

Schmerztherapie bei Tumorpatienten und in der Palliativmedizin

Teil 1: Medikamentöse Maßnahmen

F. B. M. Ensink¹, M. T. Bautz¹, A. M. Hirn¹, S. Naß¹, D. Kettler, G.-G. Hanekop^{1,2}

Zentrum Anaesthesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin, (Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. D. Kettler), Georg-August-Universität Göttingen

¹Mitarbeiter bei SUPPORT, einem Modellvorhaben der Ärztekammer Niedersachsen (Berliner Allee 20, 30175 Hannover) zur Qualitätssicherung der palliativmedizinisch orientierten Versorgung von Patienten mit Tumorschmerzen. Dieses in der Modellregion Südniedersachsen angesiedelte Projekt wird gefördert durch das Bundesministerium für Gesundheit (AZ: FB 2-43332-50/11). Weitere Informationen zum Modellprojekt SUPPORT finden sich im Internet (Homepage unter: <http://come.to/SUPPORT>).

²Mitglied des Arbeitskreises „Tumorschmerz“ der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes e.V. (DGSS) und der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin e.V. (DGP).

Analgesia in cancer pain patients and in palliative medicine – part 1: pharmacotherapy

Key words: Cancer pain therapy – palliative medicine – WHO-3-step-analgesic ladder – opioids – non-opioids – adjuvant drugs – quality of life

Summary: Like other industrial countries Germany experiences a significant increase of cancer prevalence. Recent advances in the treatment of various types of cancer resulted in prolonged survivaltimes of patients. Cancer – especially in advanced incurable stages – often is accompanied by severe pain. Therefore, the need for sufficient pain management and symptomcontrol is obvious. Throughout the last decades new drugs and techniques for the management of cancer-pain have been developed. Most cancer-patients should experience sufficient pain-management if existing recommendations for the pharmacological treatment of cancer-pain (e.g. WHO-guidelines) are followed consequently. In case of intractable pain or ongoing disabling symptoms despite proper therapy consultation of an expert in palliative medicine should always be considered as well as the option to refer the patient to a specialized pain-management center.

Schlüsselworte: Tumorschmerztherapie – Palliativmedizin – WHO-Stufenschema – Opioide – Nicht-Opioide – Adjuvantien – Lebensqualität

Zusammenfassung: Wie in allen Industrienationen steigt auch in Deutschland die Zahl der Krebserkrankungen. Durch Verbesserungen in der Behandlung nimmt die Überlebenszeit der Betroffenen zu. Da das Tumorleiden – gerade in fortgeschrittenen, nicht mehr kurablen Stadien – in der Mehrzahl der Fälle mit Schmerzzuständen einhergeht, sollte eine effektive analgetische Behandlung höchste Priorität haben. In der Schmerztherapie sind in den zurückliegenden Jahrzehnten eine Vielzahl an Methoden und Medikamenten eingeführt worden,

die eine befriedigende Schmerzlinderung ermöglichen. Bei konsequenter Anwendung der gegebenen Empfehlungen zur medikamentösen Tumorschmerztherapie sollte für die überwiegende Mehrheit der betroffenen Patienten, die in chirurgisch geleiteten Praxen oder Stationen betreut werden, eine zufriedenstellende Beschwerdelinderung zu erzielen sein. Sollten trotz konsequenter Umsetzung der dargestellten Behandlungsoptionen weiterhin unzureichend eingestellte Schmerzzustände oder therapierefraktäre Nebenwirkungen auftreten, besteht die Möglichkeit, den Rat eines in der Schmerztherapie erfahrenen Kollegen einzuholen oder den Patienten in einer Schmerzzambulanz vorzustellen.

In allen Industrienationen ist in den letzten Jahren ein Trend zu einer Zunahme der Krebsmortalität und -morbidity zu verzeichnen. Ursachen hierfür sind eine Zunahme der Lebenserwartung, eine verbesserte Behandlung von spezifischen Krebsarten mit einer verlängerten Überlebenszeit und eine Abnahme von Todesfällen durch Herz- und Kreislauferkrankungen. Diese Tendenzen lassen sich auch für die Bundesrepublik Deutschland nachweisen. Der Verlauf einer Tumorerkrankung ist durch das Auftreten einer Vielzahl von Symptomen gekennzeichnet, die einen nachhaltigen Einfluß auf die Lebensqualität der davon Betroffenen haben können. Die von Tumorpatienten am häufigsten genannten Beschwerden sind Inappetenz, Schmerzen und Schwäche, aber auch über Atemnot, Insomnie sowie Übelkeit und Erbrechen wird oftmals geklagt. Da repräsentative epidemiologische Querschnittsdaten zur Prävalenz der genannten Symptome im Verlaufe einer Tumorerkrankung fehlen, ist eine Abschätzung der hieraus zu erwartenden Probleme nur bedingt möglich. Bei der Planung von Therapiestrategien für die Behandlung von tumorassoziierten Symptomen ist man deshalb auf Daten diverser zumeist onkologischer Zentren angewiesen, die aber keine Repräsentativität beanspruchen können. Sollen Tumorschmerzen effektiv und erfolgreich bekämpft werden, muß die gesamte Symptomenpalette und de-

Tumoranamnese sowie eine Exploration der psychosozialen Situation und Verfassung des Patienten.

Die Schmerzdokumentation sollte vom Patienten regelmäßig mit Hilfe eines standardisierten Inventars (Schmerztagbuch, s. Abb. 1) erfolgen. Nur mit Hilfe dieser Darstellung wird es möglich sein, den Effekt einer Schmerztherapie eindeutig zu beurteilen. Stark schwankende Schmerzintensitäten, wie sie bei Tumorpatienten nicht selten vorkommen, lassen sich nur so erfassen. Auch läßt sich eine entsprechende Therapie nur so vernünftig steuern. Für die klinische Routine wird es in der Regel ausreichen, nur die Schmerzintensität zu erfassen. Als Meßinstrumente haben sich unterschiedliche Skalen etabliert:

- *deskriptive Schmerzskala (VRS = verbal rating scale)*: Dieses Instrument weist eine diskrete ordinale Skalierung auf, z.B. bei einer 5stufigen Graduierung: kein Schmerz, leichter Schmerz, mäßiger Schmerz, starker Schmerz, unerträglicher Schmerz. Aus den genannten Alternativen wählt der Patient zu vorgegebenen Zeitpunkten – ein- oder mehrmals täglich – die sein aktuelles Schmerzniveau am besten beschreibende Skalierungsangabe aus und notiert diese in seinem Schmerztagbuch oder im Schmerzkalendar. Vorteilhaft an deskriptiven Skalen ist die allgemeine Verständlichkeit.
- *numerische Analogskala (NAS)*: Bei dieser stetigen Skalierung von 0 bis 100 bzw. von 0 bis 10 wählt der Patient die Intensitätsbeschreibung aus, die einer relativen Bewertung seiner aktuell bestehenden Schmerzen zwischen den Extrempunkten „Kein Schmerz“ (= 0) und „Maximal vorstellbarer Schmerz“ (= 100 bzw. 10) entspricht. Die numerische Angabe ist als „prozentuale“ Darstellung der maximal vorstellbaren Schmerzintensität zu werten.
- *visuelle Analogskala (VAS)*: Dieses Instrument weist ebenso wie die NAS eine stetige Skalierung auf. Die Extrempunkte sind identisch, im Gegensatz zur NAS gibt der Patient aber keine Zahl an, sondern er markiert die von ihm empfundene Schmerzintensität auf einer 10 cm langen Linie mit einem Kreuz. Die Länge der Strecke vom Nullpunkt aus wird durch einen Dritten vermessen und als Intensitätsangabe notiert.

Nachteilig bei Anwendung der stetigen Skalen ist das beim Patienten erforderliche Abstraktionsvermögen. Diese Fähigkeit ist bei alten Menschen und terminalen Tumorpatienten oftmals herabgesetzt.

Grundlegende Aspekte der Tumorschmerztherapie

Die Beachtung einiger Grundprinzipien erleichtert die Schmerztherapie bei Tumorpatienten ganz erheblich. Vorrangig sollte die Wahl eines geeigneten Verfahrens an den Bedürfnissen und Wünschen des zu behandelnden Patienten orientiert werden. Dabei sollte die Behandlung so effektiv, aber so wenig invasiv wie möglich sein. Voraussetzung für eine optimale Therapie ist eine *korrekte Diagnose der Schmerzursachen*. Bei der Behandlung von Schmerzzuständen im Rahmen einer Krebserkrankung stehen *tumororientierte* (kausale) und *symptomorientierte* (palliative) *Therapieansätze nebeneinander*. Der Einsatz tumororientierter Verfahren (Chemo-, Hormon- oder Radiotherapie, Operation) sollte bei der Therapieplanung immer mit geprüft werden.

Ebenso sollte eine begleitende *psychosoziale Unterstützung* etabliert werden. Psychologische, soziale, kulturelle und spirituelle Faktoren sind an der Verursachung und Verstärkung, aber auch an der Linderung von Schmerzen maßgeblich beteiligt. Hier gezielte Hilfen anzubieten, sollte bei jedem Tumorpatienten selbstverständlich sein. Grundvoraussetzung für eine adäquate psychosoziale Unterstützung ist, daß die betroffenen Menschen ausreichend über ihr Leiden und seinen voraussichtlichen Verlauf aufgeklärt sind.

In diesem Zusammenhang sollte auch bedacht werden, daß Tumorpatienten in der Regel nicht isoliert leben, sondern zu meist in familiären Zusammenhängen. Die Leiden in fortgeschrittenen Tumorstadien können auf solche Beziehungen verheerende Wirkungen haben. Solche Entwicklungen zu erkennen und entsprechende Hilfen anzubieten, also die gesamte Familie zu unterstützen, hat bei der Therapie von Tumorschmerzpatienten einen hohen Stellenwert. Ob spezielle Techniken wie Hypnose, Biofeedback, operante oder tiefenpsychologische Verfahren sowie Verhaltenstherapie einen positiven Effekt auf das Erleben des Patienten oder den Verlauf der Erkrankung haben, ist nicht eindeutig geklärt, da zu diesen Themen kaum kontrollierte wissenschaftliche Studien verfügbar sind.

Der Einsatz *physiotherapeutischer und physikalischer Verfahren* (s. Tab. 1) sollte bei der Therapie von Tumorschmerzpatienten auch immer geprüft werden. Einige dieser Verfahren haben sich bei der Behandlung bewährt, andere werden von den Patienten zumindest als wohltuend empfunden. Ebenso wie bei der psychosozialen Unterstützung sind wissenschaftliche Untersuchungen über den Nutzen physiotherapeutischer Methoden selten. Zeigt die Mehrzahl der in der Tabelle aufgeführten Methoden eher eine unspezifische Wirkung auf die körperliche Verfassung und die Schmerz Wahrnehmung des Patienten, so sind doch einige Verfahren enthalten, denen eine eindeutige „kausale“ Wirksamkeit zukommt. Hier sollen vor allem die *Lymphdrainage* bei Lymphödem und die Verwendung von *Orthesen* bei durch andere Verfahren nicht zu therapierenden Knochenmetastasen (Primat der Radiotherapie!, Chirurgie) genannt werden. Akupunktur und transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) werden bei Tumorpatienten zwar eingesetzt, jedoch erfolgt die Anwendung normalerweise

Tab. 1 Physikalische Maßnahmen bei Tumorschmerzpatienten

<i>Lymphdrainagen</i>
<i>Orthesen</i>
<i>Geh- und Haushaltshilfen</i>
<i>Wärmeanwendungen</i>
– Konduktion
– Wärmflasche, Heizmatte
– Packungen, Hydrotherapie
– Strahlung
– Infrarotlicht
<i>Kälteanwendungen</i>
<i>Elektrotherapie</i>
– Diathermie
– Transkutane elektrische Nervenstimulation
<i>Akupunktur</i>
<i>Massagen</i>
<i>Manualtherapeutische Interventionen</i>

nur begleitend zu anderen Therapien, da ein Beweis für die Wirksamkeit als Monotherapie aussteht.

Grundprinzipien der medikamentösen Tumorschmerztherapie

Tumorschmerz ist ein wichtiges, aber oftmals vernachlässigtes Problem sowohl in Industrie- als auch in Entwicklungsländern. Dieser Sachverhalt wurde auch von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) Anfang der 80er Jahre erkannt [61]. Daraufhin wurde die Kampagne „Freedom from Cancer Pain“ initiiert, in deren Rahmen 1986 von der WHO die Broschüre „Cancer Pain Relief“ veröffentlicht wurde [62]. In dieser Anleitung wurde erstmals ein umfassender 3-Stufen-Plan empfohlen, der unabhängig von der Tumor- und Schmerzart, einzig orientiert an der *Schmerzintensität*, eine suffiziente analgetische Therapie gewährleisten sollte. Dabei lag das Primat der Behandlung von Schmerzen bei Krebspatienten eindeutig auf Seiten der analgetischen Pharmakotherapie.

In der ursprünglichen Fassung des WHO-Stufenschemas wurden für diese Indikation lediglich drei Medikamente *als Mittel der ersten Wahl* propagiert: *Acetylsalicylsäure*, *Codein*, *Morphin*. Dieser Stufenplan war auf einer Konsultationskonferenz¹ in Genf 1984 verabschiedet und am WHO-Referenz-Zentrum in Saitama (Japan) an 156 Tumorschmerzpatienten erfolgreich getestet worden [50]. Unter Beibehaltung des Prinzips, Tumorschmerzpatienten nur mit einer streng *limitierten Anzahl anerkannt wirksamer Medikamente* zu behandeln, wurde dieses Therapieschema seither weiterentwickelt [63]. Eine detailliertere Schilderung der Historie des WHO-Stufenschemas findet sich bei Ventafridda et al. [59].

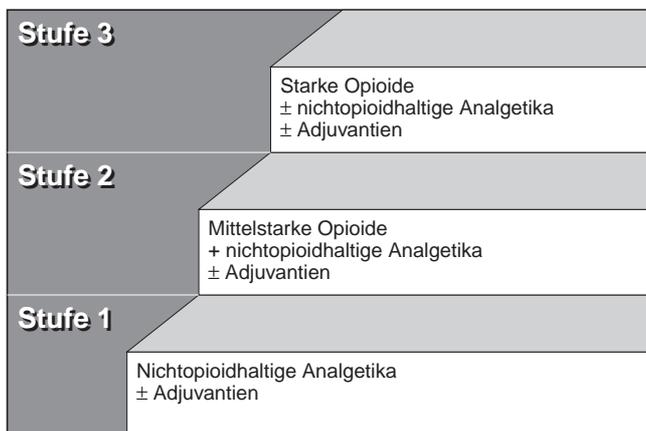


Abb. 2 Stufenschema der WHO zur medikamentösen Tumorschmerztherapie (modifiziert nach [62, 63])

Abbildung 2 zeigt den aktuellen Stand dieses WHO-3-Stufenschemas. Diese Therapieempfehlungen erleichtern auch eine Anpassung der Behandlung bei Nichtansprechen der Schmerzen auf die gewählte Medikation. Bei dem WHO-Stufenschema stellt die enterale Gabe von Medikamenten, vor-

zugsweise die *orale Verabreichung*, den wesentlichen Applikationsweg dar. Erfolgt diese orale Gabe von Analgetika gemäß den Vorschlägen der WHO [62, 63], so können nach Untersuchungen von Twycross durch erfahrene Ärzte etwa 75–90 % der Patienten mit Tumorschmerzen eine zufriedenstellende Lebensqualität mit auf ein erträgliches Maß reduzierten Schmerzen erreichen [53]. Neben der, von der Mehrzahl der Tumorpatienten positiv erlebten Unabhängigkeit von fremder Hilfe, bietet die orale Applikation, verglichen mit der parenteralen Gabe, auch noch den Vorteil einer relativ langen Wirkung wie auch die Reduktion der Inzidenz toxischer Nebenwirkungen.

Das Vorliegen von Dauerschmerzen sollte die *Gabe* von Analgetika *entsprechend* ihrer *Wirkungszeit* nach sich ziehen. Eine Gabe von Analgetika *nach Bedarf* ist in diesem Fall *obsolet*. Durch die Entwicklung von *Retardpräparationen* haben sich die Therapiemöglichkeiten insofern verbessert, als nur noch eine zwei- bis dreimal tägliche Medikamenteneinnahme notwendig ist. Durch die Einführung von therapeutisch transdermalen Systemen (z.B. Fentanyl TTS) hat sich die Behandlungsmöglichkeit noch insofern erweitert, als dadurch z.T. nur noch alle 2–3 Tage ein Wechsel des Applikationssystems erfolgen muß. Es sollte aber bedacht werden, daß die alleinige Verordnung von Retardpräparaten und transdermalen Systemen nur bei Vorliegen von konstanten Schmerzen sinnvoll ist. Nach einer Einstellungsphase mittels schnell verfügbarer Zubereitungen – diese gestatten ein rasches Erreichen eines „steady-state“ – wird auf der Basis identischer Wirkstoffmengen pro 24-Stunden auf ein entsprechendes Retardpräparat gewechselt. Eine zusätzliche Rezeptierung schnell verfügbarer Opioide ist bei wechselnder Schmerzintensität bzw. dem Auftreten von Schmerzpitzen angezeigt. Diese schnell verfügbaren Opioide können „nach Bedarf“ verordnet und vom Patienten in eigener Regie eingenommen werden. Der Patient sollte aber angewiesen werden, die zusätzlich eingenommenen Opioide mit Dosis und Zeitpunkt der Einnahme in einem Schmerztagebuch zu vermerken, um dem behandelnden Arzt die Möglichkeit zu geben, aus den Befunden weitere therapeutische Konsequenzen ziehen zu können (z.B. Erhöhung der Dosis der retardierten Präparation). Da die Behandlung von Tumorschmerzen in der Regel eine chronische, oftmals lebenslange Behandlung darstellt, macht das z.T. unvermeidliche Auftreten von *Nebenwirkungen* eine umgehende bzw. *vorbeugende Behandlung notwendig*. Besonders die für einige Analgetikagruppen typischen Nebenwirkungen sind hier zu beachten:

- bei den Opioiden z.B. die *Obstipation*, die während der gesamten Einnahme auftreten kann und durch die obligate Verordnung von Laxantien behandelt wird;
- bei den Opioiden weiterhin das Auftreten von *Übelkeit* oder *Erbrechen*, beides Symptome, die in der Regel nur initial (innerhalb der ersten Woche) vorhanden sind und von daher auch nur zu Beginn therapiert werden müssen;
- bei den nichtopioiden Analgetika, speziell den NSAID sind vor allem das Auftreten von *gastrointestinalen Ulzerationen* und Einschränkungen der Nierenfunktion zu bedenken. Während für die Prophylaxe der gastrointestinalen Nebenwirkungen mit der Gabe von Prostaglandinanaloga [26, 43] mindestens eine durch randomisierte klinische Studien belegte partiell wirksame Strategie verfügbar ist, erscheint die Einschränkung der Nierenfunktion gerade bei alten Men-

¹ Die Durchführung dieser Konferenz wurde seinerzeit von der Bundesregierung der Bundesrepublik Deutschland finanziell gefördert.

schen nur symptomatisch durch Vermeidung einer Hypovolämie möglich.

Die *Dosierung* der Medikamente sollte *nicht schematisch*, sondern am Allgemeinzustand, am Risikoprofil und am Schmerzcharakter bzw. der Schmerzintensität des Patienten orientiert, erfolgen. Auch die Möglichkeiten einer *Kombination* der Analgetika mit *Adjuvantien* und *Ko-Analgetika* sollten regelmäßig berücksichtigt werden.

Essentiell für die erfolgreiche Behandlung von Tumorschmerzen ist die *regelmäßige Überprüfung des Therapieeffektes*. Zu Beginn der Schmerztherapie ist eine zumindest einmal tägliche Messung des Schmerzniveaus erforderlich – bei stark wechselnder Schmerzintensität kann auch eine mehrmals tägliche Bestimmung notwendig werden. Als Instrumente bieten sich die bereits erwähnten Skalen an (VRS, NAS, VAS). Ein akzeptables Schmerzniveau liegt dann vor, wenn die VAS bzw. NAS <30 ist oder die VRS nur leichte bis mäßige Schmerzen ergibt.

Übersteigt das ermittelte Schmerzniveau diese Vorgaben, sollte umgehend eine Optimierung der analgetischen Therapie erfolgen. Die Verbesserung der Behandlung könnte folgendermaßen aussehen:

1. Wurden nichtopioidale Analgetika (WHO-Stufe I, vgl. Abb. 2) bereits in der empfohlenen Maximaldosierung (Tab. 2) verabreicht, so sollte die Therapie gemäß den Empfehlungen der WHO-Stufe II (Tab. 4) fortgesetzt werden, d.h. es sind zusätzlich mittelstarke Opioide zu verordnen.
2. Sind auch die Medikamente der WHO-Stufe II bereits in Maximaldosierung gegeben worden, erfolgt ein Wechsel

auf Präparate der WHO-Stufe III (Tab. 5). Dabei werden die mittelstarken durch starke Opioide ersetzt; die Verordnung der nichtopioiden Analgetika wird in der Regel beibehalten.

3. Bei ungenügender Analgesie unter einer Therapie mit starken Opioiden wird die Dosierung solange gesteigert, bis eine ausreichende Schmerzlinderung erreicht ist.
4. Überprüfung, ob die Verabreichung von Adjuvantien bzw. Ko-Analgetika eine Verbesserung der Analgesie bewirken kann.

Eine Dosiserhöhung sollte in der Regel im Bereich von 50 % der aktuell verabreichten Substanzmenge liegen (z.B. bei einer aktuellen 24-Stundendosis von 100 mg Morphin Erhöhung um 50 mg auf 150 mg/die oder bei einer Tagesdosis von 500 mg Steigerung auf 750 mg/die). Unter einer solchen Steigerung sollten bei ansonsten unauffälligem Verlauf keine lebensbedrohlichen Nebenwirkungen auftreten. Unter ambulanten Bedingungen sollte eine weitere Dosisanpassung erst nach Erreichen eines neuen Gleichgewichtsspiegels vorgenommen werden. Diese Voraussetzung ist normalerweise erst nach Ablauf von 6 Halbwertszeiten des verabreichten Medikaments gegeben. Für die meisten Analgetika bedeutet dieses, daß erst nach 24 bis 48 Stunden eine weitere Dosisanpassung erfolgen könnte. Im stationären Bereich mit seinen besseren Überwachungsmöglichkeiten kann eine Anpassung der Dosierung von Analgetika am besten und schnellsten mit Hilfe der „Patientenkontrollierten Analgesie“ (PCA) erfolgen. Eine Steigerung der Dosierung von starken Opioiden bei unzureichender Analgesie ist in aller Regel möglich und sinnvoll, da diese Substanzen keine Maximaldosierung aufweisen. Ursache für die Not-

Tab. 2 Medikamente der WHO-Stufe 1

Substanz	Einzel-dosis	Dosisintervall	relevante Nebenwirkungen
Acetylsalicylsäure z.B. ASS-ratiopharm®, ASS Stada®	500–1000 mg	4stündlich	Gehäuftes Auftreten von GI-Symptomen wie Blutungen, Ulzera und Perforationen. Allgemein wird eine Prophylaxe mit Prostaglandinanaloga empfohlen deren Wirksamkeit aber nicht 100%ig ist. Auslösung bzw. Verstärkung einer Niereninsuffizienz
Metamizol z.B. Novalgin®, Novaminsulfon-ratiopharm®	500–1000 mg	4stündlich	Möglichkeit einer Agranulozytose deren Risiko mit 1:10 ⁶ Anwendungen angegeben wird; Hypotonie bis zum Kollaps bei schneller parenteraler Bolusgabe
Paracetamol z.B. ben-u-ron®, Paracetamol-ratiopharm®	500–1000 mg	4stündlich	Lebertoxizität bei Dosen ab 10 g/die möglich, deshalb Vorsicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen
NSAID:			
Diclofenac z.B. Diclofenac-ratiopharm®, Diclofenac Stada®, Voltaren®	50 mg	6stündlich	Auslösung von Ulzera, Blutungen und Perforationen im gesamten Gastrointestinaltrakt möglich. Allgemein wird auch hier Prophylaxe mit Prostaglandinanaloga empfohlen, deren Wirksamkeit ist aber nicht 100%ig. Auslösung bzw. Verstärkung einer Niereninsuffizienz ist möglich.
Diclofenac retardiert z.B. Diclofenac retard-ratiopharm®, Diclofenac Stada® retard, Voltaren®retard	100 mg	8–12stündlich	vgl. Diclofenac
Diflunisal Fluniget®	500 mg	8–12stündlich	vgl. Diclofenac
Flurbiprofen Froben®	50–100 mg	8–12stündlich	vgl. Diclofenac
Ibuprofen z.B. Ibuprofen Stada®, Imbun®	400–600 mg	6stündlich	vgl. Diclofenac
Naproxen z.B. Naproxen Stada®, Proxen®	250–500 (1000) mg	12–24stündlich	vgl. Diclofenac

wendigkeit einer Dosissteigerung ist in den meisten Fällen ein Fortschreiten der Grunderkrankung, während die grundsätzlich mögliche Entwicklung einer Toleranz nur eine sekundäre Rolle spielt.

Limitierend bei der Therapie mit starken Opioiden können lediglich zu starke und damit nichtakzeptable Nebenwirkungen sein. In einem solchen Fall können mehrere Therapiealternativen ergriffen werden:

- Ein Opioidwechsel mit Hilfe sogenannter Äquipotenztabellen (vgl. Tab. 6, 7) kann möglicherweise eine Verbesserung der Analgesie bewirken.
- Es können andere analgetisch wirkende Substanzen kombiniert werden (z.B. Clonidin, Ketamin).
- Ein Wechsel des Applikationsweges kann zu einer Verbesserung der Wirkungs-/Nebenwirkungsrelation beitragen.
- Eine Kombination aus zwei oder drei der zuvor genannten Therapieoptionen.

Bei unzureichender Analgesie unter einer gegebenen Opioidmedikation (ohne störende Nebenwirkungen) ist die alleinige Änderung des Applikationsweges in der Regel wenig hilfreich, da bei Beachtung äquipotenter Dosierungen ein solcher Wechsel nicht zu einer Verbesserung der Analgesie führt. Wegen der bei differentiellen Applikationsformen erforderlichen unterschiedlichen Substanzmengen ist allerdings eine Änderung des Nebenwirkungsspektrums wahrscheinlich [54]. Eine abschließende Bewertung dieser Aussage ist aber derzeit wegen der ungenügenden Datenbasis (es fehlen entsprechende randomisierte Untersuchungen) nicht möglich.

Nichtopioide Analgetika (WHO-Stufe I)

Bei der Anwendung des WHO-Stufenplans erfolgt die Auswahl der Analgetika primär nach der Intensität der vorhandenen Schmerzen. Dies bedeutet, daß bei leichten bis mäßigen Schmerzen nichtopioide Analgetika eingesetzt werden. Unter diesem Sammelbegriff werden eine Vielzahl unterschiedlichster Substanzen zusammengefaßt, von denen nicht einmal bekannt ist, ob ihr primärer Wirkungsmechanismus überhaupt identisch oder zumindest ähnlich ist. Zumeist wird eine Hemmung der Prostaglandinsynthese als wesentliches Wirkprinzip angesehen, dieses ist zwar wahrscheinlich, jedoch nicht zweifelsfrei belegt. Die wesentlichen pharmakologischen Kenngrößen sind in der Tabelle 2 beschrieben.

Acetylsalicylsäure (ASS)

Die WHO empfiehlt als Medikament der ersten Wahl ASS. Die Wirksamkeit der Acetylsalicylsäure bei Tumorschmerzen ist seit Jahrzehnten belegt [3, 20, 38]. Da auch ein injizierbares Präparat verfügbar ist, kann ASS auch bei solchen Patienten angewendet werden, denen eine orale Einnahme nicht möglich ist. Die empfohlene Dosierung beträgt 500–1000mg alle 4 Stunden. Die chronische Anwendung von ASS ist allerdings nicht unproblematisch, da mit einer hohen Rate an Nebenwirkungen belastet. In diesem Zusammenhang sind vor allem gastrointestinale Blutungen bzw. Ulzerationen sowie Nierenfunktionsstörungen zu nennen. Die beschriebenen Nebenwirkungen stellen systemische Nebenwirkungen dar, sie

sind deshalb auch weitgehend unabhängig von der Applikationsform. Durch die ebenfalls auftretende Thrombozytenaggregationshemmung können die gastrointestinalen Blutungen noch weiter aggraviert werden. Hämorrhagische Diathesen gelten als relative Kontraindikationen für den chronischen Einsatz von ASS. Bedacht werden sollte auch der Umstand, daß sowohl die gastrointestinalen Blutungen als auch die Ulzerationen für gewöhnlich ohne registrierbare bzw. ohne spezifische Symptome verlaufen können [28, 47]. Die Gefahr der Nierenfunktionsstörung ist besonders groß bei alten Menschen sowie bei Personen mit manifester Hypovolämie. Ähnlich wie bei den NSAID wird auch bei chronischer Gabe von ASS die prophylaktische Gabe von Magenschutzpräparaten empfohlen [5, 19]. Zur Wirksamkeit eines solchen Vorgehens liegen derzeit nur Studien an Rheumapatienten vor. Bei diesen Untersuchungen konnte lediglich die Behandlung mit Prostaglandinanaloga (z.B. Misoprostol 400–800 mg/die) speziell das Risiko gastraler Läsionen reduzieren, aber nicht vollständig aufheben [11, 55].

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAID)

Den NSAID wird eine besondere Wirksamkeit bei Vorliegen von Knochenschmerzen nachgesagt [56]. Nach Ausführungen von Hanekop und Ensink wurde diese Hypothese bisher aber nicht in kontrollierten Studien belegt [15, 16]. Das Risikoprofil der NSAID ist mit dem von ASS vergleichbar. Diese sehr inhomogene Gruppe analgetisch, antiinflammatorisch und antipyretisch wirkender Medikamente, wird bei der Behandlung von Tumorschmerzen sehr häufig eingesetzt. In einer Untersuchung ihrer Patientenkollektive fanden Zech et al. [67], daß Nichtopioide in 8 % allein, in 8 % zusammen mit mittelstarken Opioiden, in 3 % mit starken Opioiden und in 10 % zusammen mit mittelstarken und starken Opioiden eingesetzt wurden.

Ein analgetischer Wirksamkeitsnachweis liegt für eine große Zahl von NSAID vor [32, 37, 45, 51, 52, 57, 58]. Bei diesen Untersuchungen konnte sich keine Substanz als den anderen überlegen erweisen. Wegen zahlreicher methodischer Probleme gestatten die durchgeführten Untersuchungen aber nicht die Empfehlung einer speziellen Substanz.

Die Auswahl sollte also primär an der eigenen Kenntnis eines Präparates orientiert werden. Zusätzlich könnte das Vorhandensein einer retardierten Präparation bzw. eine lange Wirkungsdauer bei vergleichbarer analgetischer Potenz ein Kriterium zur Wahl eines speziellen Medikamentes sein. Aus den vorrausgehenden Bemerkungen sollte deutlich werden, daß die „richtige“ Auswahl aus dem vorhandenen Angebot nicht einfach ist.

Die am häufigsten eingesetzten Substanzen sind in Tabelle 2 zusammengefaßt und hinsichtlich ihres Wirkungs- und Nebenwirkungsprofils näher charakterisiert. Der Wirkmechanismus der NSAID soll wie jener der ASS in der Hemmung der Prostaglandinsynthetase bestehen. Hieraus wird auch verständlich, warum das Nebenwirkungsspektrum dem der ASS sehr ähnlich ist (Ausnahme: die Thrombozytenaggregationshemmung ist nach Absetzen des Medikaments reversibel). Auch die Möglichkeiten einer Prophylaxe sind denen bei Einnahme von ASS vergleichbar.

Paracetamol

Diese Substanz stellt eine Alternative zu ASS und den NSAID dar, obwohl es sich insgesamt um ein sehr schwaches Analgetikum handelt. Der Nachweis einer Wirksamkeit bei Tumorschmerzen wurde durch kontrollierte klinische Studien bisher auch nicht erbracht. Belegt ist lediglich eine analgetische Wirksamkeit bei der Behandlung postoperativer Schmerzen. Bei wiederholter Gabe soll sich im Vergleich zu Einzeldosen der analgetische Effekt verstärken [42]. Paracetamol zeichnet sich durch ein insgesamt günstigeres Nebenwirkungsprofil aus als ASS und NSAID. Gleichwohl verfügt es über eine sehr geringe therapeutische Breite. Bei normaler Leberfunktion kann es ab Dosierungen von 10 g zu einem irreversiblen Leberversagen aufgrund toxischer Wirkungen in den Leberzellen kommen, hiervon sind potentiell 15 % aller Mitteleuropäer bedroht. Bei Dosen >15 g erhöht sich dieser Anteil auf nahezu 80 % [68]. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (z.B. Lebermetastasen) geboten, da hier bereits bei erheblich niedrigeren Dosen ein toxischer Effekt auftreten kann.

Sollte aus medizinischen Gründen ein Verzicht auf den Einsatz von Paracetamol nicht möglich sein, besteht eine Option in der Antagonisierung der toxischen Leberwirkungen durch die Gabe von N-Acetylcystein. Initial werden 140 mg/kg gegeben, gefolgt von repetitiven Dosen in 4stündlichem Abstand [41, 48]. Wegen der sehr kurzen Wirkungszeit von Paracetamol, muß dessen Gabe alle 4 Stunden wiederholt werden, die Dosierungen sollten zur Erzielung eines ausreichenden Effektes auch ausreichend hoch sein (10–15 mg/kg), d.h. bei normalen Erwachsenen sind 500–1000 mg/4stündlich notwendig.

Metamizol

Hierbei handelt es sich um ein weiteres alternatives Medikament zur Behandlung von leichten bis mäßigen Tumorschmerzen. Die analgetische Wirksamkeit ist belegt [45]. Nicht nachgewiesen ist allerdings die größere analgetische Potenz bei Tumorschmerzpatienten sowie der bessere spasmolytische Effekt im Vergleich zu NSAID [36, 44]. Vor der Anwendung von Metamizol wurde in der Vergangenheit immer wieder wegen des Agranulozytose-Risikos gewarnt. Die International Agranulocytosis and Aplastic Anemias Study bestimmte für Mitteleuropa ein Risiko von 1 : 1 Million Behandlungsfälle [33]. Die Mortalität wurde mit 1–2 : 10 Millionen Anwender pro Jahr angegeben [27]. Insgesamt zeichnet sich Metamizol durch ein vergleichsweise geringes Nebenwirkungspotential bei der Behandlung von Tumorschmerzen aus, ein Umstand, der bei dem reduzierten Allgemeinzustand von Tumorpatienten nicht außer Acht gelassen werden sollte.

Opioid Analgetika

Für eine erfolgreiche Behandlung von Tumorschmerzen ist die Erfahrung im Umgang mit Opioiden einer der wesentlichsten Faktoren. Ähnlich wie bei den nichtopioiden Analgetika gibt es große interindividuelle Schwankungen bei der Ansprechbarkeit von Schmerzzuständen bei Tumorpatienten. Kenntnisse der wesentlichen pharmakologischen Parameter sind bei der

Auswahl eines angemessenen Opioids essentiell. Ausgehend von den Interaktionen mit den unterschiedlichen Opioidrezeptoren lassen sich Agonisten, Partial-Agonisten und Antagonisten unterscheiden.

Antagonisten (z.B. Naloxon, Naltrexon) haben bei der Behandlung von Tumorschmerzen derzeit keinen Stellenwert. Sie könnten aber in Zukunft an Bedeutung gewinnen bei der Therapie der opioidinduzierten Obstipation, einer der wesentlichen Nebenwirkungen der oralen Opioidgabe. Es liegen aber erst wenige tierexperimentelle und humane Untersuchungen zu dieser Indikation vor [23, 30, 49]. Außerdem muß erst noch die Sicherheit einer solchen Maßnahme durch entsprechende Studien belegt werden. Die Anwendung von reinen Antagonisten bei Patienten unter einer chronischen Opioidmedikation mit reinen Agonisten erfordert einige Erfahrung, sollen nicht unerwünschte Entzugssymptome bei Tumorschmerzpatienten ausgelöst werden [30, 35].

Der Antagonist Naloxon ist auch als Zusatz zum Opioid-Agonisten Tilidin in einer fixen Kombination enthalten. Tilidin (+Naloxon), z.B. Valoron-N®, darf bei Patienten unter einer Medikation mit reinen Agonisten nicht angewendet werden, da es akute *Entzugserscheinungen* auslösen kann.

Für die *Partialagonisten* (z.B. Buprenorphin) und noch mehr für die *Agonist-Antagonisten* (z.B. Pentazozin) ist die Indikation bei der Behandlung von Tumorschmerzen sehr begrenzt. Diesen Substanzen ist gleichermaßen eigen, daß sie bei solchen Tumorpatienten eine akute Entzugssymptomatik auslösen können, die mit reinen Agonisten behandelt werden. Im Vergleich zu den reinen Agonisten sollen sowohl die Partialagonisten als auch die Agonist-Antagonisten ein geringeres Risiko aufweisen, gravierende Nebenwirkungen, z.B. eine Atemdepression, auszulösen. Andererseits zeigen diese Substanzen einen sogenannten „ceiling-Effekt“ speziell für die Analgesie, d.h. ab einer bestimmten, allerdings individuell unterschiedlichen Dosierung, ist der analgetische Effekt nicht mehr durch Dosiserhöhung zu steigern, wohl aber nehmen die Nebenwirkungen zu.

Medikamente der Wahl bei der Behandlung von Tumorschmerzen sind die *Opioid-Agonisten* (z.B. Morphin, Levo-Methadon, Fentanyl, Dipidolor, Oxycodon, Codein, Dextropropoxyphen, Dihydrocodein, Tilidin, Tramadol). Bei den Opioid-Agonisten wird zwischen mittelstarken und starken Opioiden unterschieden. Diese Differenzierung basiert nicht auf eindeutigen pharmakologischen Unterscheidungskriterien, sondern eher auf klinischer Empirie und Konvention [40].

Komplikationen und Nebenwirkungen bei der Anwendung von Opioiden

Die Ansprechbarkeit von Tumorschmerzen auf Opioide zeigt eine breite Variabilität. Einige für die akute Behandlung von Schmerzen eingesetzte Opioide sind für die Behandlung chronischer Tumorschmerzen nicht bzw. nur sehr eingeschränkt geeignet. Genannt sei hier beispielhaft das Pethidin. Da im Verlauf seines Metabolismus mit Norpethidin ein toxischer Metabolit entsteht, der zu Myoklonie, Tremor und tonisch-klonischen Krämpfen führen kann, sollte diese Substanz wenn überhaupt, nicht länger als ein bis zwei Tage angewendet werden. Besonders hoch ist das Gefährdungspotential bei Patien-

ten mit einer bestehenden bzw. sich entwickelnden Niereninsuffizienz [24].

Bei der Anwendung von Opioiden treten eine große Anzahl von Nebenwirkungen auf, die bei chronischer Verabreichung zumeist antizipativ behandelt werden sollten. Die wesentlichste Nebenwirkung ist die *Obstipation*, die bei oraler Anwendung bei nahezu allen Patienten nachweisbar ist. Hier ist die begleitende Medikation eines Laxans obligat. Die Obstipation kann in Abhängigkeit von der Opioiddosierung und eventuell vorbestehender Probleme mit der Darmfunktion derart massiv auftreten, daß eine Änderung des Applikationsweges notwendig wird.

Übelkeit und Erbrechen können vor allem zu Beginn der Opioidmedikation ein Problem darstellen, es werden aber in der Regel etwa nur ein Viertel aller Behandelten davon betroffen. In der Regel bessern sich beide Symptome innerhalb der ersten Woche nach Therapiebeginn, so daß eine Behandlung nur bei solchen Patienten angezeigt ist, die eine ausgeprägte Symptomatik zeigen. Die Gabe von Antiemetika (z.B. Metoclopramid oder niedrig dosiertem Haldol; vgl. Tab. 8) ist bei der überwiegenden Zahl der von Übelkeit und Erbrechen Betroffenen auch nur während der Initialphase der Opioidgabe notwendig. Das Fortbestehen von Übelkeit und Erbrechen über die gesamte Zeit einer Opioidtherapie ist eine seltene Ausnahme.

Bei sehr hochdosierter Opioidgabe und bei bestehender bzw. sich entwickelnder Niereninsuffizienz kann es zum Auftreten von *Myoklonien*, *Halluzinationen* und *Verwirrtheit* kommen, hier ist zumeist keine prophylaktische oder symptomatische Behandlung (z.B. Gabe von Benzodiazepinen) angezeigt, sondern eine sofortige Dosisreduktion notwendig. Diese sollte unter fortlaufender Kontrolle des neuropsychiatrischen und algisiologischen Status (cave! Entzugssymptome) erfolgen. Die Dosis muß solange abgesenkt werden, bis die genannten Symptome verschwinden. In einzelnen Fällen ist, um dennoch eine ausreichende Schmerzlinderung zu gewährleisten, auch ein Wechsel des Applikationsweges notwendig. Besondere Beachtung verdienen im Zusammenhang mit einer Opioidtherapie einige Begriffe (modifiziert nach Grond und Zech [13], die immer wieder zu falschen und den Patienten belastenden Entscheidungen führen. Genannt werden sollen hier:

- *Toleranzentwicklung*. Diese ist definiert als Wirkungsverlust bei fortgesetzter Gabe des Opioids. Eine Dosiserhöhung kann die eingetretene Wirkungsabnahme wieder ausgleichen.
- *Psychische Abhängigkeit* (Sucht). Diese bezeichnet ein unabweisbares Verlangen auf Seiten des Patienten nach der Einnahme einer Substanz, um deren psychotrope Wirkung zu erfahren. Eine Suchtentwicklung bei der chronischen Opioidtherapie von Tumorschmerzen ist eine ausgesprochene Rarität, die in weniger als 1 % der Fälle nachweisbar ist.
- *Physische Abhängigkeit*. Diese entsteht regelhaft bei Patienten unter chronischer Opioidaufnahme. Sie äußert sich am Auftreten von körperlichen Entzugssymptomen (s. Tab. 3) bei plötzlichem Absetzen oder zu schneller Reduktion der Opioiddosis. Diese Form der Abhängigkeit darf aber nicht mit einer Sucht verwechselt werden.

Tab. 3 Symptome des Opioid-Entzugs

Entzugsgrad	Zeichen
mild	Gähnen Tränen- und Nasenfluß Schwitzen Mydriasis Schlafstörungen
mäßig	Tremor Gänsehaut Hitze-/Kältegefühl Schüttelfrost Anorexie Hyperventilation Blutdruckanstieg Tachykardie Schmerzen
schwer	Ruhelosigkeit Erbrechen Durchfall

modifiziert nach Jage [22]

Die aufgeführten Nebenwirkungen und pharmakologischen Besonderheiten sind prinzipiell sowohl bei den mittelstarken als auch bei den starken Opioiden nachweisbar, wenngleich die quantitative Ausprägung unterschiedlich ist.

Mittelstarke Opiode (WHO-Stufe II)

Medikamente aus dieser Gruppe werden bei Tumorschmerzpatienten dann eingesetzt, wenn die alleinige Gabe nichtopioider Analgetika keine bzw. keine ausreichenden Effekte ergibt. Die in der Bundesrepublik am häufigsten angewendeten Substanzen aus der Gruppe der Opiode finden sich unter den mittelstarken, hier sind vor allem Tramadol und Tilidin (+Naloxon) hervorzuheben (Tab. 4). Ein weiteres mittelstarkes schnellverfügbares Opioid, welches z.Z. aber nahezu ausschließlich in Kombinationszubereitungen verordnet wird, ist Codein. Daß es auch als retardierte Zubereitung wirksam ist, konnte ebenso belegt werden wie seine analgetische Überlegenheit gegenüber Placebo in einer klinischen Studie an Tumorpatienten [9, 64]. Bei den mittelstarken Opioiden ist als weiteres Opioid noch Dextropropoxyphen zu nennen, welches aber nur retardiert verfügbar ist. Auch Tramadol, Tilidin (+Naloxon) und Dihydrocodein sind in retardierten Applikationsformen (z. T. in teilbaren Darreichungen) verfügbar.

Retardpräparationen erlauben im Vergleich zu den schnellverfügbaren Zubereitungen eine Verlängerung des Dosisintervalls von zumeist 3–4 auf 8–12 Stunden. Da der Wirkort der mittelstarken Opiode auch an den Opioidrezeptoren zu vermuten ist, sind die Nebenwirkungen einer Therapie mit diesen Substanzen opioidtypisch. Genaue Dosierungen und Dosisintervalle finden sich in Tabelle 4. Die analgetische Potenz der als mittelstark bezeichneten Opiode liegt zumeist bei 1:10 bis 1:12 verglichen mit Morphin, der Referenzsubstanz in der Schmerztherapie.

Neben den retardierten Opioiden werden auch schnell verfügbare Präparationen eingesetzt. Hierfür verwendete Substanzen umfassen: Codein, Tilidin (+Naloxon) und Tramadol. Die drei zuletzt genannten Substanzen sind in ihrem Wirkungs-

Tab. 4 Medikamente der WHO-Stufe 2

Substanz	Einzel-dosis	Dosisintervall	relevante Nebenwirkungen
Codein z.B. Codeinum phosphoricum Compretten®, codi OPT®	60 mg	3–4stündlich	Obstipation (stark), Übelkeit, Erbrechen. In der Tumorschmerztherapie nur selten eingesetzt, keine retardierte Präparation erhältlich. Wirksubstanz ist der zu 10 % entstehende Metabolit Morphin
Dextropropoxyphen retard z.B. Develin® retard	150 mg	6–8stündlich	Obstipation, Übelkeit, Erbrechen
Dihydrocodein retard z.B. DHC Mundipharma®	60–90 mg	8–12stündlich	Obstipation (stark), Übelkeit, Erbrechen. Welches die Wirksubstanz ist, wird z.Zt. noch kontrovers diskutiert
Tilidin (+Naloxon) z.B. Tilidolor®, Valoron®N	50–100 mg	4stündlich	Obstipation, Übelkeit, Erbrechen; schnelle Anflutung, Wirkungseintritt nach 10–15 min. Cave: Entzug möglich bei Verabreichung an Patienten unter chronischer Therapie mit reinen Agonisten
Tramadol z.B. Tramadol-ratiopharm®, Tramadol Stada®, Tramal®, Tramundin®	50–100 mg	4stündlich	Obstipation, Übelkeit, Erbrechen; unterschiedliche Wirkmechanismen. Vorteilhaft ist das Vorhandensein von unterschiedlichen Applikationsformen, dadurch wird eine flexible Therapiegestaltung ermöglicht
Tramadol retard z.B. Tramal® long, Tramundin® retard	100 mg	8–12stündlich	Weitgehend opioidtypische Nebenwirkungen: Obstipation geringer ausgeprägt als bei den anderen Opioiden dieser Gruppe. Über das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen liegen keine verlässlichen Daten vor

Tab. 5 Medikamente der WHO-Stufe 3

Substanz	Initiale Dosis	Dosisintervall	Besonderheiten
Buprenorphin z.B. Temgesic®, Temgesic®forte	0,2–0,4 mg	6–8stündlich	Partialagonist! Darf nicht mit anderen reinen Agonisten kombiniert werden, da die Auslösung eines akuten Entzugssyndroms nicht ausgeschlossen werden kann. Die sublinguale Gabe erleichtert die Therapie bei Patienten mit Erbrechen und Schluckstörungen! NW: Obstipation (geringer als bei Morphin), Übelkeit, Erbrechen.
Fentanyl TTS Durogesic® Membranpflaster	gemäß Tabelle 7 sonst 2,5 mg/72h	(48)– 72stündlich	Stationäre Ersteinstellung unter Aufsicht eines in der Schmerztherapie erfahrenen Arztes. Nur für die Tumorschmerztherapie zugelassen! Wegen der langen Wirkung schlechte Steuerbarkeit! Lebensbedrohliche Nebenwirkungen können sich erst allmählich entwickeln und bleiben auch nach dem Entfernen des therapeutischen Systems für viele Stunden bestehen! NW: Obstipation, jedoch wesentlich geringer als unter oraler Morphingabe, Übelkeit, Erbrechen. Bei Umstellung von retardiertem Morphin auf Fentanyl TTS kann es zum Auftreten von milden Entzugssymptomen kommen (Kupierung durch geringe Dosen von schnellverfügbarem oralen Morphin), die ursächlich noch nicht geklärt sind.
Methadon L-Polamidon® Hoechst	2,5–5 mg	6–8stündlich	Wegen sehr variabler Elimination (Halbwertszeiten von über 100 Stunden sind beschrieben) Kumulation mit der Gefahr lebensbedrohlicher Nebenwirkungen möglich! Einschleichend dosieren, Vorsicht bei Umstellung nach Äquipotenztafel, hier ist eine deutliche Dosisreduktion notwendig! Im Zweifel Beratung durch einen erfahrenen Schmerztherapeuten suchen! NW: Obstipation, Übelkeit, Erbrechen. Alternative bei ungenügender Wirksamkeit von Morphin?
Morphin z.B. Morphin Merck, Sevredol®	5–10 mg	4stündlich	Die schnellfreisetzende Zubereitung (Lösung, Tablette) ist gut steuerbar, da sie ein schnelles Erreichen eines „steady-state“ gewährleistet. Vorsicht bei alten Menschen und solchen in reduziertem Allgemeinzustand; zur Vermeidung unerwünschter Wirkungen sollte hier mit einer niedrigeren Dosis begonnen werden. Bei unzureichendem analgetischen Effekt kann die Dosis alle 24 Stunden um 50% gesteigert werden. Gleiches Vorgehen bei Dosisreduktion nach erfolgreicher kausaler Therapie. NW: Obstipation (erfordert immer die begleitende Rezeptierung eines Laxans!), Übelkeit, Erbrechen. Sedierung, Halluzinationen, Verwirrtheit sind Zeichen der Überdosierung (umgehend Dosisreduktion!).
Morphin retard MST Mundipharma®, MST® Retard-Granulat	10 mg	8–12stündlich	Mittel der Wahl in der chronischen Tumorschmerztherapie. Bei instabilem Schmerzniveau ist die zusätzliche Verordnung einer schnellverfügbaren Präparation sinnvoll. Umstellung von einem schnell- auf ein retardiert freisetzendes Morphin erfolgt auf der Basis identischer Substanzmengen. NW: wie Morphin.
Morphin retard Capros®, Kapanol®, M-long®, MST Continus®	30 mg	12–24stündlich	Grundsätzlich gelten hier dieselben Bemerkungen, wie bei dem geringer retardierten Morphin. Zusätzlich ist anzumerken, daß mit der stärkeren Retardierung (24 h) eine schlechtere Steuerbarkeit einhergeht!

spektrum mit den retardierten Opioiden vergleichbar. Untersuchungen, die die Überlegenheit eines der mittelstarken Opioiden belegen würden, sind nicht verfügbar. Es bleibt deshalb der Erfahrung des einzelnen Arztes überlassen, das ihm vertrauteste Medikament für die Behandlung seiner Tumorschmerzpatienten auszuwählen.

Starke Opioidе (WHO-Stufe III)

Auf dieser Stufe ist *Morphin* das Mittel der Wahl, an dem sich alle anderen für diese Indikation einzusetzenden Opioidе (Tab. 5) messen lassen müssen [1, 62]. Der Grund hierfür ist u.a. in der sehr umfangreichen wissenschaftlichen Untersu-

Tab. 6 Äquipotenzdosierungen gebräuchlicher Opioidе (Bezugsgröße der Vergleichsdosierungen ist das sogenannte „intramuskuläre Morphinäquivalent“)

Substanz	Applikation	Äquipotenzdosis	Bemerkung
<i>Starke Opioidе – Reine Agonisten</i>			
Morphin	oral	30 mg	Gut zur Ersteinstellung geeignet, da „steady-state“ bereits nach 24 Stunden erreicht ist. Verfügbar als Lösung oder Tablette.
Morphin	rektal	30 mg	Alternative zur oralen Gabe. Nicht von allen Patienten akzeptiert, aber Plasmaspiegel zumeist vergleichbar.
Morphin retard	oral	30 mg	Bei konstantem Dauerschmerz Mittel der Wahl zur Langzeittherapie. Bei unzureichender Analgesie, Dosis erhöhen, nicht Intervall verkürzen! Ungeeignet zur Behandlung von plötzlich auftretenden Schmerzattacken („break-through“), da das Wirkungsmaximum erst nach 3-4 Stunden erreicht wird. Verfügbar als Retardtablette, -dragee, Granulat.
Morphin	intramuskulär	10 mg	Die im. Gabe ist bei Tumorpatienten obsolet.
Morphin	subkutan	10 mg	Ist eine orale Gabe nicht mehr durchführbar bzw. sind die Nebenwirkungen zu stark, ist die sc. Gabe 1. Wahl eines kontinuierlichen invasiven Verfahrens. Erfolgt mit Hilfe kleiner tragbarer Pumpen. Sie ist auch ambulant einfach durchzuführen.
Morphin	intravenös	10 mg	Schneller Wirkungseintritt, allerdings nur kurze Wirkungsdauer, deshalb ist bei chronischer Therapie eine kontinuierliche Zufuhr notwendig. Vorteilhaft bei wechselnder Schmerzintensität, da eine zusätzliche Bolusgabe zu einer umgehenden Kupierung der Schmerzen führt. Auch hier Durchführung mittels tragbarer Pumpen. Bedienung durch Patient oder Angehörige.
Methadon	oral	20 mg	Gute orale Bioverfügbarkeit, jedoch sehr variable Halbwertszeit (bis >100 h), daher Kumulationsgefahr. Alternative bei unzureichendem Effekt von Morphin (Opioidrotation!). Erfordert einige Erfahrung im Umgang. Cave bei der Umstellung von hohen Morphindosierungen; hier ist in der Regel eine deutliche Reduktion der nach Äquipotenztafel errechneten Dosis notwendig!
Fentanyl	transdermal	0,2–0,3 mg	Sehr potenter μ -Agonist. Durch das TTS wird eine konstante Wirkstoffabgabe über 2–3 Tage erreicht. Wegen der trägen Kinetik (Wirkungseintritt erst nach 10–12 h, Wirkungsmaximum nach 24h) Anwendung nur bei stabilem Tumorschmerzsyndrom sinnvoll. Zumeist ist die zusätzliche Gabe eines schnellverfügbaren Opioids erforderlich. Das System darf nicht zerteilt werden. Ein Wechsel des TTS sollte frühestens nach 48h erfolgen, in der Regel wird es 72h belassen. Ersteinstellung nur durch in der Schmerztherapie erfahrene Ärzte unter stationären Bedingungen! <i>Ausschließlich für die Behandlung von Tumorschmerzen zugelassen!</i>
Pethidin	rektal	300 mg	Wegen des Auftretens eines toxischen Metaboliten (Norpethidin) ist P. nicht für die chronische Tumorschmerztherapie geeignet.
Pethidin	intramuskulär	75 mg	Wie rektal, zudem ist die im. Gabe bei Tumorpatienten obsolet.
<i>Partialagonist</i>			
Buprenorphin	sublingual	0,4 mg	Partialagonist, darf nicht mit reinen Agonisten kombiniert werden! Einsatz nur vor den o.g. Agonisten sinnvoll. B. weist einen „ceiling“ Effekt auf, d.h. ab einer Dosis von 1–1,5mg ist eine Zunahme des analgetischen Effektes nicht mehr zu erwarten; es kommt lediglich zu einer Verstärkung von Nebenwirkungen. B. zeichnet sich durch einen langsamen Wirkungseintritt aus, daher ist es zur Kupierung von Schmerzattacken nur bedingt geeignet. Wirkungsmaximum erst 3–4h nach Einnahme. B. verfügt insgesamt über ein günstigeres Nebenwirkungsspektrum als die anderen reinen Agonisten.
<i>Mittelstarke Opioidе</i>			
Codein	oral	300 mg	Mittelstarkes Opioid mit ausgeprägt obstipierender Wirkung. Kurze Wirkungsdauer von 3–4 h.
Dihydrocodein	oral	300 mg	Mittelstarkes Opioid mit ausgeprägt obstipierender Wirkung. Als retardierte Zubereitung erhältlich.
Tilidin (+Naloxon)	oral	300 mg	Mittelstarkes Opioid in Kombination mit einem Opiodantagonisten. Wegen des Wirkungsantagonismus ist eine parallele Anwendung mit anderen μ -Agonisten obsolet. Kurze Wirkungsdauer von 3–4 h, jedoch schneller Wirkungseintritt (10–15 min.).
Tramadol	oral	300 mg	Mittelstarkes Opioid. In zahlreichen Darreichungsformen verfügbar, daher gute Anpassung an die individuellen Bedürfnisse des Patienten möglich.

chung dieser Substanz zu suchen. Daneben liegt Morphin in sehr unterschiedlichen Applikationsformen vor, die eine sehr differenzierte Verabreichung erlauben (oral, rektal, subkutan, intramuskulär, intravenös, epidural, intrathekal, intrazerebroventrikulär). Der Stellenwert des Morphins wird auch daran deutlich, daß es als Referenzsubstanz für den Einsatz anderer Opioide verwendet wird.

Die Umrechnung der Opioide erfolgt auf der Basis des sogenannten Morphinäquivalents in Äquipotenztabellen (s. Tab. 6). Vor der unkritischen Anwendung solcher Tabellen soll aber gewarnt werden, denn besonders im höheren Dosisbereich (> 100 mg/die) ist besonders bei der Umstellung auf Methadon bzw. Levomethadon Vorsicht angebracht. Für Fentanyl liegen gut untersuchte Umrechnungstabellen (s. Tab. 7) vor.

Morphin ist für die Ersteinstellung von Schmerzpatienten bestens geeignet. Dabei sollte der schnellverfügbaren Präparation bei der enteralen Therapie, wegen des raschen Erreichens eines „steady-state“ der Vorzug vor einer retardierten gegeben werden. Bei diesem Vorgehen ist eine Beurteilung des analgetischen Effektes wie auch des Nebenwirkungsspektrums nach 24 Stunden möglich. Bei Anwendung retardierter Morphine benötigt die Einstellung eines Gleichgewichtsspiegels, wegen der verzögerten Freisetzung des Morphins zumeist etwa 48 Stunden. In bezug auf die Analgesie und mögliche Nebenwirkungen sind beide Applikationsformen bei identischer Dosis aber absolut vergleichbar [18].

Bei konstanten Dauerschmerzen ist die Umstellung der Morphingabe auf ein retardiertes Präparat indiziert. In den Fällen, bei denen neben der Dauerschmerzkomponente auch noch anfallsartige Schmerzattacken auftreten, ist die zusätzliche Verordnung einer schnellverfügbaren Präparation angezeigt. Als „Rescue-Dosis“ wird ein Sechstel der Tagesgesamtmenge verordnet. Diese Zusatzdosis kann vom Patienten alle 2–4 Stunden eingenommen werden, bis eine angemessene Schmerzlinderung erreicht ist. Auch bei nur gelegentlich auftretenden vor allem belastungsabhängigen Schmerzen kann es sinnvoll sein, eine Morphinmedikation „nach Bedarf“ zu rezeptieren, um während der schmerzfreien Phasen eine Überdosierung zu vermeiden.

Wie für alle Opioide im Rahmen der Tumorschmerztherapie gilt auch für Morphin, daß die notwendige Dosis in weiten Grenzen schwanken kann. Grond, Zech und Mitarbeiter [12] fanden bei Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung einen täglichen parenteralen Morphinbedarf von 15–360 mg/die, was bei Umrechnung auf eine orale Medikation einer Dosis von 45–1080 mg/die entspricht. In einer weiteren Untersuchung dieser Arbeitsgruppe erhielten die Patienten sogar orale Morphindosen von bis zu 2400 mg/die [67]. Wie für andere Medikamente gilt auch für Opioide, daß es große interindividuelle Wirkunterschiede gibt. Bei unzureichendem Effekt unter der Gabe eines speziellen Opioids, kann die Umstellung auf eine andere Substanz durchaus zu einem befriedigenden Behandlungsergebnis führen.

Fallberichte über eine unzureichende Analgesie unter Morphin mit adäquatem Effekt nach Umstellung auf *Methadon* liegen vor [31, 60]. Methadon ist bei der Umstellung allerdings ein nicht unproblematisches Medikament, da es eine kaum vorhersagbare Eliminationshalbwertszeit aufweist und damit potentiell lebensbedrohliche Nebenwirkungen auszulösen ver-

mag [21]. Werden Tumorpatienten primär auf Levomethadon eingestellt, so ist es mit einiger Erfahrung auch in der Tumorschmerztherapie ein sicher anwendbares Medikament und eine Alternative zu Morphin [15].

In den letzten Jahren hat sich mit dem transdermal anwendbaren *Fentanyl* eine weitere Möglichkeit bei der Behandlung konstanter Dauerschmerzen herausgebildet. Pharmakologisch hat Fentanyl als hochpotentes Opioid einige theoretische Vorteile gegenüber dem Morphin. Durch seine ausgeprägte Potenz sollte theoretisch die sich bei Dauertherapie unter allen Opioiden einstellende Toleranzentwicklung schwächer ausgeprägt sein. Aufgrund seiner starken Lipophilie ist es für die transdermale Anwendung prädestiniert. Durch die Entwicklung eines therapeutischen transdermalen Systems (TTS) wird eine allmählich und gleichmäßige Freisetzung des enthaltenen Opioids erreicht. Das als Pflaster vertriebene TTS besteht aus drei Schichten:

1. Klebeschicht. Diese dient der Fixation des TTS auf der Haut des Patienten.
2. Kontrollmembran. Diese sorgt für eine konstante Freisetzung einer definierten Fentanylmenge pro Zeiteinheit.
3. Abdeckfolie. Diese umschließt das Medikamentenreservoir.

Im Fentanylpflaster liegt das Opioid in Form eines Gemisches von Äthylhydroxycellulose sowie einem Alkohol als Transportvermittler vor. Es wird in vier verschiedenen Wirkstärken angeboten: 2,5 mg; 5,0 mg; 7,5 mg und 10,0 mg. Die normale Wirkungszeit eines Pflasters beträgt 72 Stunden, d.h. das System muß nur jeden dritten Tag gewechselt werden. In Ausnahmefällen ist allerdings ein Wechsel bereits nach 2 Tagen notwendig. Als Umrechnungsfaktor zu oralem Morphin hat sich eine Relation von annähernd 1:100 ergeben (Tab. 7) [10].

Ähnlich wie bei retardiertem Morphin kann es bei nicht stabilem Schmerzsyndrom notwendig werden, eine „Rescue-Medikation“ zu verordnen; dieses wird in der Regel mit schnellverfügbarem Morphin durchgeführt. Ist eine solche Bedarfsmedikation regelmäßig notwendig, sollte dieser Umstand beim nächsten Pflasterwechsel beachtet und die zu verabreichende Dosis entsprechend erhöht werden. Bei der Anwendung des Fentanyl TTS sollte bedacht werden, daß die Applikation eines solchen Systems erst nach 12–18 Stunden zu analgetisch wirksamen Plasmaspiegeln führt. Bei der Umstellung von oralem Morphin muß also nach Applikation des transdermalen Fentanyl-Pflasters die Morphingabe bei vorangehender Einnahme eines Retardpräparates noch einmal bzw. bei bisheriger Anwendung schnellverfügbaren Morphins noch zweimal erfolgen.

Tab. 7 Umrechnung von oralem Morphin in transdermales Fentanyl

orales Morphin (mg/die)	Fentanyl TTS (mg/die)	Fentanyl TTS (µg/h)
30–90	0,6	25
91–150	1,2	50
151–210	1,8	75
211–270	2,4	100
271–330	3,0	125
je weitere 60	+ 0,6	+ 25

modifiziert nach Donner et al. [10]

Tab. 8 Adjuvantien

Pharmakon	Dosierung (pro die)	Indikationen und Anwendungshinweise
<i>Antidepressiva</i>		
Amitriptylin z.B. Saroten® retard oder Generika	25–75–(150) mg	Neuropathische Schmerzen. Sedierend! Deshalb mit abendlicher Dosis beginnen, auch bei Schlafstörungen geeignet
Clomipramin z.B. Anafranil® oder Generika	10–50 mg	Neuropathische Schmerzen. Antriebssteigernd! Deshalb am Morgen verabreichen
Doxepin z.B. Aponal® oder Generika	25–100–(150) mg	Neuropathische Schmerzen. Sedierend! Deshalb initial abendliche Dosierung
Imipramin z.B. Tofranil® oder Generika	20–100 mg	Neuropathische Schmerzen
<i>Antikonvulsiva, Antiarrhythmika</i>		
Carbamazepin z.B. Tegreta®, Timonil® oder Generika	200–1200–(1600) mg	Neuropathische Schmerzen (Paroxysmen). Initial sedierend, deshalb einschleichend mit abendlicher Dosis von 200 mg beginnen, danach Steigerung alle 4–6 Tage um 200 mg.
Clonazepam Anteplepsin®, Rivotril®	0,3–1,0 mg	Neuropathische Schmerzen (Paroxysmen). Günstiges Wirkungs-Nebenwirkungsverhältnis.
Lidocain z.B. Xylocain® oder Generika	12–24 mg/kg Körpergewicht	Neuropathische Schmerzen (Paroxysmen). Parenterale Gabe notwendig, für Schmerztherapie nicht zugelassen.
Mexiletin Mexitil®	450–600 mg	Neuropathische Schmerzen (Paroxysmen). Keine klinischen Studien vorhanden, nicht für diese Indikation zugelassen.
Phenytoin Epanutin®, Phenhydan®, Zentropil®	300–500 mg	Neuropathische Schmerzen (Paroxysmen). Substanzspezifische eigene analgetische Wirkung?
Tocainid Xylocan®	bis 20 mg/kg Körpergewicht	Neuropathische Schmerzen. Hohes allergenes Nebenwirkungs-potential, nicht für die Schmerztherapie zugelassen.
<i>Kortikosteroide</i>		
Dexamethason z.B. Fortecortin® oder Generika	8–24–(96) mg	Hirndruck, Rückenmarkskompression, Leberkapselschmerz, Appetitsteigerung, Stimmungsaufhellung.
<i>Bisphosphonate</i>		
Clodronat Bonafos®, Ostac®	1040–3200 mg	Knochenmetastasen, Hyperkalzämie. NW: Übelkeit (vorrangig bei oraler Einnahme).
Pamidronat Aredia®	60–90 mg/3 wöchentlich	Knochenmetastasen, Hyperkalzämie. Parenterale Gabe notwendig.
<i>Antihypercalcämika</i>		
Calcitonin Karil® oder Generika	100–200 E	Phantomschmerz, Knochenmetastasen, Hyperkalzämie.
<i>Antiemetika</i>		
Domperidon Motilium®	30–120 mg	Übelkeit, Erbrechen. Extrapiramidale Bewegungsstörungen nicht zu befürchten (peripherer Dopaminantagonist).
Metoclopramid z.B. Paspertin® oder Generika	30–60 mg	Übelkeit, Erbrechen. Gastrointestinale prokinetische Wirkung. NW: extrapyramidale Bewegungsstörungen.
Haloperidol z.B. Haldol®-Janssen oder Generika	1,5–5 mg	Übelkeit, Erbrechen. Zentraler antiemetischer Effekt. Gefahr extrapyramidaler Bewegungsstörungen.
<i>Laxantien</i>		
Lactulose z.B. Bifiteral® oder Generika	15–45 ml	Osmotisches Laxans. NW: Verstärkung abdomineller Schmerzen. Wirkungseintritt nach etwa 1 bis 2 Tagen, kostengünstigere Alternativen sind Sorbit bzw. salinische Laxantien.
Natriumpicosulfat z.B. Abführtropfen-ratiopharm®, Laxoberal® oder Generika	5 mg	Kontaktlaxans führt über Stimulation des Plexus myentericus zu verstärkter Peristaltik. NW: Auslösung kolikartiger Schmerzen möglich. Wirkungseintritt nach 6–12 Stunden.
Bisacodyl z.B. Dulcolax®, Florisan®, Laxan- ratiopharm®, Laxbene®, Pyrilax®, Stadalax®	5–10 mg	Kontaktlaxans. Wirkung und Nebenwirkung wie bei Natrium-picosulfat. Nach Verwendung von Bisacodyl Suppositorien Wirkungseintritt innerhalb von 15–60 Minuten möglich.
Paraffin Agarol	2,5–15 ml	Gleitmittel, stuhlerweichend. Cave: bei gehäuften Erbrechen Gefahr einer Aspiration mit nachfolgender Lipidpneumonie. Wirkungseintritt nach 1 bis 3 Tagen.
<i>Prostaglandinanaloga</i>		
Misoprostol Cytotec®	400–800 µg	Evtl. zur Prophylaxe von GI-Nebenwirkungen von NSAID. Cave: Diarrhoe. Schmerzauslösung im Oberbauch möglich.

Fentanyl TTS ist wie alle langwirksamen Opioidpräparationen besonders geeignet für Patienten mit stabilem Schmerzniveau, mit chronischer Übelkeit bzw. chronischem Erbrechen, sowie Stenosen oder funktionellen Störungen im Gastrointestinaltrakt. Die Anwendung von Fentanyl TTS ist vom Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte ausschließlich für Tumorschmerzpatienten zugelassen worden. Außerdem darf die Ersteinstellung nur unter stationären Bedingungen unter der Aufsicht eines in der Schmerztherapie erfahrenen Arztes erfolgen. Die Weiterbehandlung ist dann durch jeden ambulanten bzw. stationär tätigen Arzt möglich.

Als weiterer reiner Agonist wird *Oxycodon* in der Bundesrepublik in die Therapie von Tumorschmerzen eingeführt. Phase-3-Studien an Tumorschmerzpatienten konnten eine analgetische Wirksamkeit dieses Opioids belegen [14]. Auch im Vergleich zu der nicht retardierten Zubereitung konnte eine vergleichbare Wirksamkeit nachgewiesen werden [34]. In seiner analgetischen Wirksamkeit ist Oxycodon – ein semisynthetisches Thebain-Derivat – mit Morphin vergleichbar. Liegt die parenterale Äquivalenzdosis etwa bei zwei Drittel derjenigen von Morphin, so wird seine orale Wirksamkeit als etwa doppelt so stark wie jene der Referenzsubstanz beschrieben [4]. Welchen Stellenwert dieses „neue“ Opioid in der Behandlung von Tumorschmerzen einnehmen wird, müssen weitere klinische Studien zeigen.

Lebensqualität und chronische Opioidgabe

Immer wieder wird die Meinung vertreten, daß mit einer oralen Morphinterapie etwa 85–95 % aller unter Schmerzen leidenden Tumorpatienten ein weitgehend schmerzfreies Leben ermöglicht werden kann (z.B. [29, 65]). Andererseits weist O'Neill [39] darauf hin, daß eine normale Lebensqualität für derart behandelte Patienten nicht möglich sei, weil es durch die Behandlung zu Beeinträchtigungen der psychomotorischen und kognitiven Funktion kommen soll, die auch nach Stabilisierung der Dosis nicht vollständig reversibel sein sollen.

In den gleichen Kontext gehört die Frage nach der *Fahrtüchtigkeit* bzw. den *kognitiven Fähigkeiten* von Tumorschmerzpatienten unter einer chronischen Opioidmedikation. Wissenschaftliche Untersuchungen zu diesem Thema wurden wiederholt publiziert (z.B. Bruera et al. [6], Sjögren und Banning [46]); jedoch wird die Aussagefähigkeit solcher experimenteller Studien für die Alltagssituation immer wieder in Frage gestellt, so daß eine abschließende verbindliche Antwort derzeit nicht gegeben werden kann. Nach geltendem Recht werden Patienten unter Opioidaufnahme als *nicht fahrtüchtig* betrachtet. Die Entscheidung darüber, ob ein Patient unter Opioidenfluß aktiv am Straßenverkehr teilnehmen sollte, muß für jeden Einzelfall unter Berücksichtigung der Einsichtsfähigkeit und des Verantwortungsbewußtseins sowie der individuellen Reaktion des jeweiligen Patienten auf die aktuelle Medikation abgewogen werden.

Adjuvantien in der Tumorschmerztherapie

Unter Adjuvantien bzw. Ko-Analgetika (s. Tab. 8) werden Medikamente verstanden, die pharmakologisch nicht zu den Analgetika gehören, die jedoch in der Tumorschmerztherapie

wesentlich zur Schmerzlinderung beitragen können [65]. Eine sehr viel weitergehende Definition geben Bruera und Ripamonti [7]. Nach Meinung dieser Autoren sind Adjuvantien bzw. Ko-Analgetika Pharmaka, die

- zur Verbesserung des analgetischen Effektes beitragen,
- zur Behandlung von durch Analgetika hervorgerufenen Nebenwirkungen eingesetzt werden,
- sonstige bei Tumorpatienten vorhandene Symptome lindern.

Der Einsatz dieser Substanzen findet zwar in großem Rahmen statt, durch kontrollierte Studien ist diese Anwendung jedoch zumeist nicht abgesichert [7]. Für den deutschsprachigen Raum fanden Zech et al. [67], daß in Abhängigkeit vom Tumorstadium zwischen 38–79 % der Patienten mit Adjuvantien und zwischen 17–37 % mit Ko-Analgetika behandelt wurden. Zahlreiche der in Tabelle 8 aufgeführten Adjuvantien bzw. Ko-Analgetika sind für diesen Zweck nicht zugelassen. Eine Anwendung im Rahmen der Tumorschmerztherapie erfolgt also unter Verantwortung des behandelnden bzw. verordnenden Arztes.

Weitergehende Verfahren der Schmerztherapie

Der Einsatz anästhesiologischer und neurochirurgischer Verfahren kommt nur in Einzelfällen bei speziellen Schmerzproblemen zur Anwendung. Regional wirkende Verfahren sind besonders bei lokalisierten nozizeptiven Schmerzen, somatischen bzw. viszeralen Ursprungs und bedingt auch bei neuropathischen Schmerzen wirksam. Wenn von anästhesiologischen Verfahren in der Schmerztherapie die Rede ist, sind zumeist spezifische Blockadetechniken und invasive Verfahren zur Verabreichung von Medikamenten gemeint. Eine Zusammenstellung und Diskussion der gebräuchlichsten invasiven Methoden findet sich in Teil 2 dieser Arbeit [17].

Literatur

1. Agency for Health Care Policy and Research (1994) Cancer pain. US Department of Health and Human Services, Rockville MD
2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (1996) Empfehlungen zur Therapie von Tumorschmerzen. Bundesärztekammer und Kassenärztliche Bundesvereinigung (Hrsg.)
3. Beaver WT (1988) Impact of non-narcotic oral analgesics on pain management. *Am J Med* 84 (Suppl 5A): 3-15
4. Benedetti C (1990) Acute pain: A review of its effects and therapy with systemic opioids. In: Benedetti C, Chapman CR, Giron G (Hrsg.) *Advances in pain research and therapy* Vol.14: 367-424
5. Bianchi Porro G, Lazzaroni M (1993) Prevention and treatment of nonsteroidal gastroduodenal lesions. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 5: 420-432
6. Bruera E, Macmillan K, Hanson J, MacDonald N (1989) The cognitive effects of the administration of narcotic analgesics in patients with cancer pain. *Pain* 39: 13-16
7. Bruera E, Ripamonti C (1993) Adjuvants to opioid analgesics. In: Patt RB (ed.) *Cancer pain*. JB Lippincott Company, Philadelphia, 143-159
8. Daut RL, Cleeland CS (1982) The prevalence and severity of pain in cancer. *Cancer* 50: 1913-1918
9. Dhaliwal HS, Sloan P, Arkininstall WW, Thirlwell MP, Babul N, Harsanyi Z, Darke AC (1995) Randomized evaluation of controlled-release codeine and placebo in chronic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 10: 612-623

10. Donner B, Zenz M, Tryba M, Strumpf M (1996) Direct conversion from oral morphine to transdermal fentanyl. *Pain* 64: 527-534
11. Geis GS, Erhardt LJ, Stead H (1992) Prevention of diclofenac-induced gastroduodenal mucosal ulcers by misoprostol. *Br J Rheumatol* 31 (Suppl 2): 180
12. Grond S, Zech D, Horrichs-Haermeyer G, Lehmann KA (1990) Schmerztherapie in der Finalphase maligner Erkrankungen. *Schmerz* 4: 22-28
13. Grond S, Zech D (1997) Systemische medikamentöse Schmerztherapie. In: Aulbert E, Zech D (Hrsg.) *Lehrbuch der Palliativmedizin*, Schattauer Stuttgart. 446-471
14. Hagen NA, Babul N (1997) Comparative clinical efficacy and safety of a novel controlled-release oxycodone formulation and controlled-release hydromorphone in the treatment of cancer pain. *Cancer* 79: 1428-1437
15. Hanekop GG, Ensink FBM (1995a) Eignung verschiedener Opioides zur Schmerztherapie. In: Henschel WF (Hrsg.) *II. Europäisches Analgesieforum*. Urban & Schwarzenberg, München. 162-177
16. Hanekop GG, Ensink FBM (1995b) Studien beim Tumorschmerz. *Onkologie* 1: 352-359
17. Hanekop GG, Ensink FBM, Bautz MT, Beck D, Kettler D (1998) Schmerztherapie bei Tumorpatienten und in der Palliativmedizin – Teil 2: Invasive Verfahren. *Zentralbl Chir* 123: 664-677
18. Hanks GW (1989) Controlled-release morphine (MST contin) in advanced cancer - the European experience. *Cancer* 63: 2378-2382
19. Hollander D (1994) Gastrointestinal complications of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Med* 96: 274-281
20. Houde RW, Wallenstein SL (1953) Methods of screening analgesics in cancer patients. *Fed Proc* 12: 332
21. Hunt G, Bruera E (1995) Respiratory depression in a patient receiving oral methadone for cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 10: 401-404
22. Jage J (1991) Wie setzt man ein Opiat ab? In: Jage J (Hrsg.) *Medikamente gegen Krebs Schmerzen*. Edition Medizin. VCH Weinheim. 133-136
23. Jurna I, Kaiser R, Kretz O, Baldauf J (1992) Oral naloxone reduces constipation but not antinociception from oral morphine in the rat. *Neurosci Lett* 142: 62-64
24. Kaiko RF, Foley KM, Grabinski PY, Heidrich G, Rogers AG, Inturrisi CE, Reidenberg MM (1983) Central nervous system excitatory effects of meperidine in cancer patients. *Ann Neurol* 13: 180-185
25. Kelsen DP, Portenoy RK, Thaler HT, Niedzwiecki D, Passik SD, Tao Y, Banks W, Brennan MF, Foley KM (1995) Pain and depression in patients with newly diagnosed pancreas cancer. *J Clin Oncol* 13: 748-755
26. Koch M, Dezi A, Ferrario F, Capurso I (1996) Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal mucosal injury. *Arch Intern Med* 156: 2321-2332
27. Kewitz H (1986) Rare but serious risks associated with non-narcotic analgesics. *Med Toxicol (Suppl 1)* 1: 86-92
28. Larkai EN, Smith JL, Lidsky MD, Sessoms SL, Graham DY (1989) Dyspepsia in NSAID users. *J Clin Gastroenterol* 11: 158-162
29. Larsen B, Macher-Hanselmann F (1995) Medikamentöse Behandlung von Tumorschmerzen. *Anaesthesist* 44: 451-466
30. Latasch L, Zimmermann M, Eberhardt B, Jurna I (1997) Aufhebung einer morphininduzierten Obstipation durch orales Naloxon. *Anaesthesist* 46: 191-194
31. Leng G, Finnegan MJ (1994) Successful use of methadone in nociceptive cancer pain unresponsive to morphine. *Palliat Med* 8: 153-155
32. Levick S, Jacobs C, Loukas DF, Gordon DH, Meyskens FL, Uhm K (1988) Naproxen sodium in treatment of bone pain due to metastatic cancer. *Pain* 35: 253-258
33. Levy M (1986) International agranulocytosis and aplastic anemia study. *J Am Med Assoc* 256: 1749-1757
34. Mandema JW, Kaiko RF, Oshlack B, Reder RF, Stanski DR (1996) Characterization and validation of a pharmacokinetic model for controlled-release oxycodone. *Br J Clin Pharmacol* 42: 747-756
35. Manfredi PL, Ribeiro S, Chandler SW, Payne R (1996) Inappropriate use of naloxone in cancer patients with pain. *J Pain Symptom Manage* 11: 131-134
36. Mehlisch DR (1983) Review of the comparative efficacy of salicylates, acetaminophen, and pyrazolones. *Am J Med* 92: 47-51
37. Minotti V, Patoia L, Roila F, Basurto C, Tonato M, Pasqualucci V, Maresca V, Del Favero A (1989) Double blind evaluation of analgesic efficacy of orally administered diclofenac, nefopam, and acetylsalicylic acid (ASA) plus codeine in chronic cancer pain. *Pain* 36: 177-183
38. Moertel CG, Ahmann DL, Taylor WF, Schwartz N (1971) Aspirin and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 60: 552-553
39. O'Neill WM (1994) The cognitive and psychomotor effects of opioid drugs in cancer pain management. *Cancer Surv* 21: 67-84
40. Portenoy RK (1990) Pharmacotherapy of cancer pain. In: *Refresher courses on pain management*. IASP, Adelaide. 101-112
41. Prescott LF (1986) Effects of non-narcotic analgesics on the liver. *Drugs* 32: 129-147
42. Quiding H, Oikarinen V, Sane J, Sjöblad AM (1984) Analgesic efficacy after single and repeated doses of codeine and acetaminophen. *J Clin Pharmacol* 24: 27-34
43. Raskin JB, White RH, Jaszewski R, Korsten MA, Schubert TT, Fort JG (1996) Misoprostol and ranitidine in the prevention of NSAID-induced ulcers. *Am J Gastroenterol* 91: 223-227
44. Rejmann F (1984) Intravenous indomethacin in biliary pain. *IRCS Med Sci* 12: 399-400
45. Rodriguez M, Barutell C, Rull M, Galvez R, Pallares J, Vidal F, Aliaga L, Moreno J, Puerta J, Ortiz P (1994) Efficacy and tolerance of oral dipyrone versus oral morphine for cancer pain. *Eur J Cancer* 30A: 584-587
46. Sjögren P, Banning A (1989) Pain, sedation, and reaction time during long-term treatment of cancer patients with oral and epidural opioids. *Pain* 39: 5-11
47. Skander MP, Ryan FP (1988) Nonsteroidal antiinflammatory drugs and pain free peptic ulceration in the elderly. *Br Med J* 297: 833-834
48. Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, Rumack BH (1988) Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. *N Engl J Med* 319: 1557-1562
49. Sykes NP (1996) An investigation of the ability of oral naloxone to correct opioid-related constipation in patients with advanced cancer. *Palliat Med* 10: 135-144
50. Takeda F (1986) Results of field-testing in Japan of the WHO draft interim guidelines on relief of cancer pain. *Pain Clin* 1: 83-89
51. Tonachella R, Gallo-Curcio C, Grossi E (1985) Diclofenac sodium in cancer pain. *Curr Ther Res* 37: 1130-1133
52. Toscani F, Piva L, Corli O, Gallucci M, Speranza R, Tamburini M, DeConno F, Ventafridda V (1994) Ketorolac versus diclofenac sodium in cancer pain. *Drug Res* 44: 550-554
53. Twycross RG (1993) Advances in cancer pain management. *J Pharm Care Pain Symptom Control* 1: 5-30
54. Vainio A, Tigerstedt I (1988) Opioid treatment for radiating cancer pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 32: 179-185
55. Valentini M, Cannizzaro R, Poletti M, Bortoluzzi R, Fracasso A, Testa V, Sozzi M, Fornasari M, Bortoluzzi F, Grazioli I (1995) Nonsteroidal antiinflammatory drugs for cancer pain. *J Clin Oncol* 13: 2637-2642
56. Ventafridda V, Fochi C, DeConno F, Sganzerla E (1980) Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs in the treatment of pain in cancer. *Br J Clin Pharmacol* 10: 343-346
57. Ventafridda V, DeConno F, Panerai AE, Maresca GC, Ripamonti C (1990a) Non-steroidal anti-inflammatory drugs as the first step in cancer pain therapy. *J Int Med Res* 18: 21-29

58. Ventafridda V, Toscani F, Tamburini M, Corli O, Gallucci M, Gottlieb A, Speranza R, DeConno F (1990b) Sodium naproxen versus sodium diclofenac in cancer pain control. *Drug Res* 40: 1132-1134
59. Ventafridda V, Sbanotto A, Burnhill R (1997) Ten years of World Health Organization guidelines – Do they really work? *Curr Opin Anaesthesiol* 10: 386-390
60. Vigano A, Fan D, Bruera E (1996) Individualized use of methadone and opioid rotation in the comprehensive management of cancer pain associated with poor prognostic indicators. *Pain* 67: 115-119
61. WHO (1984) Cancer as a global problem. *Wkly Epidemiol Rec* 59: 125-126
62. WHO (1986) Cancer pain relief. World Health Organization, Geneva
63. WHO (1990) Cancer pain relief and palliative care. World Health Organization, Geneva
64. Wildfeuer A, Pfaff G, Lach P (1994) Biopharmazeutische Eigenschaften von retardiertem Codeinphosphat. *Arzneimittelforschung* 44. 758-761
65. Woodruff R (1993) Opioid analgesics. In: Woodruff R (ed.) *Palliative medicine*. Asperula Pty Ltd, Melbourne. 61-88
66. Zech D, Buzello W (1991) Schmerzbehandlung. In: Pichlmaier H, Müller JM, Jönen-Thielemann I (Hrsg.) *Palliative Krebstherapie*. Springer Verlag, Berlin. 223-269
67. Zech DFJ, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA (1995) Validation of World Health Organization guidelines for cancer pain relief. *Pain* 63: 65-76
68. Zimmermann HJ (1981) Effects of aspirin and acetaminophen on the liver. *Arch Intern Med* 141: 333-342

Dr. Franz Bernhard M. Ensink
Zentrum Anaesthesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin
Georg-August-Universität
Robert-Koch-Straße 40
D-37075 Göttingen