<ul style="list-style-type: none"> • früh • keine Dosislimitierung • immer Bedarfsmedikation für Durchbruchschmerzen
<ul style="list-style-type: none"> • nie parenteral • Verbesserung der Mobilität und Aktivität • sorgfältige Kontrolle 	<ul style="list-style-type: none"> • jede Formulierung • Schmerzreduktion • ...

Im Folgenden sind ein paar Grundsätze der Opioid-Therapie erläutert. Allerdings können hier nicht alle Aspekte im Detail behandelt werden. Für weiterführende Informationen sei auf die Fachliteratur und Schmerzspezialisten verwiesen. Ebenfalls empfehlenswert ist die kostenlose Broschüre für Fachpersonen „Gemeinsam gegen Schmerzen“ von der Krebsliga Schweiz (www.swisscancer.ch) mit vielen praktischen und illustrativen Informationen.

Dosisfindung

Die notwendige (Tages-) Dosis wird durch Auftitration von kurzwirksamen Opioiden ermittelt (nicht retardierte Präparate), wobei die Dosis schrittweise um einen Faktor 1,3 bis 1,5 erhöht wird. Ziel ist eine adäquate Schmerzkontrolle innerhalb von zwei bis drei Tagen. Anschliessend wird so rasch wie möglich auf ein langwirksames Opioid umgestellt (Prävention Toleranz- und Suchtentstehung). Die entsprechende Dosierung für die langwirksamen Opioide wird mit Hilfe von Äquivalenztabelle eruiert (Tabelle 6, Seite 22).

Reservemedikation

Als Reservemedikation dienen nicht retardierte, d. h. schnellwirksame Opioid-Präparate (z.B. Morphintropfen), die bei Bedarf zusätzlich zur Basismedikation eingenommen werden können. Die Dosierung einer Einzeldosis der Reservemedikation beträgt ca. 1/6 – 1/10 der Gesamttagesdosis (Beispiel:

Tab. 6 Umrechnungstabelle für Therapieumstellungen						
s.c. Morphin		Morphin oral	Oxycodon oral	Hydromorphon oral	Fentanyl TTS	Buprenorphin TTS
4h Dosis in mg	24h Dosis in mg	24h Dosis in mg	24h Dosis in mg	24h Dosis in mg	Pflastergrösse µg	Pflastergrösse µg
2,5	15	30	20		12	
5	30	60	30	8	25	35
7,5	45	90	40	12	25	52,5
10	60	120	60	16	50	70
15	90	180	90	24	50	140
20	120	240	120	32	75	140
25	150	300	150	40	75	
30	180	360	180	48	100	
35	210	420	210	56	125	
40	240	480	240	64	125	
45	270	540	270	72	150	
50	300	600	300	80	150	
55	330	660	330	88	175	
60	360	720	360	96	200	

Äquivalenzdosis – Morphin beim Wechsel des Applikationsweges
 oral > s.c. / i.v. 2 : 1
 s.c. / i.v. > epidural 6 : 1
 epidural > intrathekal 10 : 1

nach Kaiser, H: Tabellen zur Symptomkontrolle, Gütersloh 2007

100 mg MST Continus®/d als Basisedikation, 15 mg Morphintropfen als Reserve). Die Reservemedikation kann bei Bedarf stündlich eingenommen werden. Benötigt der Patient jedoch regelmässig mehrere Reservedosen täglich, sollte die Basisedikation erhöht werden.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die vielleicht störendsten UAWs einer Opioid-Therapie sind Obstipation und Übelkeit. Die Übelkeit vergeht nach ein bis zwei Wochen. Die Obstipation bleibt bestehen, ihr muss von Anfang an mit einem Laxans vorgebeugt werden.

Für detailliertere und substanzspezifische Angaben sei auf die Fachinformation verwiesen.

Opioid-Rotation

Wie bereits erwähnt, kann es aufgrund von genotypischen Unterschieden in den Morphin-Rezeptoren bezüglich der Wirksamkeit und Verträglichkeit grosse indi-

viduelle Unterschiede geben. Wenn ein bestimmtes Opioid trotz Dosiserhöhung nicht wirkt oder die Nebenwirkungen nicht ausreichend kontrolliert werden können, sollte ein anderes Opioid ausprobiert werden (Opiat-Rotation).

Beim Wechsel auf ein anderes Opioid gilt die 50 %-Regel: Die rechnerisch ermittelte äquianalgetische Tagesdosis wird um 30 bis 50 % reduziert und dann erneut gegen den Schmerz titriert. Es gilt zu bedenken, dass die Umrechnungsfaktoren nur Richtwerte darstellen, die im Einzelfall deutlich unter- oder überschritten werden können (Tabelle 7).

Tab. 7 Ungefähre Äquivalenzfaktoren verschiedener Opioid-Analgetika im Vergleich zu Morphin (enteral)

Wirkstoff	Umrechnungs-faktor	Beispiel Opioidrotation
Kodein	10	<p>Multiplikation mit dem Umrechnungsfaktor 6 - 10</p> <p>Tagesdosis Morphin 60 mg = Tagesdosis Tramadol 360-600 mg</p> <p>Division mit dem Umrechnungsfaktor 6 - 10</p>
Dihydrocodein	6	
Tramadol	6 - 10	
Morphin (Morphin-HCl)	1,0	
Methadon	0,1 - 1	
Oxycodon	0,5	
Hydromorphon	0,13	
Buprenorphin*	0,04	
Fentanyl*	0,01	

* gilt für i.v., für transdermale Verabreichung bitte Umrechnungstabellen und Empfehlungen der Hersteller beachten
 nach: Grundsätze der Schmerztherapie bei Krebs; Krebsliga Schweiz 2003

Fahrtüchtigkeit

Opioide verändern das Reaktionsvermögen. Für das Fahrvermögen des Patienten gilt folgende Voraussetzung:

- Seit einigen Tagen stabil auf ein Retardpräparat eingestellt (Titrationsphase abgeschlossen)
- Keine Reservemedikation eingenommen
- Keine sedierenden Co-Analgetika

Die häufigsten Fehler

Der häufigste Fehler ist die Unterdosierung aus Angst vor einer Suchtentwicklung. In der Schweiz erhält rund ein Drittel der Schmerzpatienten keine ausreichende Schmerztherapie. Bei korrekter Anwendung sind diese Befürchtungen jedoch unbegründet. Der zweithäufigste Fehler besteht darin, dass die schnellwirksamen Opiode nicht durch langwirksame Opioid-Präparate als Basisedikation ersetzt werden. Das hat zur Folge, dass die kurzwirksamen Opiode aufgrund von Toleranzentwicklungen immer höher dosiert werden müssen.

2.4.2 Therapie von neuropathischen Schmerzen

Auch für die neuropathischen Schmerzen gilt, dass die somatische Ursache diagnostiziert und entsprechend therapiert werden sollte (z. B. Kontrolle des Blutzuckers bei diabetischer Neuropathie). Beim mechanismusorientierten Therapieansatz steht nicht der Einsatz von Analgetika im Vordergrund, sondern die pharmakologische Beeinflussung der zugrunde liegenden Schmerzmechanismen durch sogenannte Co-Analgetika (z. B. Antidepressiva, Antikonvulsiva). Sie beeinflussen die Schmerzwahrnehmung auf unterschiedliche Art, verstärken die Wirkung der Basisanalgetika und erlauben so insgesamt eine Einsparung von Analgetika. Eine Ausnahme bilden die Opiode, die auch in der Therapie neuropathischer Schmerzen wirksam sind und somit eine wesentliche Rolle spielen.

Tab. 8 Neuropathische Schmerzen - Therapie nach Schmerzcharakter*

stechend-einschiessend:

- Antikonvulsiva: Carbamazepin, Gabapentin, Pregabalin, Phenytoin, Lamotrigin
- Lokalanästhetika: Lidocain, Capsacain

brennend-bohend:

- Antidepressiva: Mirtazapin, Amitriptylin, Imipramin, Clomipramin
- Opiode retardiert: Oxycodon, Tramadol, Morphine

Allodynie:

- Kälteallodynie: trizyklische Antidepressiva, Lamotrigin
- Dynamisch-mechanische Allodynie: Amantadin, Memantin
- Statisch-mechanische und punktförmige Allodynie: Lidocain, Phenytoin, Carbamazepin, Lamotrigin

nach Felleiter et al., dolor 2005; 05:2

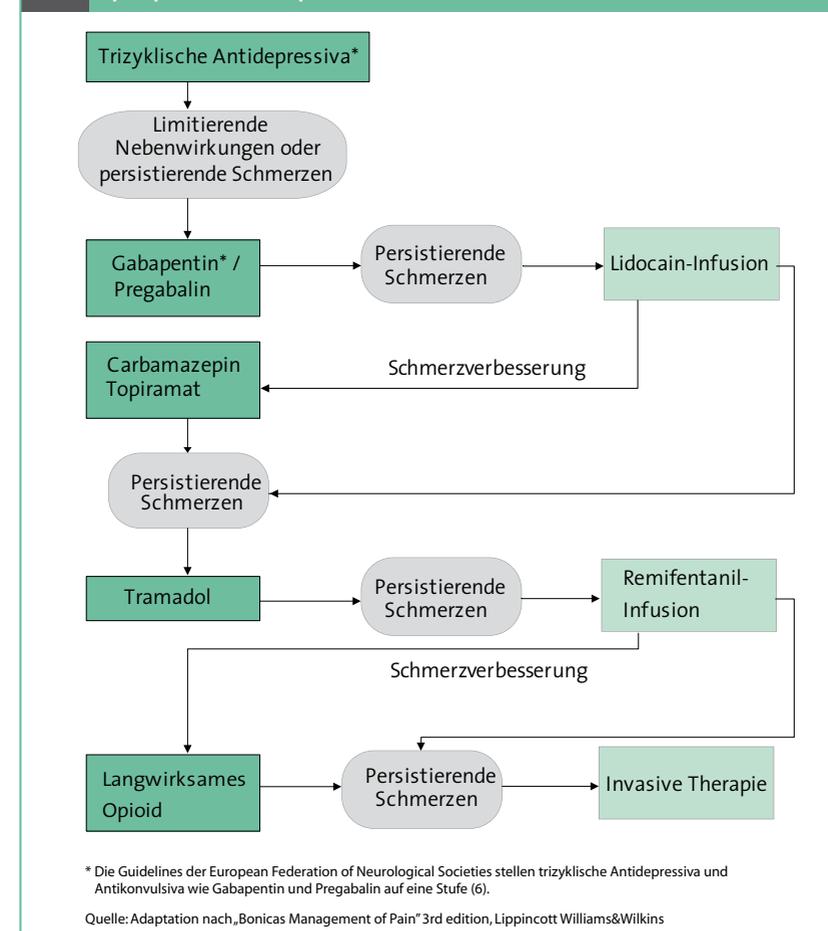
* Die Angaben basieren auf Erfahrungswerten, die Indikationen lt. Documed können davon abweichen. Pregabalin ist zurzeit der einzige Wirkstoff, der zur Behandlung aller neuropathischen Schmerzen zugelassen ist.

Neben der Orientierung am Schmerzmechanismus kann sich die Wahl des geeigneten Co-Analgetikums auch an der Qualität des Schmerzes orientieren. So werden brennende Schmerzen beispielsweise mit Antidepressiva, stechend-einschiessende Schmerzen eher mit Antikonvulsiva therapiert (Tabelle 8). Zur Behandlung von schmerzhaften Polyneuropathien und postherpetischen Neuralgien können sowohl Antidepressiva als auch Antikonvulsiva (Gabapentin, Pregabalin) und Opiode gleichermaßen empfohlen werden (6). Leider bringt die Monotherapie unabhängig von der Wahl der Substanz nur unbefriedigende Schmerzlinderung (6), Kombinationstherapien sind möglicherweise wirksamer (7). Bei neuropathischen Schmerzzuständen mit Arealen der Hyperalgesie/Allodynie kann bei manchen Patienten auch eine topische Behandlung mittels Lokalanästhetika oder Capsaicin hilfreich sein.

Es ist sehr wichtig, den Patienten zu erklären, warum Psychopharmaka in der Behandlung von Schmerzen eingesetzt werden, sonst kann es passieren, dass sie sich nicht ernst genommen oder missverstanden fühlen („Ich habe doch keine Depression, sondern Schmerzen!“). Deshalb sollten den Patienten die Mechanismen der Schmerzentstehung, Chronifizierung und die Beteiligung der entsprechenden Neurotransmitter angemessen erklärt werden, damit sie erkennen, dass mit den Psychopharmaka durchaus ihre Schmerzen und nicht (nur) ihre Psyche therapiert werden soll.

In Abbildung 6 ist ein Algorithmus für das Management von peripheren neuropathischen Schmerzen dargestellt. Die im Algorithmus dargestellten

Abb. 6 Algorithmus für systematisches Management von peripheren neuropathischen Schmerzen



(Kurz-) Infusionen mit Lidocain und Remifentanyl dienen jeweils dazu, das Ansprechen auf einen bestimmten medikamentösen Therapieansatz zu testen. Die Schmerzreduktion wird mit Hilfe von Schmerzskalen erfasst. Wenn die Lidocain-Infusion bei bisher persistierenden Schmerzen zur Schmerzreduktion führt, ist ein Therapieversuch mit Natriumkanal-Blockern, z.B. Carbamazepin oder Topiramat, angezeigt. Beim sogenannten „Ultiva®-Test“ wird dem Patienten kurzwirksames Remifentanyl intravenös verabreicht. Wenn die Schmerzempfindung des Patienten dadurch moduliert wird, kann davon ausgegangen werden, dass der Patient auch gut auf andere starke und langwirksame Opioide ansprechen wird.

Antidepressiva

Die trizyklischen Antidepressiva (z. B. Amitriptylin, Clomipramin) sind in erster Linie Noradrenalin- und Serotonin-Reuptake-Hemmer und steigern die Aktivität der deszendierenden, serotoninerger und noradrenerger Schmerz-hemmenden Bahnen (8). In zweiter Linie sind sie auch effektive Natriumkanal-Inhibitoren und wirken als Antagonisten am NMDA-Rezeptor, der an der Sensibilisierung und Chronifizierung der Schmerzen entscheidend beteiligt ist. Es ist zurzeit nicht bekannt, welchem dieser drei Mechanismen die grösste Wirkung gegen neuropathische Schmerzen zuzuschreiben ist. Die selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI), Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (NARI) und die dual wirkenden Noradrenalin-Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (NaSSA) sind zwar besser verträglich, scheinen aber in der Schmerztherapie weniger gut wirksam zu sein, wobei für die Gruppe der dual wirkenden NaSSA ermutigende erste Ergebnisse vorliegen. Die Antidepressiva werden einschleichend dosiert (z. B. 10 mg Amitriptylin) und oft nur in tiefen Dosen vertragen. Im Gegensatz zum antidepressiven setzt der schmerzlindernde und schlafverbessernde Effekt relativ rasch ein (innerhalb von Tagen).

Antikonvulsiva

Chronische Schmerzsyndrome sind assoziiert mit neurogener Überaktivität, ähnlich derjenigen, welche bei Epilepsie beobachtet wird. Antikonvulsiva dämpfen entweder exzitatorische Aktivität oder verstärken inhibitorische Mechanismen.

Antikonvulsiva wie Carbamazepin, Phenytoin, Topiramat wirken vor allem an spannungsabhängigen Natrium-Kanälen und haben so Membran stabilisierende Eigenschaften. Gabapentin und Pregabalin hingegen beeinflussen u. a. spannungsabhängige Kalziumströme an postsynaptischen Membranen und inhibitorische Schmerzbahnen.

Antikonvulsiva werden vor allem bei „neuralgischen“ Schmerzen (einschießend, spontan, getriggert) eingesetzt (8).

Für die Behandlung einer Trigeminusneuralgie steht Carbamazepin weiterhin an erster Stelle, trotz kleiner therapeutischer Breite.

Auch die besser verträglichen Substanzen Gabapentin und Pregabalin haben sich bei verschiedenen neuropathischen Schmerzformen als erfolgreich und gleich wirksam wie die Antidepressiva erwiesen (6).

Eine Kombinationstherapie von Gabapentin mit Morphin scheint besser wirksam zu sein, als die beiden Substanzen einzeln verabreicht (7).

Neuroleptika

Neuroleptika (Levomepromazin) sind aufgrund ihrer antidopaminergen Wirkung zur Schmerzlinderung bei neuropathischen Schmerzen geeignet. Die Datenlage basierend auf Studien ist aber sehr dürftig.

2.4.3 Therapie von somatoformen Schmerzen

Wenn keine ausreichende somatische Ursache für den Schmerz gefunden werden kann oder dieser sich als therapieresistent erweist, obwohl er klar auf körperliche Ursachen zurückgeführt werden kann, sollte der Patient einem Psychotherapeuten/Psychosomatiker vorgestellt werden. Die Überweisung scheitert oft an Widerständen gegen die Psychiatrisierung, weshalb ein symptomorientierter Zugang von Vorteil ist. Kognitiv-verhaltenstherapeutische Methoden leiten Patienten an, durch verbesserte und realistischere Selbstbeobachtung sowie Veränderung ungünstiger Denk- oder Verhaltensmuster (Kognitionen) selbst Einfluss auf die Schmerzen zu nehmen (Verbesserung der Schmerzbewältigung, Copingstrategien). Als weitere Schmerzkontrollmethoden können Entspannungsverfahren (z.B. progressive Muskelrelaxation), Ablenkstrategien (Entfokussierung), Stressbewältigung und Abbau von übermässiger Schmerzangst (fear-avoidance-beliefs) eingesetzt werden. Der Einbezug der Umgebung (Partner, Kinder, Arbeitgeber) kann hilfreich sein (systemischer Ansatz, Abbau von Verstärkerbedingungen). Die Aufdeckung und Behandlung psychiatrischer Leiden (Angst, Depression) kann ebenfalls angezeigt sein, wobei depressive Symptome meist Folge (auf Grund der Verluste durch Einschränkung) und nicht Ursache der chronischen Schmerzen sind. Deckt dieses symptomorientierte Vorgehen tiefergehende innerseelische Konflikte oder zwanghafte Verhaltensmuster auf, kann eine aufdeckende, psychodynamische (psychoanalytisch orientierte) Psychotherapie angezeigt sein (siehe Abschnitt Fibromyalgie).

2.4.4 Gemischte Schmerzformen

Gemischte Schmerzsyndrome mit nozizeptiven und neuropathischen Anteilen sind in der Praxis häufig. Ein Beispiel ist der Diskusprolaps. Durch den Bandscheibenvorfall werden die lokalen Nozizeptoren gereizt (= nozizeptiver Schmerz), der Druck auf den Spinalnerv führt zu einer ektopischen

Erregung, welche der Patient als Schmerz im Versorgungsgebiet empfindet (= neuropathischer Schmerz). Gemischte Schmerzformen sind oft schwierig zu behandeln und es bedarf grosser klinischer Erfahrung auf diesem Gebiet.

2.5 Problematik der Polypharmazie

Für Kontraindikationen, Interaktionen und unerwünschte Arzneimittelwirkungen sei an dieser Stelle auf die Fachinformation verwiesen.

Die Betreuung chronischer Schmerzpatienten stellt höchste Ansprüche an den behandelnden Arzt. Bei älteren Schmerzpatienten und solchen mit Beeinträchtigungen durch kardiovaskuläre Risikofaktoren oder Begleiterkrankungen der Niere und Leber ist bei der Verschreibung von Schmerzmitteln Vorsicht geboten. Grundsätzlich muss das Risiko-Nutzen-Verhältnis immer individuell abgeschätzt werden. Soll die Analgesie palliativ stattfinden, können unter Umständen grössere Risiken eingegangen werden als im Sinne einer Restitution. Es lohnt sich, bei Unsicherheiten ein Schmerzzentrum zu kontaktieren.

2.6 Invasive Methoden zur Schmerzlinderung

Wenn die medikamentösen und ergänzenden Therapieoptionen erfolglos ausgeschöpft sind, werden interventionelle Therapien eingesetzt, auch wenn die Evidenz gegenwärtig teilweise dünn ist.

- Nervenblockaden mit Lokalanästhetika
z.B. postoperative Plexus- oder Epiduralanalgesie
- Nerven- und Ganglienblockaden (Sympathikusblockaden) mit Lokalanästhetika
z.B. bei Gesichtsschmerzen, Trigeminusneuralgie, chronischen neuropathischen Beinschmerzen, Durchblutungsstörungen, CRPS (Complex Regional Pain Syndrome, früher Morbus Sudeck)
- Steroidinjektionen
z.B. bei radikulärer Symptomatik, CRPS
- Triggerpunktinfiltrationen mit Lokalanästhetika
z.B. bei myofaszialen Schmerzen, Muskelverhärtungen
- Lokalanästhetika i.v.
z.B. bei peripheren neuropathischen Schmerzen
- NMDA-Modulatoren i.v.
z.B. bei Nichtansprechen auf Opioide oder bei exazerbierenden Schmerzen bei Patienten mit chronischem Opioid Usus/Abusus
- Neuromodulation: Aktivierung von Schmerz-hemmenden Strukturen im Rückenmark durch elektrische Stimulation (Spinal Cord Stimulation SCS) oder rückenmarksnahe Applikation von Opioiden durch implantierte Medikamentenpumpen.

z. B. bei Rhizopathien nach Bandscheibenoperationen, Postamputationssyndrom, peripherer Neuropathie, CRPS, Ruheschmerz bei der AVK und Angina pectoris, in kurablen malignen und nicht-malignen Schmerzzuständen.

2.7 Nicht-medikamentöse Therapien

Der Schmerz sollte nicht nur mit Medikamenten angegangen werden. Für eine langfristige und nachhaltige Stabilisierung benötigt der Patient eine ganzheitliche Betreuung unter Berücksichtigung seiner Persönlichkeit. Auch seine Familie und sein soziales Umfeld sollten miteinbezogen werden. Eigentlich ist jede Strategie willkommen, die dem Patienten gut tut und ihm hilft, mit seinen Schmerzen umzugehen. Für die im Folgenden aufgelisteten, nicht-medikamentösen Therapien besteht zwar wenig Evidenz für die Wirksamkeit, dennoch können sie sinnvoll sein. Letztendlich ist es der Patient, der beurteilt, ob etwas nützt oder nicht. Deshalb lohnt es sich, Verschiedenes auszuprobieren, auch wenn der Nutzen nicht immer wissenschaftlich belegt ist.

Hier einige Beispiele:

- Physiotherapie
- Chirotherapie/manuelle Medizin
- Ultraschalltherapie
- Ergotherapie
- Psychotherapie
- Neuromodulation Hinterstrangstimulatoren
 periphere Neurostimulation
 gepulste Radiofrequenztherapie (RFT)
 TENS (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation)

Komplementär medizinische Ansätze:

- Akupunktur
- Homöopathie
- Low-Level Lasertherapie (Phototherapie)
- Neuraltherapie
- Cranio Sacral Therapie
- Kinesiologie
- Bioresonanztherapie
- Magnetopathie

3. Fibromyalgie

Die Fibromyalgie ist gekennzeichnet durch chronische Schmerzen am ganzen Körper im Bereich der Muskeln und Sehnenansätze ohne somatische Ursache (keine Entzündungszeichen). Die Krankheit tritt manchmal familiär gehäuft auf mit einer Prävalenz von ca. 2%. Betroffen sind zu 90% Frauen zwischen 40 und 60 Jahren.

3.1 Pathophysiologie

Zentralnervöse Mechanismen spielen eine wichtige Rolle, und eine Störung der peripheren und zentralen Schmerz Wahrnehmung ist nachgewiesen. Der chronische Schmerz am Bewegungsapparat führt vermutlich über die Neuroplastizität zu einer Hyperalgesie, was sich u.a. in veränderten Werten von Botenstoffen (Erhöhung der Substanz P, Erniedrigung von Serotonin) ausdrückt (9, 10). Zudem bestehen Störungen auf der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse (z.B. abgeschwächte Reaktion auf Stimulation mit CRH-Test) und ein Wachstumshormonmangel. Da das Wachstumshormon vor allem während dem Schlaf produziert wird, führt der Schlafmangel zu einer verminderten Regeneration der Muskulatur. Sowohl Schlafmangel als auch Wachstumshormonmangel könnten aber auch Folge der schmerzbedingten Inaktivität sein. Gleiches gilt für die ultrastrukturellen Muskelveränderungen, die bei Fibromyalgie auftreten können.

3.2 Symptomatik

Das Leitsymptom ist eine Überempfindlichkeit für Schmerz (Hyperalgesie) und andere unangenehme Reize (Kälte, Nässe u.a.) mit zentralnervöser Ursache (zentralnervöse Sensibilisierung, Chronifizierung). Funktionelle Beschwerden wie Schlafstörungen, ausgeprägte Müdigkeit und Kopfschmerzen, Herzklopfen und Schwitzen sind typische Begleiterscheinungen. Auffällig ist auch die Assoziation mit dem Reizdarmsyndrom. Letzteres wie auch das regelmässige Vorkommen weiterer funktioneller Beschwerden spricht neben dem Fehlen fassbarer somatischer Ursachen für eine somatoforme (psychosomatische) Genese. Zudem finden sich bei Patienten mit Fibromyalgie Persönlichkeitsmerkmale, die auch für andere psychosomatische und psychische Störungen charakteristisch sind (siehe unten).

3.3 Diagnose

Die Diagnose Fibromyalgie kann gestellt werden, wenn andere Erkrankungen wie Rheumatoide Arthritis, Depression, Angststörung oder Schilddrüsenfunktionsstörung etc. ausgeschlossen wurden und die Kriterien des „American College of Rheumatology“ für das Fibromyalgie-Syndrom erfüllt sind:

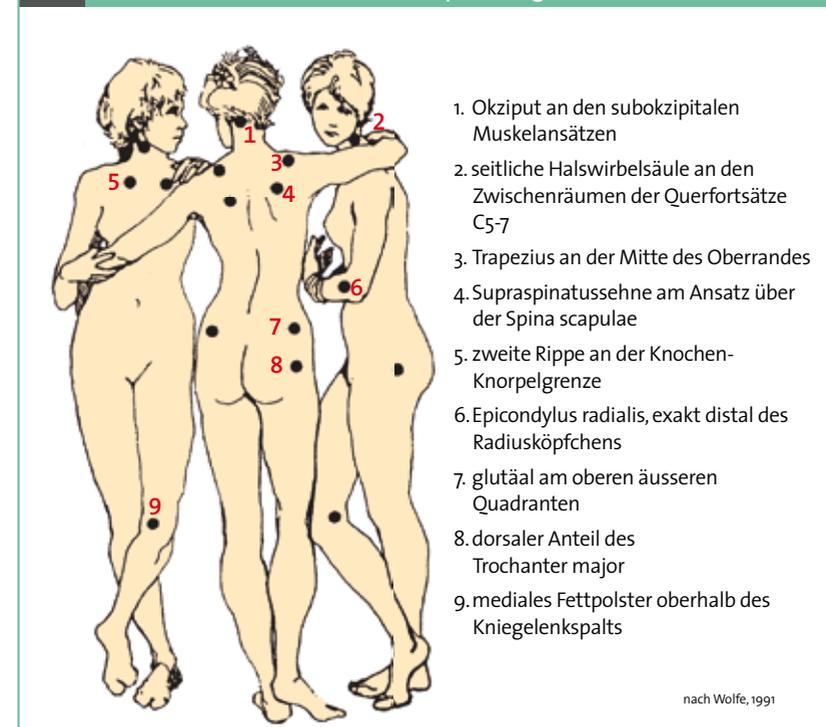
- Weitreichende Schmerzen über mindestens drei Monate

- In mindestens drei Körperregionen (Wirbelsäulenbereich, ober- und unterhalb der Taille, rechte und linke Körperhälfte)
- Mindestens 11 von 18 definierten Punkten am Körper (tender points), die überempfindlich auf (standardisierten) Druck reagieren (relativ milder, beständiger Druck; „4 kg Daumendruck“, Algometer) (Abb. 7).

3.4 Persönlichkeitsstruktur

Das Fibromyalgie-Syndrom zeigt gewisse Analogien zu den affektiven Störungen, wie z. B. ein ähnliches Persönlichkeitsprofil (11). Typisch für Fibromyalgie-Patientinnen sind ein niedriges Selbstwertgefühl, geringes Durchsetzungsvermögen, Perfektionismus, übersteigerte Hilfsbereitschaft, Selbstüberforderung und Eigendefinition über die Leistung. Daraus resultierende psychosoziale Belastungssituationen werden von den Betroffenen oft verdrängt, weil diese als unvermeidlich oder unveränderbar erlebt werden. Dieses ineffiziente Stress- und Problembewältigungsverhalten führt zu einer Daueranspannung mit ihren typischen neurovegetativen Auswirkungen. Die Gründe dafür werden in traumatischen Kindheitserfahrungen vermutet, wie übermässige Strenge, Lieblosigkeit, seelischer oder körperlicher Missbrauch.

Abb. 7 Lokalisation der Druckschmerzpunkte gemäss ACR-Kriterien



nach Wolfe, 1991

Bei manchen überaktiven Patientinnen findet im Verlauf der Krankheit ein Umschlagen in Hilflosigkeit und Schonung statt, was wiederum die Schmerzanfälligkeit unter Belastung erhöht. Oftmals werden Fibromyalgie-Patienten bereits im Vorfeld als klagsam und mühsam empfunden, dabei müssen es keine unangenehmen, sondern können im Gegenteil sehr dankbare Patienten sein.

3.5 Therapie

Die Therapie sollte begonnen werden, solange die Arbeitsfähigkeit noch erhalten ist. Wichtig ist die Aufklärung über die Gutartigkeit der Erkrankung (keine körperlichen Schäden) und die Zusammenhänge zwischen der Selbstüberforderung bzw. Schonhaltung und der Schmerzüberempfindlichkeit (anomale Schmerzverarbeitung). Die unten aufgeführten Arzneistoffe haben sich in der Schmerztherapie bei Fibromyalgie bewährt, wobei zum Antidepressivum Amitriptylin am meisten Studien vorliegen. (12). Die Antidepressiva verbessern ausserdem den Schlaf und reduzieren die Müdigkeit (13). Unter den nicht medikamentösen Therapien besteht für multimodale, integrierte psycho- und physiotherapeutische Interventionen mit Edukation, kognitiver Verhaltenstherapie und Fitnesstraining sowie Warmwasser-Behandlungen die beste Evidenz (12).

Wie bei andern chronischen Schmerzen (siehe oben) kann mit Hilfe der kognitiven Verhaltenstherapie die Schmerzbewältigung verbessert werden. Eine spezifische Einzelpsychotherapie, die auf den psychotraumatischen Hintergrund der Störung (Kindheitstraumen) eingeht, kann in Einzelfällen grosse Fortschritte bringen. Auch Informationen (Kurse) zum Thema Fibromyalgie und Selbsthilfegruppen können einen wertvollen Beitrag leisten.

Pharmakotherapie

- **Antidepressiva:** Amitriptylin (niedrig dosiert), Fluoxetin, Duloxetin, Moclobemid
- **Antikonvulsiva:** Pregabalin, Gabapentin
- **Analgetika:** Tramadol
- **Andere Arzneistoffe:** Tropisetron, Pramipexol

Nicht medikamentöse Therapien

- Warmwassertherapien
- Kardiovaskuläres Training
- Krafttraining
- Physiotherapie

Psychotherapie

- kognitive Verhaltenstherapie
- Verarbeitung von Kindheitstraumata

Zusammenfassend heisst das:

- Diagnose Fibromyalgie nach Ausschluss anderer Erkrankungen
- Aufklären über Gutartigkeit und Zusammenhänge
- Frühzeitiges Eingreifen bei erhaltener Arbeitsfähigkeit
- Medikamentöse Beeinflussung der Schmerzen möglich
- Kurse und Selbsthilfegruppen als wertvolle Ergänzung

4. Kopfschmerzen

Zwischen 60 bis 80 % der Bevölkerung leiden zeitweise unter Kopfschmerzen. Die Einteilung der Kopfschmerzen erfolgt im Wesentlichen in primäre Kopfschmerzen (90 %) ohne klar erkennbare kausale (strukturelle) Erkrankung und sekundäre (symptomatische) Kopfschmerzen (10 %), die Ausdruck einer Grunderkrankung sind und in seltenen Fällen einen lebensbedrohlichen Zustand markieren.

4.1 Primäre Kopfschmerzen

Zu den primären Kopfschmerzen zählen Spannungskopfschmerzen, Migräne und Cluster-Kopfschmerzen. Diese Formen des Kopfschmerzes können hier nicht ausführlich besprochen, sondern nur kurz resümiert werden.

Spannungskopfschmerz

Spannungskopfschmerz ist die häufigste Kopfschmerzform überhaupt (Prävalenz: ~50 %). Man unterscheidet den häufigen episodischen und den seltenen chronischen Typ. Die genaue Pathogenese ist unbekannt und die vom Namen her suggerierte Verspannung der perikraniellen Muskeln nur eine (schlecht belegte) Hypothese.

Der Schmerz ist dumpf, drückend, beidseitig lokalisiert, helm- oder schraubstockartig und nicht pulsierend. Er ist leicht bis mässig in der Intensität und verstärkt sich nicht durch körperliche Anstrengung. Es gibt keine Begleitsymptomatik. Er entwickelt sich im Verlauf des Tages und kann ein paar Tage anhalten (14).

Therapie:

- Paracetamol
- NSAR (ASS, Ibuprofen, Naproxen)
- Muskelrelaxanzien

Prophylaxe:

- trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin)

Migräne

Die Migräne ist die zweithäufigste Kopfschmerzform (Prävalenz: 12 %, Frauen deutlich häufiger). Die genauen Ursachen der Erkrankung sind nicht geklärt. Es existieren verschiedene Theorien über die Entstehung; am besten dokumentiert ist jene einer neuronalen Hyperexzitabilität auf dem Boden (vererbter) Funktionsstörungen von Kalziumkanälen. Der Schmerz ist anfallsartig, seitenbetont und pulsierend. Er verstärkt sich bei Anstrengung. Vegetative Begleiterscheinungen (z.B. Nausea, Erbrechen, Lärm- und Lichtüberempfindlichkeit) sind häufig. Ein Migräneanfall kann mit oder ohne Aura (z. B. Sehstörung, Sprachstörung, Paresen) beginnen (15). Jeder Patient hat individuelle Anfallstrigger (z.B. Menstruation, Wetterwechsel).

Therapie:

Bei Migräneattacken von geringer Intensität ohne Behinderung im Alltag sollen gemäss „Therapieempfehlungen für Kopf- und Gesichtsschmerzen“ der Schweizerischen Kopfwehgesellschaft Analgetika (NSAR und andere) eingesetzt werden. Bei Migräneattacken von mittlerer bis starker Schmerzintensität und Behinderung im Alltag sollen Triptane zur Anwendung kommen. Zur Behandlung einer begleitenden Übelkeit und Störung der Gastrokinetik, welche die Resorption der Medikamente beeinträchtigen könnte, sollte u.U. ein Antiemetikum/Prokinetikum verabreicht werden.

- Antiemetika: Metoclopramid, Domperidon, Cyclizin
- Analgetika: ASS, Paracetamol, Ibuprofen
- Triptane: Eletriptan, Sumatriptan, Zolmitriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Almotriptan, Frovatriptan

Tab. 9 Erkrankungen mit Kopfschmerzen als Leitsymptom

Erkrankungen und Situationen,
bei denen Kopfschmerzen Leitsymptom sein können:

Posttraumatisch:	Schädel-Hirn-Trauma
Gefässerkrankungen:	ischämischer CVI, intrazerebrale Blutung, Subarachnoidalblutung
Liquorzirkulationsstörung:	Hydrozephalus
Neoplasmen:	Hirntumore, Hirnmetastasen
Toxine:	Industriegifte, Medikamente, Medikamentenentzug
Metabolische Störungen:	Hypoxie, Hypoglykämie
Degerationen:	Kiefergelenkdysfunktion, Wirbelsäulenerkrankung

Triptane werden in der Regel gut vertragen. Die wichtigsten Kontraindikationen sind kardiovaskuläre Erkrankungen. Auch wenn sich Triptane strukturell sehr ähneln, gibt es Unterschiede im therapeutischen Nutzen. Die beste Kopfschmerzbesserung zwei Stunden nach der Einnahme erzielte in Studien Eletriptan, gefolgt von Rizatriptan und Zolmitriptan (16). Aber es muss prinzipiell für jeden Patienten das individuell beste Triptan gesucht werden.

Prophylaxe (Intervalltherapie):

- Betablocker (Propranolol, Metoprolol)
- Kalziumantagonisten (Flunarizin, Verapamil)
- Antidepressiva (Amitriptylin, Fluoxetin)
- Antiepileptika (Valproinsäure, Gabapentin, Lamotrigin, Topiramal)

Cluster-Kopfschmerz

Dieser Kopfschmerz hat eine niedrige Prävalenz (0,1%), aber die höchste Schmerzintensität. Männer sind 5- bis 7 mal häufiger betroffen als Frauen, 90% der Patienten sind Raucher. Der Kopfschmerz ist anfallsartig und kurz-

Tab. 10 Kopfschmerz als Alarmsymptom

Anamnese: erstmalige Kopfschmerzen
bisher unbekannte Kopfschmerzen
zunehmende Intensität
zunehmende Häufigkeit
Dauerkopfschmerz
schlagartiger (explosiver) Beginn
stets gleichseitiger Kopfschmerz
streng umschrieben lokalisierter Kopfschmerz
Begleitsymptome:

Erbrechen (nüchtern, rezidivierend)
Persönlichkeitsveränderung
epileptische Anfälle
Verschlechterung des Allgemeinzustandes
Fieber, Gewichtsverlust
Seh-, Sprach-, Gleichgewichtsstörungen

Befunde: psychoorganisches Syndrom
neuropsychologische Defizite
Stauungspapillen
Meningismus
fokale neurologische Anfälle
Okulomotorik
Paresen
Koordinationsstörung
Fieber, erhöhte BSR, Anämie usw.

dauernd, stets halbseitig und stets gleichseitig. Typischerweise periokulär lokalisiert. Die Attacken von einer halben bis zu einer Stunde Dauer können mehrmals täglich und nachts auftreten. Begleitsymptome wie geschwollenes, tränendes Auge, verstopfte oder laufende Nase sind häufig (14).

Therapie:

- Sumatriptan 6 mg s.c.
- Sauerstoffinhalation

Prophylaxe:

- Initial Glukokortikoide (50 bis 100 mg Prednison/d für eine Woche)
- Kalziumantagonisten (Verapamil)
- Antiepileptika (Valproinsäure)
- Kombinationen davon

4.2 Sekundäre (symptomatische) Kopfschmerzen

Durch eine differenzierte Anamnese können und sollen auch Kopfschmerzen erkannt werden, die Ausdruck einer Grunderkrankung, eventuell sogar mit akuter Lebensgefahr sein können. Tabelle 10 enthält eine Auflistung von Erkrankungen und Situationen, bei denen Kopfschmerzen Leitsymptom sein können (17).

Der Arzt sollte alarmiert sein und entsprechende Untersuchungen veranlassen, wenn Art, Intensität, Dauer und Begleiterscheinungen des Kopfschmerzes von dem abweichen, was dem Patienten bisher bekannt war (Tabelle 10). (14)

Warnsymptome für akute Lebensgefahr:

- Plötzlich eintretende, heftigste Kopfschmerzen („first and worst“)
- Neurologische Ausfälle (Seh-, Sprech-, Gleichgewichtsstörungen)
- Vigilanzstörungen
- Epileptische Anfälle
- Hohes Fieber
- Erbrechen
- Mydriase
- Meningismus
- Atmungsstörungen

Bei Patienten mit diesen Warnsymptomen muss umgehend eine gezielte weiterführende Diagnostik (CT, MRT, Liquor) erfolgen. Da die Sicherheit aufgrund klinischer Kriterien (Anamnese und Untersuchung) nicht in jedem Fall gegeben ist, sollte im Zweifelsfall die Zusatzdiagnostik forciert werden. Die Morbidität und Mortalität dieser Patienten hängt wesentlich vom gezielten Therapiebeginn ab.

4.3 Medikamenten-Überkonsum Kopfschmerz

Der Medikamenten-Überkonsum Kopfschmerz (Deutsch: MüKS; Englisch: Medication Overuse Headache; MOH) gehört zu den sekundären Kopfschmerzformen. Ungefähr 1% der Bevölkerung ist davon betroffen. Der MOH entsteht als Folge einer übermässigen Einnahme von Akutschmerzmitteln gegen Migräne oder Spannungskopfschmerzen (bei dazu veranlagten Patienten). Patienten mit Cluster-Kopfschmerzen entwickeln keinen MOH bei gleichem Analgetikakonsum, weshalb auch eine genetische Prädisposition postuliert wird (18, 19).

Kriterien:

- Kopfschmerzen an >15 Tagen pro Monat
- häufige und regelmässige Einnahme folgender Substanzgruppen:
 - Ergotamin: >10 Tage pro Monat über mindestens drei Monate
 - Triptane: >10 Tage pro Monat über mindestens drei Monate
 - Analgetika: >15 Tage pro Monat über mindestens drei Monate
 - Opioide: >10 Tage pro Monat über mindestens drei Monate
- Auftreten/Frequenzzunahme oder deutliche Verschlechterung bei Einnahme.
- Sistierung oder Verbesserung zum Vorzustand innerhalb von zwei Monaten nach Einnahmestopp.

Bei Ergotamin-, Analgetika-, und Opioid-Überkonsum beträgt die Latenzzeit drei bis sieben Jahre, bei einem Überkonsum von Triptanen nur ein bis zwei Jahre.

Therapie:

Als Therapie der Wahl gilt der abrupte Entzug des Kopfschmerz verursachenden Medikamentes (18, 19).

Die Entzugskopfschmerzen und vegetativen Entzugssymptome (Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie, Tachykardie) nach Ergotamin-, Analgetika-, und Opioid-Überkonsum dauern in der Regel eine Woche und sind sehr stark, während die Entzugskopfschmerzen von Triptanen nur wenige Tage dauern und von leichter bis mässiger Intensität sind. Ein solcher Entzug wird in der Regel stationär durchgeführt. Die Rückfallquote liegt bei ca. 50 %.

Prophylaxe:

Die wichtigste Prophylaxe des MOH ist eine korrekte Kopfschmerz-Diagnose und Therapie. Therapiefehler fördern die Entstehung von MOH. Triptane beispielsweise wirken nicht bei Spannungskopfschmerzen. Bleibt die Wirkung aus, versucht sich der Patient selbst zu helfen. Dabei wäre wichtig, dass die Patienten ihre Kopfschmerzen nicht selber unkontrolliert und über Jahre hinweg mit rezeptfreien Medikamenten aus der Apotheke behandeln.

5. Schmerztherapie bei Tumorpatienten

Die häufigste und am meisten gefürchtete körperliche Beschwerde von Tumorpatienten ist der Schmerz. Zum Zeitpunkt der Tumordiagnose leidet bereits ein Drittel der Patienten an Schmerzen. In fortgeschrittenem Zustand bezeichnen zwei Drittel der Tumorpatienten ihre Schmerzen als mässig bis schwerwiegend, im Endstadium sind es bis zu 95 %. Die Schmerzen sind eine grosse Belastung für die Betroffenen. Darum nimmt die multidisziplinäre Schmerztherapie neben der direkt tumorgerichteten Behandlung (Operation, Chemotherapie, Bestrahlung, etc.) einen hohen Stellenwert ein.

Chronische Schmerzen bei Tumorpatienten können durch verschiedene Ursachen hervorgerufen werden:

- Schmerzen durch invasiv wachsende Tumoren, besonders bei Infiltration ins benachbarte Nervengewebe.
- Neuropathien durch Chemotherapie oder andere Therapien
- Strahlenschäden des Gewebes
- Schmerzen aufgrund von Operationen / Biopsien
- Schmerzen aufgrund der Folgen der Tumorerkrankung (Muskelschmerzen durch Immobilität, Lymphödem)
- Tumor- und therapieunabhängige Schmerzen

5.1 Mechanismusorientierter Ansatz der Tumorschmerztherapie

Neben der kausalen Therapie mit tumorspezifischen Massnahmen zur Tumorreduktion, orientiert sich die Schmerztherapie auch bei Tumorschmerzen am Schmerzmechanismus. Auskunft kann eine detaillierte Schmerzerfassung geben.

Die Differenzierung in nozizeptive bzw. neuropathische Schmerzen führt auch zu differenzierten Therapieansätzen. Ausserdem muss berücksichtigt werden, dass sehr häufig gemischte Schmerzformen auftreten.

Der Erfolg der Schmerztherapie hängt also davon ab, wie gut der spezifische Schmerzmechanismus und der pharmakologische Effekt der gewählten Arzneistoffe zusammenpassen.

5.2 Schmerzerfassung

Die Schmerzerfassung bei Tumorpatienten geschieht mit Hilfe der bereits beschriebenen Hilfsmittel wie Anamnese, Beschreibung des Schmerzcharakters, Schmerzskaleten und Schmerztagebüchern. Die Behandlungshistorie ist wichtig, weil rund 20 % der Schmerzen von Tumorpatienten auf Therapien zurückgeführt werden können (Chemotherapie, Bestrahlung, Operation, etc.) (20). Da sich die Schmerzen während der Krebserkrankung laufend verändern, muss die Schmerzerfassung regelmässig erfolgen.

Bei der Schmerztherapie wird ein VAS von unter 4/10 angestrebt, was aber individuell variieren kann.

5.3 Basistherapie von Tumorschmerzen

Ziel der Schmerztherapie ist eine adäquate Schmerzkontrolle bei möglichst geringen Nebenwirkungen. Die Schmerzbehandlung wird nach dem WHO-Stufenschema durchgeführt, wie es weiter oben bereits beschrieben worden ist. Durch dieses Vorgehen können 80-90 % der Tumorschmerzen ausreichend kontrolliert werden (20). Dabei stellen die Opiode die Hauptpfeiler der Tumorschmerztherapie dar. Opiode der Stufe 2 haben nur eine begrenzte Bedeutung, bei zunehmenden Schmerzen sollte rechtzeitig auf starke Opiode der Stufe 3 umgestellt werden (21).

Referenzopioide für die Stufe 3 ist das Morphin. Als Startdosis wird ein Äquivalent für 5-10 mg Morphin i.m. oder 10 mg p.o. alle vier Stunden empfohlen. Als Bedarfsmedikation wird die gleiche Dosis bereitgehalten, die so oft wie benötigt (bis stündlich) eingesetzt werden kann (21). Nach ein bis zwei Tagen individueller Dosistitration erfolgt mit Hilfe der berechneten Morphin-Tagesdosis und Äquipotenztabellen die Umstellung auf ein langwirksames Opioidpräparat, das nach einem fixen Zeitplan verabreicht wird. Für Morphin und Fentanyl gibt es dabei keine obere Dosierungsgrenze.

Parallel kann eine schmerztypgerechte Ergänzung durch Co-Analgetika (trizyklische Antidepressiva, Antikonvulsiva u.a.) und der Einsatz von Co-Therapeutika wie Muskelrelaxanzien bei Muskelkrämpfen oder Calcitonin und Bisphosphonaten bei Knochentumoren nützlich sein.

Befürchtungen zur Suchtentwicklung sind bei korrekter Anwendung der Opiode unbegründet, aber auch bei Patienten und deren Familien verbreitet. Es ist deshalb wichtig, die Tumorpatienten und deren Angehörige zu informieren und über den Unterschied zwischen (psychischer) Sucht und (körperlicher) Toleranzentwicklung aufzuklären.

5.4 Toleranzentwicklung

Da die Opiode in der Onkologie in der Regel über längere Zeit eingesetzt werden, ist eine gewisse Toleranzentwicklung durch eine Veränderung der für den Effekt verantwortlichen körperlichen Strukturen unumgänglich. Sie äussert sich dadurch, dass für dieselbe analgetische Wirkung höhere Dosen benötigt werden. Diese Dosiserhöhung kann aber zu toxischen Nebenwirkungen wie Verwirrung, Sedation und Myoklonien führen. Alternativ (oder auch präventiv) sind folgende Strategien möglich:

Opioid-Rotation

Da nur eine partielle Kreuztoleranz zwischen den verschiedenen Opioiden existiert, kann der Wechsel auf ein anderes Opioid (z. B. Hydromorphon, Oxy-

codon, transdermales Fentanyl) eine Wirkverstärkung bedeuten. Ein Wechsel zu Methadon ist besonders günstig, weil Methadon zusätzlich als Antagonist am NMDA-Rezeptor fungiert, der massgeblich bei der Toleranzentwicklung beteiligt ist. Aufgrund von grossen interindividuellen pharmakokinetischen Unterschieden gehört die Methadontherapie allerdings in die Hände eines erfahrenen Spezialisten. Durch die Opioid-Rotation kann die Dosis des neuen Opioids häufig auf die Hälfte bis auf ein Viertel oder – im Fall von Methadon – auf einen Zehntel oder weniger reduziert werden (20).

Opioid-Pausen

Wenn es der Schmerz bzw. die Therapie mit nicht-opioiden Analgetika und Co-Analgetika erlaubt, kann eine Opioid-Pause von ein bis zwei Wochen zu einem „Resetting“ der Opioid-Rezeptoren und damit zur Aufhebung der Toleranz führen (20).

Verabreichung eines NMDA-Rezeptorantagonisten

Da die Toleranzentwicklung von der Aktivität der NMDA-Rezeptoren abhängt, kann diese evtl. durch einem NMDA-Antagonisten (z. B. Dextromethorphan, Memantin) reduziert werden (20).

5.5 Behandlung von Durchbruchschmerzen

Durchbruchschmerzen sind vorübergehende Exazerbationen einer Schmerzsymptomatik vor dem Hintergrund eines ansonsten stabilen Schmerzes bei einem Patienten mit chronischer Opioidtherapie (21). Manche Autoren definieren damit jeden Schmerz, der über den Basisschmerz hinausgeht, unabhängig vom Vorhandensein einer Basismedikation.

Durchbruchschmerzen kommen bei 50 bis 70 % der Patienten vor. Sie können spontan auftreten oder durch verschiedene Faktoren ausgelöst werden, insbesondere durch Bewegung. In der Regel treten sie in der gleichen Körperregion auf wie Dauerschmerzen und halten zwischen 15 bis 30 Minuten an. Zur Behandlung muss eine schnellwirksame Bedarfsmedikation (Reservemedikation) mit kurzer Wirkdauer zur Verfügung gestellt werden, die vom Patienten wenn möglich selbständig angewendet werden kann. Auch die Therapie mit der Bedarfsmedikation muss titriert werden. Als Richtwert für die Anfangsdosis gilt ein Sechstel der Tagesdosis. Immer wenn Durchbruchschmerzen voraussehbar sind (z. B. bei Lageänderungen, Morgenhygiene, Ankleidung etc.), sollte die Reservemedikation bereits präventiv verabreicht werden (20, 21).

Für die nichtinvasive Therapie der Schmerzdurchbrüche stehen z. B. (unretardierte) orale, sublinguale und rektale Zubereitungen von Morphin (z. B. Morphin-Tropfen), Hydromorphon und Buprenorphin sowie oral-transmukosale Zubereitungen von Fentanyl zur Verfügung. Bei oraler und rektaler Gabe tritt die Wirkung erst nach ca. 30 bis 90 Minuten ein und hält für drei bis vier

Stunden. Beim transmukosalen Fentanyl beginnt die Wirkung bereits nach 5 bis 10 Minuten und dauert etwa zwei Stunden (21). Eine invasive Bedarfsmedikation besteht beispielsweise aus einer s.c. oder i.v. Applikation von Tramadol, Morphin oder Buprenorphin. Eine weitere Möglichkeit ist die Anwendung als patientenkontrollierte Analgesie (PCA) mit Hilfe von Injektionspumpen.

5.6 Applikationsformen

Wenn immer möglich soll die Basis- und Bedarfstherapie nicht invasiv erfolgen. Mit fortschreitender Erkrankung und in der terminalen Phase können andere Administrationswege notwendig werden (z. B. aufgrund von Schluckbeschwerden, gastrointestinalen Erkrankungen mit Absorptionsstörungen oder unzureichender Analgesie). Hier bieten sich besonders die langwirksamen transdermalen Systeme mit Fentanyl zur Basistherapie an. Ein Nachteil dieser TTS ist die relativ träge Reaktion der Blutspiegel auf Veränderungen. Das am tiefsten dosierte TTS (25 µg Fentanyl/h) ist ein guter Einstieg bei einer äquivalenten Opioiddosis von mindestens 50 mg Morphin täglich (20). Parenterale Opioide werden i.v., s.c. und selten i.m. verabreicht, da die i.m. Injektion schmerzhaft ist.

Injektionspumpen für die patientenkontrollierte Injektion können für die kontinuierliche oder die intermittierende Injektion verwendet werden. Auch eine Kombination davon ist möglich.

Noch invasivere Methoden bestehen aus Epidural- und Intrathekalkathetern für Patienten, die relativ hohe Dosen von systemischen Opioiden benötigen und die Nebenwirkungen nicht vertragen. Denn die neuroaxialen Dosen liegen viel tiefer als die systemischen Dosen (z. B. 1/10 der i.v. Dosis bei der Epiduralanalgesie und 1/100 der Dosis bei der intrathekalen Methode). Auch hier sollte immer eine Reservemedikation vorhanden sein, denn wenn Probleme mit den Kathetern auftauchen, sind diese in der Regel nicht unmittelbar zu lösen.

5.7 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die wichtigsten UAWs der Opioidtherapie sind Übelkeit, Obstipation, Sedation, Euphorie, Dysphorie, Pruritus und Atemdepression (selten ein Problem bei Schmerzpatienten, da Schmerz als Atmungsantrieb wirkt). Die Übelkeit kann in den ersten ein bis zwei Wochen präventiv mit Antiemetika behandelt werden. Die Obstipation muss kontinuierlich mit einem stimulierenden (z. B. Bisacodyl) oder osmotischen Laxans (z. B. Lactulose, Lactitol) behandelt werden. Quellmittel sind ungeeignet in dieser Indikation (20), bei ungenügender Hydratation verschlimmern sie die Obstipation sogar.

Manche Patienten empfinden die sedativen Effekte der Opioide als äusserst störend. In diesem Fall kann versucht werden, der Sedation mit Psy-

chostimulanzen wie Methylphenidat oder Modafinil zu begegnen (20). Alternativ oder zusätzlich kann durch eine maximale Ausschöpfung der co-analgetischen und co-therapeutischen Massnahmen eine Dosisreduktion der Opioide angestrebt werden.

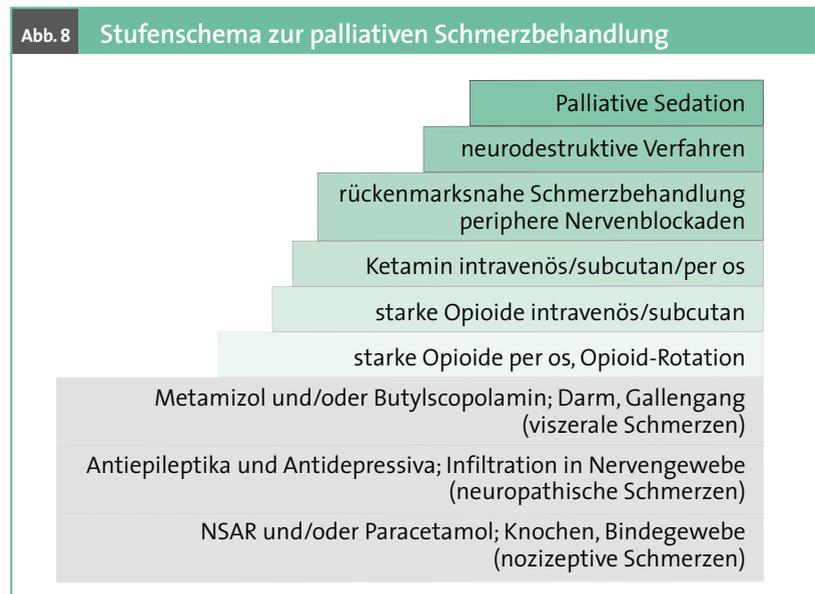
5.8 Interventionen zur Palliation

Die interventionellen Techniken zur Palliation kommen zum Einsatz, wenn die medikamentösen Verfahren ausgeschöpft sind und nur diese neurochirurgischen Methoden eine Verbesserung der Lebensqualität versprechen. Dabei wird die Schmerzübertragung von somatischen oder sympathischen Nerven unterbunden, wobei zwischen anästhetischen (reversiblen) und neurolytischen/neurodestruktiven (langandauernd bis permanent) Blockaden unterschieden werden muss.

Zusammenfassend heisst das:

- Opioide in der Basistherapie richtig und ohne falsche Zurückhaltung einsetzen
- Immer eine schnellwirksame Bedarfsmedikation mitgeben
- Nebenwirkungen behandeln (Übelkeit, Obstipation, Sedation)
- Regelmässige Schmerzerfassung durchführen
- Im Rahmen einer multidisziplinären Zusammenarbeit einen Teil der Nachsorge von Krebspatienten übernehmen

Abbildung 8 zeigt das Stufenschema zur palliativen Schmerzbehandlung.

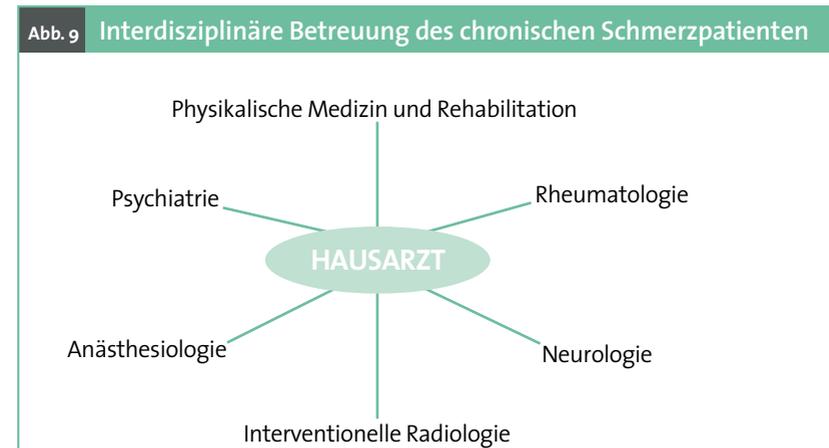


6. Rolle des Hausarztes

Bei akutem Schmerz ist der Hausarzt die erste Anlaufstelle. Auf der Basis der Anamnese und körperlichen Untersuchung veranlasst er – falls möglich – eine kausale Therapie. Durch einen raschen Einsatz von Analgetika zur Schmerzbe-kämpfung kann er die Entstehung von chronischem Schmerz verhindern. Auch bei der Behandlung von chronischen Schmerzpatienten spielt der Hausarzt eine zentrale Rolle. Wenn er für solche Schmerzsyndrome sensibilisiert ist, kann er seinen Patienten rechtzeitig an ein Schmerzzentrum überweisen. Dort wird das Leiden des Patienten interdisziplinär beurteilt. Dabei kann der Hausarzt den Spezialisten wichtige Angaben über die medizinische Vorgeschichte, die Untersuchungsergebnisse, die sozialen Umstände, das familiäre Umfeld und den seelischen Zustand seines Patienten machen. Das Schmerzzentrum arbeitet einen Behandlungsplan aus, der dann vom Hausarzt umgesetzt wird. Der Hausarzt behält den Überblick als „Case Manager“, der Diagnostik und Therapie koordiniert und als erster Ansprechpartner für den Patienten fungiert (Abb. 9). Der Hausarzt muss seinem Patienten seine Stellung innerhalb dieser interdisziplinären Therapie verdeutlichen und um ein gutes Vertrauensverhältnis bemüht sein – der Erfolg der Therapie hängt entscheidend davon ab.

Zusammenfassend heisst das:

- Auf den Schmerzpatienten eingehen
- Umfassende Anamnese/Diagnostik betreiben
- Akute Schmerzen bis zur Schmerzfreiheit therapieren
- Chronische Schmerzpatienten rechtzeitig an Schmerzspezialisten überweisen
- Therapieplan gemeinsam mit dem Patienten umsetzen



7. Kontaktstellen

In den meisten grösseren Spitälern arbeiten mittlerweile Schmerzspezialisten, an die die Patienten überwiesen werden können (z.B. Inselspital Bern, Universitätsspital Zürich, Universitätsspital Basel). Es gibt auch Schmerzzentren, die sich ausschliesslich auf die Behandlung von chronischen Schmerzen spezialisiert haben (z.B. Schmerzzentrum Zofingen, Schulthess Klinik, Zürich). Bei Bedarf geben die Schmerzspezialisten auch telefonisch Auskunft.

7.1 Schweizerische Gesellschaft zum Studium des Schmerzes

Die Schweizerische Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (SGSS) ist das nationale Chapter der IASP (International Association for the Study of Pain) sowie der EFIC (European Federation of IASP Chapters). Ziel der SGSS ist die Förderung der wissenschaftlichen Forschung, der Austausch von wissenschaftlichen Erkenntnissen und praktischer Erfahrung sowie die Förderung von Unterricht und Fortbildung. Die SGSS organisiert u.a. jährlich einen multidisziplinären Schmerztherapie-Zertifikat-Kurs. Weitere Informationen unter www.pain.ch.

7.2 Schweizerische Kopfweggesellschaft

Die Schweizerische Kopfweggesellschaft hat zum Ziel, den aktuellen Wissensstand über Kopfschmerzen an Ärzte, Patienten und Interessierte weiterzugeben. Ihre Homepage enthält zahlreiche, von Fachpersonen geschriebene Artikel zu den verschiedenen Kopfwegformen, die einen Einblick in die facettenreiche Problematik der Kopfschmerzen erlauben. Ausserdem steht die Broschüre „Therapieempfehlungen für Kopf- und Gesichtsschmerzen“ zum Download bereit. Weitere Informationen unter www.headache.ch.

7.3 Rheumaliga Schweiz

Die Rheumaliga Schweiz ist der Dachverband von 21 kantonalen/regionalen Rheumaligen und vier Patientenorganisationen. Sie fördert die Bekämpfung von rheumatischen Erkrankungen. Mit Hilfe von Prävention und Information möchte sie die Erhaltung der Gesundheit unterstützen. Menschen mit eingeschränkter Gesundheit bietet sie Hilfe durch medizinische, therapeutische und soziale Massnahmen. Rheumapatienten und deren Angehörige sollen gezielt unterstützt werden, um den Betroffenen möglichst hohe Lebensqualität zu ermöglichen. Im Zentrum der Bemühungen steht die soziale Integration und Hilfe zur Selbsthilfe. Mehr unter www.rheumaliga.ch.

7.4 Vereinigung Schweizer Schmerzpatienten

Die Vereinigung Schweizer Schmerzpatienten (VSP) hat sich zum Ziel gesetzt, Hilfe suchenden Schmerzpatienten auf dem schnellstmöglichen Weg zur Schmerzarmut zu verhelfen. Als Drehscheibe rund um das Thema

„Chronische Schmerzen“ bietet sie Patienten und Interessierten vielfältige Unterstützung. Neben Informationsbroschüren in mehreren Sprachen und individuellen Beratungsangeboten stehen verschiedene Veranstaltungen und Seminare auf dem Programm. Mehr über die Angebote der VSP, selbst Mitglied der Schweizerischen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (SGSS), erfahren Sie auf der Homepage unter www.schmerzpatienten.ch.

Ausserdem bietet die VSP eine Anlaufstelle für Hausärzte: Eine von ihr initiierte „Schmerzhotline für Hausärzte“ vermittelt Grundversorger bei akuten Fragestellungen zum Thema Schmerz kurzfristig an Schmerzspezialisten, die eigens dafür ein Zeitfenster reserviert haben. Das Sekretariat der Vereinigung Schweizer Schmerzpatienten gibt telefonisch Auskunft, welcher Experte entweder in der Nähe oder zu einem passenden Zeitpunkt für Anfragen erreichbar ist. Diese telefonische Beratung kann und will die Abklärung und Behandlung durch den Spezialisten nicht ersetzen, sondern stellt ein ergänzendes Angebot von Schmerzspezialisten für Grundversorger dar.

Hotline Vereinigung Schweizer Schmerzpatienten

Montag bis Donnerstag: 09.00 – 12.00 und 14.00 – 17.00 Uhr

Freitag: 10.00 – 12.00 Uhr

Tel. 061 691 88 77, info@schmerzpatienten.ch

7.5 Internetadressen

Dolor online	www.dolor.ch
Krebsliga der Schweiz	www.swisscancer.ch
Rheumaliga Schweiz	www.rheumaliga.ch
Schweizerische Fibromyalgie-Vereinigung	www.suisse-fibromyalgie.ch
Schweizerische Gesellschaft zum Studium des Schmerzes	www.pain.ch
Schweizerische Kopfweggesellschaft	www.headache.ch
Vereinigung Schweizer Schmerzpatienten	www.schmerzpatienten.ch

Referenzen:

- 1 Schmidt RF [The physiology of pain]. *Pharm Unserer Zeit* 2002; 31: 23–30
- 2 Schaible HG [Pathophysiology of pain]. *Orthopade* 2007; 36: 8, 10–12, 14–16
- 3 Schafer M [Physiology and pathophysiology of pain]. *Ther Umsch* 1999; 56: 426–430
- 4 LeBel AA. Assessment of Pain. In: Ballantyne JC, ed. *The Massachusetts General Hospital Handbook of Pain Management*. 3th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006; 58–75
- 5 Price DD, Bush FM, Long S, Harkins SW. A comparison of pain measurement characteristics of mechanical visual analogue and simple numerical rating scales. *Pain* 1994; 56: 217–226
- 6 Attal N, Cruccu G, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, Sampaio C, et al., EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1153–1169
- 7 Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005; 352: 1324–1334
- 8 Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005; 118: 289–305
- 9 Emad Y, Ragab Y, Zeinoh F, El-Khouly G, Abou-Zeid A, Rasker JJ. Hippocampus dysfunction may explain symptoms of fibromyalgia syndrome. A study with single-voxel magnetic resonance spectroscopy. *J Rheumatol* 2008; 35: 1371–1377
- 10 Williams DA, Gracely RH. Biology and therapy of fibromyalgia. Functional magnetic resonance imaging findings in fibromyalgia. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: 224
- 11 Bradley LA Pathophysiologic mechanisms of fibromyalgia and its related disorders. *J Clin Psychiatry* 2008; 69 Suppl 2: 6–13
- 12 Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D, Da Silva JA, et al., EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 536–541
- 13 O'Malley PG, Balden E, Tomkins G, Santoro J, Kroenke K, Jackson JL. Treatment of fibromyalgia with antidepressants: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2000; 15: 659–666
- 14 Sturzenegger M, Mattle HP, Jenzer G. Sogenannte primäre Kopfschmerzen (Teil I). *Schweiz Med Forum* 2002; 34–37
- 15 Sturzenegger M, Mattle HP, Jenzer G. Sogenannte primäre Kopfschmerzen (Teil II). *Schweiz Med Forum* 2002; 87–92
- 16 Trettin H, <http://www.nervenaerztebund.de/0401/006.html>
- 17 Mattle HP, Sturzenegger M, Meyer C. Symptomatische Kopfschmerzen. *Schweiz Med Forum* 2002; 93–99
- 18 Grazi L, Andrasik F, Usai S, Bussone G. Headache with medication overuse: treatment strategies and proposals of relapse prevention. *Neurol Sci* 2008; 29: 93–98
- 19 Meienberg O. Kopfschmerzen durch Überkonsum an Medikamenten. *Ther Umsch* 2006; 63: 205–210
- 20 Hord ED, Norton JA, Edwards AD. Pain in adults with cancer. In: Ballantyne JC, ed. *The Massachusetts General Hospital Handbook of Pain Management*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006
- 21 Nauck F, Eulitz N. Tumorschmerztherapie – Basistherapie und Behandlung des Durchbruchschmerzes. *Onkologie* 2007; 9: 865–878