

# Tumorschmerztherapie – ein Update\*

## Cancer pain treatment – update

St. Grond<sup>1</sup>, B. Tamke<sup>1</sup>, Ch. Gaul<sup>2</sup> und O. Meyer<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Direktor: Prof. Dr. J. Radke)

<sup>2</sup> Klinik und Poliklinik für Neurologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Direktor: Prof. Dr. St. Zierz)



PIN-Nr.: 050719

► **Zusammenfassung:** Eine wirksame Schmerzbehandlung gehört zu den wichtigsten ärztlichen Aufgaben, insbesondere bei fortgeschrittenen malignen Erkrankungen. Die Behandlung von Tumorschmerzen beginnt mit der Schmerzanalyse (Intensität, Lokalisation, Ätiologie und Pathophysiologie). An erster Stelle steht, soweit möglich, die kausale Therapie, also Operation, Chemo-, Hormon- und Strahlentherapie. Unter den symptomatischen Analgesieverfahren spielt die systemische Pharmakotherapie die wichtigste Rolle. Gemäß den Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation ist eine orale oder transdermale Einnahme vorzuziehen, die den Tumorkranken in seinen üblichen Lebensgewohnheiten so wenig wie möglich einschränkt. Die Analgetika müssen regelmäßig, entsprechend ihrer Wirkdauer eingenommen werden, also bevor wieder starke Schmerzen einsetzen. Die Auswahl der Analgetika folgt einem Stufenschema, beginnend mit nichtopioidhaltigen Analgetika (Stufe I), die bei zunehmenden Schmerzen mit schwachen, nicht BtmVV-pflichtigen Opioiden (Stufe II) oder starken Opioiden (Stufe III) kombiniert werden. Zur Behandlung von Durchbruchschmerzen sollte ein schnell wirkendes Opioid verschrieben werden. Auf jeder Stufe können Koanalgetika zur Behandlung spezieller Schmerzformen erforderlich sein, z.B. Antidepressiva oder Antikonvulsiva bei neuropathischen Schmerzen. Obstipation, Nausea und andere Nebenwirkungen müssen frühzeitig systematisch behandelt werden. Die parenterale, bevorzugt subkutane Pharmakotherapie ist nur indiziert, wenn die orale oder transdermale Applikation nicht möglich ist oder zu intolerablen Nebenwirkungen führt. Physiotherapie, Psychotherapie, TENS, rückenmarksnahe Pharmakotherapie, Nervenblockaden und -neurolysen können die Behandlung sinnvoll ergänzen und werden nach der individuellen Situation des Patienten eingesetzt.

► **Schlüsselwörter:** Krebs – Schmerz – Analgetika – Opioide – WHO-Empfehlungen.

► **Summary:** Effective pain relief is one of the most important tasks of a physician, in particular in advanced malignant disease. Management of cancer pain begins with an evaluation of the pain (intensity,

localisation, aetiology and pathophysiology). Whenever possible, anticancer treatment, such as surgery, chemotherapy, hormonal therapy or radiotherapy should first be initiated. The mainstay of symptomatic pain treatment is systemic pharmacotherapy. In accordance with the guidelines of the World Health Organisation, oral or transdermal administration should be given preference, since it does not limit the patient's daily activities. Analgesics must be administered regularly at fixed intervals of time. The next dose should be given before the effect of the previous one has completely worn off. The selection of analgesics is based on the three-step analgesic ladder, starting with a nonopioid drug (step I). If this fails to relieve the pain, a weak non-scheduled opioid (step II) or a strong opioid (step III) is added. To treat breakthrough pain a fast-acting opioid must be prescribed. At each analgesic step, coanalgesics to treat special types of pain may be required e.g. antidepressants or anticonvulsants against neuropathic pain. Constipation, nausea and other side effects should be treated systematically early on. Parenteral, preferably subcutaneous, administration is useful only if oral or transdermal administration is not possible or is associated with intolerable side effects. Psychotherapy, TENS, neuroaxial drug administration, nerve blockade and neurolytic blocks may be useful additional measures and should be applied as dictated by the individual clinical situation.

► **Keywords:** Cancer – Pain – Analgesics – Opioids – WHO-guidelines.

## 1. Einführung

Eine wirksame Schmerzbehandlung gehört zu den wichtigsten ärztlichen Aufgaben. In den Industrieländern werden jedoch 42-80% der Patienten mit malignen Erkrankungen unzureichend analgetisch behandelt [6,12,62]. Unzureichend behandelte Schmerzen sind einer der Gründe, die Patienten an ihrem Leiden verzweifeln lassen und dazu führten, dass in den Niederlanden eine gesetzliche Grundlage für aktive Sterbehilfe geschaffen worden ist und dass

\* Rechte vorbehalten

► diese auch in Deutschland diskutiert wird. Bundespräsident Johannes Rau formulierte hierzu in seiner Berliner Rede vom 18. Mai 2001: „Der Streit um die aktive Sterbehilfe ist die falsche Debatte. Wir können und wir müssen viel mehr als bisher für die Schmerztherapie tun. Ich wünsche mir, dass Deutschland bei der Schmerzforschung und bei der Schmerztherapie so schnell wie möglich vorbildlich wird. Das ist nun wirklich zutiefst human und ist im Interesse eines jeden von uns.“

Die wichtigsten Ursachen der Unterversorgung sind unzureichende Kenntnissen und die Sorge vor Toleranzentwicklung, Sucht und Nebenwirkungen [40,50,62,67]. Noch immer sind vielen Ärzten die Nebenwirkungen einer symptomatischen Schmerztherapie stärker präsent als die Auswirkungen chronischer Schmerzen. Es ist jedoch unstrittig, dass starke Schmerzen den Patienten schaden und möglicherweise sogar das Tumorwachstum begünstigen können [6,37].

Die mittlere Schmerzprävalenz, bezogen auf alle Krankheitsphasen, beträgt 50% [6]. In Abhängigkeit von der Tumorart leiden 20-50% der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung unter Schmerzen; diese sind teilweise der erste Hinweis auf die maligne Erkrankung. In fortgeschrittenen Krankheitsphasen leiden 55-95% der Patienten unter unnötigen Schmerzen, die bei 40-50% mäßig bis stark und bei 25-30% sehr stark bis stärkst vorstellbar sind.

## 2. Diagnostik

Der Begriff Tumorschmerz subsumiert verschiedene vielschichtige und komplexe Mechanismen [26,48]. Nicht jeder Schmerz bei Tumorpatienten ist primär dem Tumor selbst anzulasten, hinzu kommen Schmerzen durch tumorbedingte Begleiterkrankungen (z.B. Thrombosen) und Therapiefolgen (z.B. eine toxische Neuropathie durch Chemotherapeutika). Eine sorgfältige Analyse der verantwortlichen Schmerzmechanismen, der psychosozialen Situation und der Begleiterkrankungen stellt deshalb den ersten und unverzichtbaren Schritt jeder erfolgreichen Schmerztherapie dar [59,62]. Zur Abklärung ist nur selten eine apparative Diagnostik nötig, vielmehr haben sich eine detaillierte Schmerzanamnese, standardisierte Fragebögen, eine körperliche Untersuchung und die Durchsicht aller verfügbaren Befunde (radiologische Diagnostik, OP-Berichte, Histologie etc.) bewährt [26,59]. Fast immer kann ohne Belastung des Patienten eine präzise Schmerzd Diagnose bestehend aus Intensität, Lokalisation, Ätiologie und Pathophysiologie gestellt werden; vielfach werden sogar mehrere Diagnosen bei einem Patienten aufgedeckt [26,48].

### Schmerzintensität

Die Messung der Schmerzintensität ist selbstverständlicher Bestandteil jedes Patientenkontaktes und sollte genauso regelmäßig erfolgen wie die Erhebung von Puls, Blutdruck und Körpertemperatur. Neben der durchschnittlichen Schmerzintensität ist das Auftreten und die Intensität von Schmerzattacken wichtig [47,49]. Die Schmerzintensität wird durch Selbsteinschätzung des Patienten gemessen. Hierfür können verschiedene visuelle Analog- (VAS) oder numerische Rangskalen (NRS) eingesetzt werden [16]. Alte und schwer kranke Patienten bevorzugen oft deskriptive Skalen ("verbale Rangskala", VRS) mit Adjektiven in Stufen zunehmender Schmerzintensität (z.B. kein, leichter, mäßiger, starker, sehr starker, maximaler Schmerz), die auch spontan benutzt werden [16]. In der Terminalphase gewinnt die Fremdeinschätzung durch Angehörige oder Pflegekräfte an Bedeutung [27].

### Schmerzlokalisierung

Die häufigste Lokalisation von Tumorschmerzen ist die vom malignen Wachstum betroffene Körperregion [26]. Darüber hinaus können die Schmerzen auch an weit entfernten Körperstellen auftreten. Viele Patienten weisen mehrere Schmerzlokalisationen nebeneinander auf. Um alle Schmerzlokalisationen zu erfassen, hat es sich bewährt, dass die Patienten ihre Schmerzen in ein Körperschema einzeichnen.

### Schmerzursache

Die wichtigste und häufigste Schmerzursache ist eine Kompression oder Infiltration schmerzsensibler Strukturen durch Tumorwachstum (Tab. 1) [2,6,26,59]. Andererseits kann auch die vorausgegangene Tumorthherapie (Operation, Bestrahlung, Chemotherapie) zu Schmerzen führen. Tumorbedingte und therapiebedingte Schmerzen sind jedoch nicht immer leicht zu unterscheiden, weil sie in derselben Region auftreten können und bildgebende Verfahren teilweise erst im Verlauf sicher zwischen Narbe und Rezidiv unterscheiden können. Eine dritte Schmerzursache bilden tumorassoziierte Schmerzen, welche nicht direkt durch das Tumorwachstums verursacht sind, sondern als Folge tumorbedingter Symptome auftreten. Darüber hinaus gibt es Schmerzen, welche in keinem Zusammenhang mit der malignen Erkrankung stehen. Die Ausprägung von Migräne-, Osteoporose- oder Neuropathieschmerzen wird im Rahmen einer malignen Erkrankung sicher nicht abnehmen.

### Schmerztyp

Schmerzen bei Tumorpatienten haben meistens eine organische Ursache; psychosoziale Faktoren kön-

Tab. 1: Schmerzursache und Schmerztyp bei malignen Erkrankungen (nach [2,26]).

<b>Schmerzursache</b>	
Tumorbedingt (60-90%)	
• Knochen: ossäre Metastasen, Frakturen,	
• Weichteile: Infiltration von Haut, Schleimhaut, parietalem Peritoneum, Muskeln, Faszien, Blutgefäßen Lymphgefäßen	
• Viszera: Stenosen von Hohlorganen, Infiltration von Leber, Milz	
• Nervengewebe: Infiltration oder Kompression von Nerven, Plexus, Rückenmark, Gehirnmetastasen	
Therapiebedingt (10-25%)	
• Nach Operation: postoperativ, Phantomschmerz, Vernarbung, Ödem	
• Nach Chemotherapie: Mukositis, Phlebitis, Neuropathie	
• Nach Bestrahlung: Mukositis, Hautverbrennung, Fibrose, Neuropathie	
Tumorassoziiert (5-20%)	
• Dekubitus, Beinvenenthrombose, Lymphödem	
• Pilzinfektion, Zosterneuralgie	
• Paraneoplastisches Syndrom	
Unabhängig von Tumor oder Therapie (3-10%)	
• Arthrose, Rheuma, chronische Rücken- oder Kopfschmerzen	
<b>Schmerztyp</b>	
Nozizeptiv	
• Somatisch (75-89%)	
• Knochen / Periost (somatisch)	
• Weichteile / myofaszial (somatisch)	
• Ischämie	
• Viszeral (3-37%)	
Neuropathisch (14-42%)	

Tab. 2: Symptome bei Tumorpatienten mit Schmerzen (nach [25]).

<b>Symptome</b>	<b>Patienten</b>
Schmerzen	38 - 100 %
Inappetenz	8 - 79 %
Mundtrockenheit	8 - 74 %
Schlafstörungen	7 - 59 %
Neuropsychiatrische Symptome	10 - 58 %
Benommenheit	10 - 58 %
Verwirrtheit	6 - 33 %
Schwindel	3 - 38 %
Ruhelosigkeit/Tremor	6 - 42 %
Schwäche	36 - 54 %
Obstipation	23 - 54 %
Dyspnoe	10 - 53 %
Übelkeit	6 - 51 %
Dysphagie	3 - 43 %
Miktionsstörungen	3 - 37 %
Schwitzen	14 - 28 %
Dermatologische Symptome	3 - 28 %
Diarrhoe	5 - 25 %
Erbrechen	4 - 25 %
Dyspepsie, Gastritis	11 - 17 %
Pruritus	5 - 7 %

► nen ihre Intensität und Auswirkung jedoch beeinflussen [7]. Schmerzen sind die Folge einer Aktivierung von Nozizeptoren (nozizeptive Schmerzen) oder einer Irritation der nozizeptiven Nervenbahnen (neuropathische Schmerzen). Nozizeptive Schmerzen werden in somatische und viszerale Schmerzen unterteilt (Tab. 1) [26,62]. Somatische Schmerzen sind typischerweise gut lokalisierbar und werden als "spitz", "bohrend", "ziehend" oder "stechend" beschrieben. Viszerale Schmerzen sind die Folge von Kompression, Infiltration, Verlegung, Distension, Entzündung oder Nekrose der inneren Organe. Sie sind schlecht lokalisierbar, unscharf begrenzt, in entsprechende Dermatome (Headsche Zone) übertragen und werden oft als "krampfartig", "kolikartig" oder "in der Tiefe" beschrieben.

Neuropathische Schmerzen zeigen eine von nozizeptiven Schmerzen abweichende Schmerzqualität mit folgenden typischen Merkmalen: Projizierte Schmerzen, brennende oder paroxysmale Charakteristik, begleitende sensible, motorische oder vegetative Störungen sowie radiologische Hinweise auf Tumorstadium oder Narbenbildung im Bereich nervöser Leitungsbahnen. Neuropathische Schmerzen sind jedoch nicht einheitlich, sondern können sich deutlich in Charakteristik und Pathogenese unterscheiden [57].

### Psychosoziale Situation

Schmerzen sind ein komplexes psychosomatisches Erlebnis. Cicely Saunders prägte hierfür den Begriff "total pain", weil der vom Patienten empfundene Schmerz sich aus der körperlichen, psychischen, sozialen und spirituellen Dimension zusammensetzt [52]. Patienten mit starken Tumorschmerzen beschreiben manchmal ihr ganzes Leben als schmerzhaft [59]. Einerseits können Depression, Angst, Ärger, Sorgen, Einsamkeit, Abhängigkeit, Traurigkeit und andere psychosoziale Folgen der Krebserkrankung die Schmerzen und das Leiden deutlich verstärken. Andererseits sind Tumorschmerzen eine wichtige Ursache psychischer Störungen und sozialer Nachteile [6,7,59].

### Begleitsymptome

Patienten mit fortgeschrittenen Malignomen weisen neben dem Schmerz häufig eine große Anzahl weiterer Symptome auf (Tab. 2) [25]. Einige dieser Symptome sind Folgen der Schmerzbehandlung, andere beruhen auf generalisierten vegetativen, endokrinologischen oder metabolischen Veränderungen im Rahmen der malignen Erkrankung. Diese Symptome beeinträchtigen die Lebensqualität und erschweren die Schmerzbehandlung. Nur die Schmerzen zu behandeln ist nicht ausreichend; vielmehr ist ein globaler Ansatz der Symptomkontrolle erforderlich. ►

### ► 3. Grundlagen der Tumorschmerztherapie

#### 3.1 Allgemeine Maßnahmen

Der Aufbau eines Vertrauensverhältnisses zwischen Arzt und Patient ist der erste Schritt für eine gute Schmerztherapie. Hierzu gehört, dass die Patienten über die Diagnose und Prognose ihrer Erkrankung informiert sind. Keinesfalls dürfen nur die Angehörigen, nicht aber die Patienten selbst aufgeklärt werden. Die Fähigkeit des Arztes, mit seinen Patienten über Krankheit, Behandlung und Leben zu kommunizieren, macht nicht selten den Unterschied aus zwischen einem Leben in Verzweiflung und Angst und einem Leben mit Hoffnung und Zukunft. Weiterhin ist wichtig, dass dem Patienten seine Schmerzen geglaubt werden und Behandlungsversuche mit Placebo unterbleiben. Es ist wichtig, auch an einfache Maßnahmen, wie Immobilisation oder Orthesen, sorgfältige Lagerung, angepasste Kost u.a. zu denken.

Die Physiotherapie ist auch aus schmerztherapeutischer Sicht Bestandteil einer umfassenden medizinischen Betreuung des Tumorpatienten [6,59]. Dabei dürfen wir den Patienten nicht überfordern, sondern müssen uns immer wieder an den ihm verbleibenden Möglichkeiten orientieren. So können Lymphdrainagen zusammen mit Medikamenten Spannungsschmerzen in den Extremitäten lindern, passive und aktive Bewegungsübungen schmerzhafte Muskelverspannungen verringern und Gehübungen die Mobilität des Patienten verbessern. Massagen, Kälte- oder Wärmepackungen sowie Einreibungen mit mentholhaltigen Salben können myofasciale Schmerzen lindern [10]. Atem- und Bewegungsübungen können bis in die Finalphase eine wichtige ergänzende Maßnahme darstellen.

Tumorschmerzen haben oft einen bedrohenden Charakter und verstärken Gefühle der Hoffnungs- und Hilflosigkeit [7]. Ärzte und Schwestern müssen deshalb ausreichend Zeit für die Betreuung von Patienten und Angehörigen haben. Insbesondere sollten für einen kurativen Behandlungsansatz "aufgegebene" Patienten bei der Visite nicht übergangen oder Gespräche vermieden werden [6,62].

Psychologische Verfahren können dem Patienten helfen mit seinen Schmerzen besser umzugehen. Hierzu gehört das Erlernen von einfachen Entspannungstechniken (Atemübungen, progressive Muskelrelaxation, autogenes Training), die der Patient unabhängig von anderen anwenden kann [6,38,62]. Aufwendigere Verfahren sind Bio-Feedback, Hypnose, Verhaltenstherapie oder kognitive Kontrollstrategien, die die Aufmerksamkeit vom Schmerz weglenken sollen.

#### 3.2 Kausale Schmerztherapie

Die Behandlung der Schmerzursache steht an erster Stelle. Sie erfolgt in der Regel durch die entsprechenden Spezialisten und wird deshalb hier nur kurz beschrieben.

##### Tumorreduzierende Verfahren

Die beste Therapie tumorbedingter Schmerzen besteht in der Reduktion der Tumormasse durch Strahlentherapie, operative Verfahren, Chemo- und Hormontherapie [62]. Diese können jedoch auch die Lebensqualität verschlechtern. Deshalb sollte eine sorgfältige Indikationsstellung das Ziel haben, die Qualität des begrenzten Lebenszeitraums zu verbessern bzw. die beschwerdefreie Überlebenszeit zu verlängern.

Die größte Bedeutung bezüglich der schmerzlindernden Effekte hat die Strahlentherapie. Bei Knochenmetastasen kann in 41% der Fälle eine Schmerzlinderung um 50% und bei 41% eine vollständige Schmerzfreiheit erreicht werden [2]. Die Wirkung tritt in der Regel erst nach mehreren Wochen ein, wobei initial sogar eine vorübergehende Steigerung möglich ist. Die einzeitliche Bestrahlung ist wahrscheinlich genauso gut wie die fraktionierte und wird wegen des geringeren Aufwands für den Patienten oft bevorzugt [63]. Die Wirkung setzt schneller ein, und die Bestrahlungsdauer ist verkürzt. Bei diffuser Skelettmetastasierung können Halbkörperbestrahlung oder die Radionukleidbehandlung sinnvoll sein. Weitere häufige Indikationen für eine Strahlentherapie sind Schmerzen bei Hirnmetastasen, Obstruktion der V. cava, Kopf-Hals-Tumoren, Plexusinfiltration oder Rückenmarkskompression.

Palliative Operationen führen aus schmerztherapeutischer Sicht einerseits zu postoperativen Schmerzen, können aber andererseits durch Wiederherstellung der Magen-Darmpassage, Stabilisierung ossärer Metastasen, Dekompression von Nerven und plastische Deckung langfristig die Lebensqualität verbessern [34]. Eine Chemo- oder Hormontherapie ist auch bei fortgeschrittener Tumorerkrankung indiziert, wenn das Behandlungsziel ausschließlich in der Linderung tumorbedingter Schmerzen und Beschwerden liegt [3]. Auch mit einer supportiven Kortikoidgabe können bei vielen Schmerzen und Begleitsymptomen Verbesserungen erreicht werden.

##### Sonstige Verfahren zur Behandlung der Schmerzursache

Neben tumorreduzierenden Maßnahmen greifen auch andere oft einfache Verfahren an der Schmerzursache an und können – bezüglich der Schmerzursache – kausal genannt werden. Typische Beispiele sind: Lagerung bei Dekubitus, medikamentöse ►

► Therapie von Infektionen oder Obstipation, Entlastung von Abszessen, Katheterisierung bei Harnverhalt und operative Stabilisierung von Frakturen [59].

### 3.3 Symptomatische Schmerztherapie

Kausale und symptomatische Therapieverfahren schließen sich jedoch nicht aus, sondern können sich oft gut ergänzen. Die Indikation für eine symptomatische Schmerztherapie muss in jedem Tumorstadium in Abhängigkeit von der Schmerzintensität gestellt werden. Diese kann erforderlich sein, bevor die kausale Therapie greift oder erst, wenn diese nicht mehr wirksam ist. Eine früh eingeleitete Schmerztherapie führt nicht, wie oft befürchtet, zum Auftreten therapieresistenter Schmerzen in späteren Krankheitsphasen, sondern erleichtert die Behandlung bis in die Finalphase [27].

Die systemische Pharmakotherapie steht im Vordergrund der symptomatischen Schmerztherapie. Bis zu 90% aller Tumorpatienten können hiermit zufriedenstellend analgetisch behandelt werden [41,65]. Die Ergebnisse lassen sich ggf. durch die Kombination mit der regionalen Pharmakotherapie, Nervenblockaden, Neurolysen und anderen Verfahren weiter verbessern. Die Behandlung von Tumorschmerzen ist deshalb interdisziplinär und multimodal angelegt. Dies bedeutet nicht Polypragmasie, sondern dass Verfahren verschiedener Fachrichtungen parallel oder zeitlich versetzt zum Einsatz kommen (Tab. 3).

## 4. Systemische Pharmakotherapie

### 4.1 Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO)

Die WHO-Empfehlungen zur Tumorschmerztherapie [61,62] gelten wegen ihrer hohen Effektivität und guten Verträglichkeit weltweit als Standard [32, 41,65]. Sie finden sich auch in den aktuellen Empfehlungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft [2] und nationalen und internationalen Büchern [4,28,31,59,66]. Die Kernpunkte der WHO-Empfehlungen lauten:

#### Regelmäßige Einnahme der Analgetika entsprechend ihrer Wirkdauer nach einem Zeitplan

Tumorschmerzen sind meist dauerhafte Schmerzen und erfordern daher eine kontinuierliche Linderung. Die Analgetika sollten deshalb regelmäßig und antizipativ, d.h. vor dem erneuten Auftreten, eingenommen werden. Durch die präventive Therapie wird die Schmerzerinnerung gelöscht und das Vertrauen des Patienten in den Arzt gesteigert. Außerdem wird eine prophylaktische Schmerztherapie der Entwicklung einer Übererregbarkeit des nozizeptiven Systems

Tab. 3: Schmerztherapie bei malignen Erkrankungen.

#### Allgemeine Maßnahmen:

- Information, Beratung
- Psychosoziale Unterstützung
- Physiotherapie, Physikalische Therapie
- Hilfsmittel (Rollstuhl)
- Immobilisation (Bettruhe, Gipsbett, Orthesen)

#### Kausale Therapieverfahren:

- Tumorreduzierende Verfahren
  - Chemo- und Hormontherapie
  - Bestrahlung, Radionukleidbehandlung
  - Operation (Tumoresektion)
- Sonstige Behandlung der Schmerzursache
  - Pharmakotherapie von Infektionen, Obstipation
  - Lagerung bei Dekubitus, Harnblasenkatheter
  - Abszessdrainagen, Ergußpunktion,
  - Orthopädische Operationen

#### Symptomatische Therapie:

- Systemische Pharmakotherapie
  - Enteral (oral, rektal, Sonden)
  - Transdermal
  - Parenteral (intravenös, subkutan)
- Regionale Verfahren
  - Regionale Pharmakotherapie
    - Neuroaxiale Pharmakotherapie (peridural, intrathekal, intraventrikulär)
    - Nervenblockaden
  - Sonstige Verfahren
    - Akupunktur
    - TENS
    - Neurolysen

entgegenwirken. Die Einnahmeintervalle orientieren sich an der Wirkdauer der eingesetzten Analgetika. Diese beträgt für viele nichtretardierte Präparate 4 Stunden, für die heute meist bevorzugten retardierten Zubereitungen 8-12 Stunden und für transdermale Systeme 48-96 Stunden.

#### Verordnung einer Bedarfsmedikation

Für alle Patienten sollte eine Bedarfsmedikation verordnet werden, die der Patient jederzeit ohne Rücksprache einnehmen kann, z.B. bei Schmerzattacken. Im Bedarfsfalle nimmt der Patient, ohne die Dauertherapie zu unterbrechen, die verordnete Zusatzmedikation ein, idealerweise ein schnell wirkendes nichtretardierte Präparat. Die Dosis entspricht üblicherweise der 4-Stunden-Dosis, muss jedoch bei einigen Patienten individuell titriert werden. Bei paroxysmalen (neuropatischen) Schmerzattacken eignen sich auch Antikonvulsiva als Bedarfsmedikation.

#### Bevorzugung der oralen oder transdermalen Applikation

Nichtinvasive Therapieformen schränken den Patienten am wenigsten in seinen üblichen Lebens- ►

gewohnheiten ein. In ausreichender Dosis sind oral bzw. transdermal verabreichte Analgetika auch bei starken Schmerzen sehr gut wirksam. Die parenterale Applikation ist nur sinnvoll, wenn eine weniger invasive Therapie nicht mehr möglich ist.

#### Analgetikaauswahl nach einem Stufenplan

Die WHO empfiehlt, mit zunehmenden Schmerzen Nichtopioidanalgetika, Opioide für leichte bis mittlere Schmerzen (schwache Opioide) und Opioide für mittlere bis starke Schmerzen (starke Opioide) einzusetzen (Tab. 4). Falls erforderlich, können auf jeder Stufe Koanalgetika und Adjuvantien hinzugefügt werden.

Tab. 4: WHO-Stufenplan [WHO 1996] (nach [62]).

<b>WHO-Stufe I:</b>	Nichtopioid-Analgetikum
<b>WHO-Stufe II:</b>	Nichtopioid-Analgetikum + Opioid für leichte bis mittlere Schmerzen (schwaches Opioid)
<b>WHO-Stufe III:</b>	Nichtopioid-Analgetikum + Opioid für mittlere bis starke Schmerzen (starkes Opioid)
<b>In allen Stufen:</b>	zusätzlich bei Bedarf Koanalgetika und Adjuvantien

#### Individuelle Therapie und Überwachung

Die oben beschriebenen Regeln können nur sehr allgemeinen Charakter haben. Die Beachtung von individuellen Besonderheiten tragen deshalb entscheidend zum Therapieerfolg beim einzelnen Patienten bei. Jede Schmerztherapie muss in regelmäßigen Abständen überwacht und angepasst werden, u.a. weil maligne Erkrankungen oft progredient sind. Die Abstände dieser Kontrollen sind dabei sehr variabel (Stunden bis Wochen).

### 4.2 Nichtopioidanalgetika

Nichtopioidanalgetika haben sich als Analgetika der WHO-Stufe 1 etabliert [59,62], weil sie im Vergleich zu schwachen Opioiden effektiver sind [17]. In den WHO-Stufen 2 und 3 sollten die Opioide möglichst mit Nichtopioidanalgetika kombiniert werden, da beide Substanzgruppen unterschiedliche Angriffsorte haben. Es resultieren additiv analgetische Effekte und ein besseres Verhältnis von Effektivität zu Nebenwirkungen [5].

#### 4.2.1 Nichtsaure, antipyretische Analgetika

Die klinisch wichtigsten nichtsauren, antipyretischen Analgetika sind Paracetamol und Metamizol (Tab. 5). Sie wirken schmerzlindernd und fiebersenkend, zeigen jedoch keine entzündungshemmenden Effekte [8].

Metamizol wird in der Tumorschmerzbehandlung sehr häufig eingesetzt, weil es eine hohe analgetische Potenz mit sehr guter Verträglichkeit vereint

[64]. Das Risiko der gefürchteten Agranulocytose ist gering, das Blutbild sollte jedoch kontrolliert werden. Metamizol (0,2 Todesfälle/1 Million kurzfristig behandelter Patienten) ist deutlich sicherer als ASS (1,7/1 Million) und NSAIDs (5,9-11,7/1 Million) [39]. Eine häufige Nebenwirkung ist starkes Schwitzen. Metamizol wird fast vollständig resorbiert und muss wegen seiner kurzen Wirkungsdauer regelmäßig alle 4 Stunden eingenommen werden.

Paracetamol ist wegen seiner schwachen Wirkung nur ein Ausweichpräparat. Die Überdosierung von Paracetamol (> 10 g/d) führt zu einer lebensbedrohlichen Leberzellnekrose; bei vorgeschädigter Leber kann diese auch schon bei üblichen therapeutischen Dosierungen auftreten.

#### 4.2.2 Saure, antiphlogistische, antipyretische Analgetika (NSAIDs)

NSAIDs hemmen die Prostaglandinbiosynthese auch im peripheren Gewebe, wodurch analgetische und antiphlogistische Effekte sowie die typischen gastro-intestinalen, kardiovaskulären und renalen Nebenwirkungen verursacht werden (Tab. 5) [8]. Der Empfehlung nach einer möglichst geringen Dosis und kurzen Anwendungsdauer kann man in der Tumorschmerztherapie nur selten folgen. Bei Risikopatienten (Ulkusanamnese, Inappetenz, Kombination mit ASS oder Steroiden) ist eine Prophylaxe der häufigen gastrointestinalen Komplikationen mit einem Protonenpumpenhemmer erforderlich [29]. Weitere wichtige Nebenwirkungen sind Ödeme, Hypertonie, akutes Nierenversagen, kardiovaskuläre Komplikationen und pseudoallergische Reaktionen (Heuschnupfen, Asthma, Schock).

Acetylsalicylsäure (ASS), das immer noch am häufigsten eingesetzte Analgetikum, ist in der Tumorschmerztherapie wegen seiner kurzen Wirkungs-dauer und schlechten Verträglichkeit ungeeignet.

Diclofenac verbindet eine hohe antiphlogistische Potenz mit einer kurzen Eliminationshalbwertszeit. Für eine Dauertherapie sind Retardzubereitungen erforderlich. Die orale Bioverfügbarkeit schwankt sehr stark.

Ibuprofen ist wegen seiner guten Verträglichkeit und schnellen Elimination nicht rezeptpflichtig (Tabletten bis 400 mg). Es wirkt erst in höheren Dosierungen antiphlogistisch. Die Bioverfügbarkeit beträgt 80-100%. Für die Dauerbehandlung sind retardierte Zubereitungen erforderlich.

Naproxen zeichnet sich durch eine mittlere antiphlogistische Potenz und mittlere Eliminationshalbwertszeit aus. Aufgrund der Wirkzeit ist eine 8- bis 12stündliche Einnahme der nichtretardierten, zu fast 100% resorbierten Substanz ausreichend. Der Saft ist bei Schluckstörungen vorteilhaft. ▶

Tab. 5: Wichtige Analgetika und Koanalgetika.

Substanzgruppe Präparat	Klinisch sinnvolle Dosierung (mg/Tag)	Applikationsintervall Tbl. /Trpf. / Amp.	(Stunden) Ret.	TTS
<b>Nichtopioid</b>				
Celecoxib	200 - 400	12		
Diclofenac	150 - 300	4 - 6	8 - 12	
Ibuprofen	1200 - 2400	4 - 6	8 - 12	
Lumiracoxib	100 - 300	12 - 24		
Metamizol	3000 - 6000	4		
Naproxen	500 - 1000	(8-) 12		
<b>Schwache Opioid</b>				
Dihydrocodein	180 - 360		8 - 12	
Tilidin(Naloxon)	300 - 600	4	8 - 12	
Tramadol	300 - 600	4	8 - 12	
<b>Starke Opioid</b>				
Buprenorphin	0,6 - 5	6 - 8		72 - 96
Fentanyl	0,6 - 11*	0,5 - 1		48 - 72
Hydromorphon	8 - 166*		8 - 12 / 24	
Levomethadon	5 - 50*	4 - 8 (-24)		
Morphin	30 - 666*	4	8 - 12 / 24	
Oxycodon	20 - 500*		8 - 12	
Oxycodon(Naloxon)	20-500*		8 - 12	
<b>Koanalgetika</b>				
<b>Antidepressiva</b>				
Amitriptylin	10 - 75		24 (abends)	
Doxepin	10 - 75		24 (abends)	
Imipramin	20 - 75		12 (morgens)	
<b>Antikonvulsiva</b>				
Carbamezepin	200 - 1600		12	
Clonazepam	1 - 4	8		
Gabapentin	300 - 2400	8		
Pregabalin	150 - 600	12		
<b>Bisphosphonate</b>				
Clodronat	1040	24		
Pamidronat	30 - 90	3 W.		
Zolendronat	4 - 5	3 W.		
<b>Kortikosteroide</b>				
Dexamethason	4 - 16	8 - 24		

Tbl.: Tabletten, Kapseln, Dragees; Trpf.: Tropfen, Lösung, Saft; Ret.: Retardtablette, -dragee, -kapsel, Transdermales System; iv/sc: intravenös/subkutan; W.: Wochen;

\* Höchstdosis nach BtMVV, kann bei Bedarf überschritten werden.

#### ► 4.2.3 Selektive COX-2-Hemmer (Coxibe)

Coxibe wirken wie die NSAIDs analgetisch und anti-phlogistisch (Tab. 5). Wegen der fehlenden COX-1-Hemmung treten seltener gastrointestinale Nebenwirkungen auf, während das Risiko renaler Nebenwirkungen bestehen bleibt. Wegen erhöhter kardio-vaskulärer Komplikationen wurden Rofecoxib und Valdecoxib wieder vom Markt genommen. Nach heutiger Datenlage kann jedoch davon ausgegangen werden, dass auch traditionelle NSAIDs bei insgesamt positiver Nutzen-Risiko-Bilanz die Häufigkeit von Myokardinfarkten und Schlaganfällen in Abhängigkeit von Dosis und Applikationsdauer erhöhen

[2]. Bei Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung und geringer Lebenserwartung muss das kardiale Risiko der Coxibe gegen die Risikoreduktion gastrointestinaler Komplikationen abgewogen werden [2]. Diese Abwägung wird nach unseren Erfahrungen häufig zu Gunsten der Coxibe ausfallen. Es liegen keine Untersuchungen darüber vor, welches Coxib bei Tumorschmerzen besonders geeignet ist. Die längsten Erfahrungen bestehen mit Celecoxib mit einer oralen Bioverfügbarkeit von 60% und eine Eliminationshalbwertszeit von 11 Stunden. Das gerade zugelassene Lumiracoxib hat eine Bioverfügbarkeit von 75% und eine ►

► Plasmahalbwertszeit von 4 Stunden und ist als einziges Coxib eine saure Substanz [53]. Es reichert sich deshalb besonders in entzündeten Gebieten an; im Steady-state ist die synoviale Konzentration höher als die im Plasma. Dies verursacht möglicherweise besonders gute antiphlogistische Wirkungen und geringere kardiovaskuläre Komplikationen.

### 4.3 Opioide

Opioide sind die wichtigsten Substanzen der Tumorschmerztherapie und werden in den Stufen 2 und 3 des WHO-Schemas eingesetzt (Tab. 5). Ihre Indikation ergibt sich vor allem aus der Schmerzintensität. Aus (unbegründeter) Furcht vor Nebenwirkungen werden sie jedoch oft zu spät oder gar nicht eingesetzt [67].

Die Atemdepression tritt bei Überdosierung und schmerzfreien Probanden auf. Sie spielt beim Tumorpatienten dagegen keine Rolle. Vigilanzmindernde Medikamente oder eine nicht-pharmakologische Schmerztherapie erfordern ggf. eine Dosisanpassung.

Sedierung und Schläfrigkeit können vor allem initial und bei Dosissteigerung auftreten, Verwirrtheit tritt nur sehr selten auf. Länger anhaltende zentralnervöse Störungen werden oft durch sedierende Substanzen, Hirnmetastasen oder andere Hirnleistungsstörungen (metabolisch, entzündlich) verursacht. Neben einer Anpassung der Opioiddosis können selten Neuroleptika oder Amphetamine indiziert sein.

Übelkeit und Erbrechen sind häufige während einer Opioidtherapie auftretende Symptome. Weitere Ursachen sind Hirndruck, gastrointestinales Tumorstadium, Obstipation, Chemotherapeutika, Radiatio, Hyperkalzämie, Urämie und Angst. Rein opioidbedingte Übelkeit lässt in der Regel schnell nach und bedarf selten einer Dauertherapie. Initial sind oft Antiemetika (z.B. Haloperidol) sinnvoll, um die Einnahme und Resorption der Analgetika sicherzustellen.

Starke Opioide führen bei fast allen Patienten zur Obstipation; bei schwachen Opioiden oder transdermaler Applikation starker Opioide ist die Häufigkeit geringer. Weil Obstipation im Verlauf eher zunimmt und ausreichende Flüssigkeitszufuhr und ballastreiche Kost alleine fast nie ausreichen, sollten starke Opioide immer mit Laxanzien (z.B. Macrogol) kombiniert werden. Gastrointestinales Tumorstadium, Dehydration, Chemotherapeutika, Hypokaliämie, Schwäche, Bewegungsmangel und schmerzhafter Stuhlgang können die Obstipation verstärken.

Toleranz ist definiert als Wirkungsverlust eines Opioids bei fortgesetzter Gabe. Während sich für Atemdepression, Sedierung und Übelkeit schnell eine Toleranz entwickelt, gibt es keine für Obsti-

pation. Schmerzfremde Tiere und Probanden zeigen zwar auch für analgetische Effekte eine schnelle Toleranzentwicklung, in der Behandlung von Tumorpatienten mit dauerhaften Schmerzen und regelmäßiger Opioideinnahme gibt es jedoch fast nie ein therapeutisches Problem. Erforderliche Dosissteigerungen lassen sich meist durch Schmerzzunahme bei Tumorstadium erklären [13,27].

Nach Empfehlung der WHO wird der Begriff "Sucht" durch psychische und physische Abhängigkeit ersetzt. Psychische Abhängigkeit bezeichnet das unabwiesbare Verlangen nach der Einnahme einer Substanz, um deren psychotrope Wirkung zu erfahren. Die Entwicklung einer psychischen Abhängigkeit stellt eine Rarität dar, wenn Opioide zur Behandlung starker Schmerzen regelmäßig und in ausreichender Dosierung eingenommen werden [59,62,65]. Physische Abhängigkeit entsteht regelmäßig bei längerer Opioideinnahme und äußert sich durch körperliche Entzugssymptome beim Absetzen des Opioids. Die Beendigung einer Opioidtherapie sollte deshalb schrittweise erfolgen.

Die WHO unterscheidet Opioide für leichte bis mittlere Schmerzen ("schwache" Opioide) und Opioide für mittlere bis starke Schmerzen ("starke" Opioide) [62]. Diese Differenzierung beruht nicht auf grundsätzlichen pharmakologischen Unterschieden. Typische Charakteristika der in Deutschland eingesetzten schwachen Opioide sind, dass sie nicht der Betäubungsmittelverschreibungsverordnung (BtmVV) unterliegen und eine Steigerung der Dosis über eine Maximaldosis hinaus nicht sinnvoll ist.

#### 4.3.1 Schwache Opioide

Die Vorteile schwacher Opioide liegen im reduzierten Verschreibungsaufwand und geringeren Vorurteilen, wodurch die Compliance verbessert wird. Außerdem stellen sie einen didaktisch wichtigen Bestandteil des Stufenplans dar. Wichtigster Nachteil ist die begrenzte Wirksamkeit, weshalb diskutiert wird, anstelle von schwachen Opioiden bereits in Stufe 2 starke Opioide in niedriger Dosierung einzusetzen. Vergleichende Studien kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen [23,43]. Die Entscheidung zwischen schwachen Opioiden und niedrig dosierten starken Opioiden sollte deshalb nicht grundsätzlich, sondern individuell gefällt werden.

Codein gilt zwar als Referenzsubstanz schwacher Opioide, wird jedoch fast nicht mehr eingesetzt, unter anderem weil kein Retardpräparat verfügbar ist, bei 5-10% aller Patienten ("slow metabolizers") keine Wirkung eintritt und Obstipation relativ oft auftritt. Dihydrocodein liegt zwar in retardierter Form vor, bietet jedoch keine besonderen Vorteile und verursacht ebenfalls relativ häufig Obstipation. ►

► Tilidin unterliegt als Monosubstanz der BtmVV, nicht jedoch in Kombination mit Naloxon. Nach oraler Applikation wird Tilidin in der Leber zum eigentlich analgetisch wirksamen Nortilidin und Naloxon zu unwirksamen Produkten verstoffwechselt, so dass die analgetische Effektivität des Tilidins erhalten bleibt. Das Naloxon ist wahrscheinlich für die vergleichsweise geringe Obstipationsrate verantwortlich. Tilidin/Naloxon steht nur für die orale Applikation zur Verfügung (Bioverfügbarkeit 90%), in der Tumorschmerztherapie sollte die Retardform vorgezogen werden.

Sehr gut geeignet ist Tramadol, dessen analgetische Effekte nicht nur über Opiatrezeptoren, sondern indirekt auch über Noradrenalin- und Serotoninrezeptoren absteigender inhibitorischer Bahnen vermittelt werden [24]. Hierdurch wird die Analgesie verbessert und die opioidtypischen Nebenwirkungen, insbesondere die Obstipation, abgeschwächt. Tramadol hat eine Bioverfügbarkeit von 70% und eine Wirkungszeit von 4 Stunden, weshalb retardierte Zubereitungen bevorzugt werden. Tramadol kann als einziges schwaches Opioid intravenös oder subkutan infundiert werden, wobei nach schneller Injektion oft Übelkeit auftritt.

#### 4.3.2 Starke Opioide

Die Indikation für den Einsatz starker Opioide ist von der Schmerzintensität und nicht von der Lebenserwartung abhängig. Die heute geltende BtmVV erlaubt es, für alle Patienten ausreichend große Opioidmengen zu verschreiben. Höchstmengen, Zahl der Betäubungsmittel und Verschreibungszeitraum dürfen im begründeten Einzelfall überschritten werden, wenn das Rezept mit dem Buchstaben „A“ (Ausnahmerezept) gekennzeichnet wird.

Morphin ist weltweites Standardpräparat und am besten untersucht [18,59,62]. Als potenter  $\mu$ -Rezeptoragonist ohne Ceiling-effect vereint es eine gute Analgesie mit einer zufriedenstellenden Verträglichkeit. Die wichtigsten Metabolite sind Morphin-3-glucuronid, welches eher zu den unerwünschten, und Morphin-6-glucuronid, welches zu den analgetischen Wirkungen beiträgt. Es hat eine orale Bioverfügbarkeit von ca. 30%, eine hohe Plasmaproteinbindung und kann bei Niereninsuffizienz kumulieren. Nicht retardierte Tabletten sowie die wässrige Lösung, welche alle 4 h eingenommen werden müssen, eignen sich vor allem zur Behandlung von Schmerzattacken und zur initialen Dosisfindung bei progredienten Schmerzen. Für die Dauertherapie werden 8-12 (-24) h wirksame retardierte Präparate bevorzugt [45]. Bei Schluckstörungen eignen sich die Pellets aus geöffneten Kapseln oder ein Granulat, das ohne Verlust der

Retardierung mit Flüssigkeit, Joghurt oder Brei gemischt werden kann. Darüber hinaus kann Morphin intravenös oder subkutan injiziert werden.

Buprenorphin besitzt als partieller Agonist an  $\mu$ -Opioidrezeptoren zwar einen Ceiling-Effekt, jedoch erst oberhalb klinisch relevanter Dosierungen (über 5 mg/Tag) [15,56]. Wegen der sehr hohen Affinität zum  $\mu$ -Opioidrezeptor ist Buprenorphin länger (6 Stunden) und etwa 70-100mal stärker wirksam als Morphin. Entgegen einer verbreiteten Meinung sind Morphin (und andere starke Opioide) auch in Kombination mit Buprenorphin analgetisch wirksam, weil Buprenorphin nur wenige Rezeptoren besetzt. Zur Antagonisierung sind hohe Dosierungen von Naloxon erforderlich. Im Vergleich zu Morphin treten Obstipation und Atemdepression seltener auf. Bei sublingualer Applikation beträgt die Anschlagszeit ca. 30 Minuten, die Bioverfügbarkeit etwa 60% und die Wirkdauer ca. 6 Stunden. Die transdermalen Matrixpflaster erzeugen kontinuierliche Plasmaspiegel und müssen nur alle 72-96 Stunden gewechselt werden. Fentanyl ist ein reiner  $\mu$ -Opioidrezeptoren-Agonist, stark lipophil und etwa 100mal potenter als Morphin [22]. Fentanyl-Lutscher (und in Zukunft Fentanyl-Nasentropfen) zur trans mukosalen Therapie sind wegen des schnellen Wirkungseintritts von ca. 5 Minuten und der kurzen Wirkdauer von ca. 30 Minuten vor allem bei Durchbruchsschmerzen indiziert [14]. Transdermale Systeme müssen alle 48-72 Stunden gewechselt werden [22]; die neueren Matrixpflaster haben eine bessere Klebeeigenschaft und Hautverträglichkeit als die alten Reservoirpflaster [20]. Obstipation tritt seltener auf als unter oralem Morphin. Am Beispiel von transdermale Fentanyl wurde gezeigt, dass ein starkes Opioid in stabiler Dosis nicht zwingend zur Einschränkung der Fahrfähigkeit führt [51]; der entsprechende Hinweis ist deshalb nicht mehr im Beipackzettel enthalten. Die neuen iontophoretischen Patienten-kontrollierten Applikationssysteme haben eine Einsatzzeit von 24 Stunden und sind vorerst nur für postoperative Schmerzen zugelassen. Hydromorphon ist sechs- bis achtmal stärker als Morphin und hat eine orale Bioverfügbarkeit von 35%. Hydromorphon hat eine geringe Plasmaproteinbindung und bildet keine aktiven Metabolite. Dies könnte die nach ersten Untersuchungen im Vergleich zu Morphin bessere Verträglichkeit erklären [44]. Retardiertes Hydromorphon (alle 12 h) wird deshalb auch als orales starkes Opioid der ersten Wahl eingesetzt. Neuere Retardtabletten (orale osmotisch aktive Systeme) ermöglichen Applikationsintervalle von 24 Stunden [46].

Levomethadon hat im Gegensatz zu Morphin eine gute orale Bioverfügbarkeit von durchschnittlich 80%. Trotz der sehr langen Halbwertszeit von ►

► durchschnittlich 10-75 h muss Levomethadon zum Behandlungsbeginn regelmäßig alle 4-8 h eingenommen werden, um eine gleichmäßige Analgesie zu gewährleisten. Auf Grund der Diskrepanz zwischen Halbwertszeit und Wirkungsdauer besteht eine Kumulationsgefahr.

Oxycodon ist ebenfalls ein voller  $\mu$ -Opioidrezeptoragonist. Bei parenteraler Gabe ist Oxycodon schwächer, bei oraler Applikation wegen seiner höheren oralen Bioverfügbarkeit von 60-80% stärker als Morphin wirksam. Oxycodon steht als Retardtablette mit einer Wirkdauer von zwölf Stunden zur Verfügung, welche sich durch einen besonders schnellen Wirkungseintritt auszeichnet [30]. In einem neuen Retard-Präparat wird Oxycodon mit Naloxon im Verhältnis 2:1 kombiniert, um die opioidbedingte Obstipation zu vermindern.

#### 4.4 Koanalgetika

Koanalgetika sind Pharmaka, deren Hauptwirkung nicht die Schmerzlinderung ist, die aber bei speziellen Schmerzformen gut und zum Teil besser als Analgetika wirken (Tab. 5). Sie können auf jeder Stufe des WHO-Stufenplans hinzugefügt werden; die alleinige Gabe ist nur selten sinnvoll [31,59,62].

#### Antidepressiva

Antidepressiva steigern die Funktion inhibitorischer serotonerger und noradrenerger Transmitter und wirken deshalb bei neuropathischen Schmerzen analgetisch. Diese Wirkung setzt bereits in niedriger Dosierung ohne Beeinflussung der Stimmungslage ein. Zu den wichtigsten Nebenwirkungen zählen Sedierung, anticholinerge Effekte und Leberenzymanstiege. Wichtigste Indikation sind brennende neuropathische Schmerzen und andere schmerzhaft Dysästhesien. Die Therapie beginnt mit einer sehr niedrigen Dosis und wird alle 5-7 Tage bis zur ausreichenden Wirkung gesteigert. Bevorzugt wird das sedierende Amitriptylin in retardierter Form als Einzeldosis zur Nacht eingesetzt [33,42]. Alternativen sind die weniger sedierenden Substanzen Doxepin und Imipramin. Auch die neueren SNRI wie z.B. Duloxetin und Venlafaxin sind bei neuropathischen Schmerzen wirksam und deshalb für die Tumorschmerztherapie möglicherweise geeignet.

#### Antikonvulsiva

Antikonvulsiva reduzieren eine pathologisch gesteigerte Spontanaktivität durch Hemmung verschiedener Ionenkanäle. Dies erklärt die analgetischen Effekte bei einschießenden Schmerzen und dysästhetischen Dauerschmerzen neuropathischer Genese. Wegen der initial häufigen ZNS-Nebenwirkungen (Sedierung, Schwindel) beginnt die Therapie ein-

schleichend, eine Schmerzlinderung wird jedoch meist erst bei typischen antikonvulsiven Dosierungen erreicht. Seltener können auch Blutbildveränderungen, Leber- und Nierenfunktionsstörungen, kardi-ale Störungen sowie Hautreaktionen auftreten. Carbamazepin, bevorzugt retardiert, hat sich seit langem bewährt; Clonazepam kann als Tropfenlösung sehr fein titriert werden. Gabapentin und vor allem Pregabalin zeichnen sich durch ihre besonders gute Verträglichkeit aus [9,19,21]. Bei speziellen schmerztherapeutischen Indikationen zeigen auch Topiramat und Lamotrigin eine gute Wirkung.

#### Bisphosphonate

Bisphosphonate führen zu einer Osteoklastenhemmung und können deshalb die Progression von Knochenmetastasen aufhalten, Knochenschmerzen reduzieren und eine Hyperkalzämie verbessern [35,60]. Wichtigste Nebenwirkung ist das akute Nierenversagen, weshalb Bisphosphonate langsam infundiert und von ausreichender Flüssigkeitszufuhr begleitet werden. Seltener sind Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe und epigastrische Schmerzen. Bisphosphonate werden entweder alle 3(-4) Wochen langsam intravenös (z.B. Pamidronat, Zolendronat) oder kontinuierlich oral (z.B. Clodronat) eingesetzt.

#### Kortikosteroide

Kortikosteroide wirken antiphlogistisch und antiödematös [31,59,62]. Die beste analgetische Wirkung besteht deshalb bei Kompression schmerzsensibler Strukturen durch Tumorgewebe und Entzündungen (z.B. erhöhter intrakranieller Druck, Nervkompression, Leberkapselschmerz, Lymphödeme). Darüber hinaus besitzen Kortikosteroide appetitsteigernde, stimmungsaufhellende und antiemetische Effekte. Schwerwiegende Nebenwirkungen treten vor allem bei längerfristiger Einnahme auf. Dexamethason wird wegen seiner rein glukokortikoiden Wirkung bevorzugt. Die initial hohe Dosierung wird langsam auf eine Erhaltungsdosis reduziert. Bei Hirndruck oder Rückenmarkskompression sollte die Behandlung mit einer parenteralen Gabe von 100 mg Dexamethason begonnen werden.

#### Andere Koanalgetika

Bei Muskelverspannungen können Muskelrelaxantien (z.B. Tetrazepam 75-300 mg/Tag) oder das Nichtopioidanalgetikum Flupirtin eingesetzt werden, bei Spasmen oder der Überdehnung von Hohlorganen Spasmolytika (z.B. Butylscopolamin 30-100 mg/Tag) oder das Nichtopioidanalgetikum Metamizol und bei neuropathischen Schmerzen in Einzelfällen systemische Lokalanästhetika (z.B. Lidocain 1-2 mg/kg als Infusion), topische Lokalanästhetika ►

► (z.B. Lidocain-Patch 5%) oder Antiarrhythmika (z.B. Mexilitin 5-10 mg/kg/Tag). Cannabinoide wirken vor allem antiemetisch und appetitsteigernd [58]; eine analgetische Wirkung wird angenommen, konnte aber nicht nachgewiesen werden. Der Einsatz (z.B. Dronabinol 5-10 mg/Tag, BtMVV) sollte nur in Einzelfällen erwogen werden, wenn andere Maßnahmen erfolglos waren.

#### 4.5 Adjuvantien

Eine frühzeitige und ausreichende Behandlung von Nebenwirkungen ist für den Erfolg der Schmerztherapie und die Lebensqualität bedeutsam. Der prophylaktische und systematische Einsatz von Antiemetika, Laxantien und anderen Adjuvantien ist deshalb bei jedem Patientenkontakt zu erwägen [11,28,31,59,66].

Starke Opioide führen fast immer zu einer anhaltenden Obstipation ohne Toleranzentwicklung und sollten deshalb von Anfang an regelmäßig mit Laxantien kombiniert werden, auch wenn noch keine Obstipation aufgetreten ist. Bei transdermaler Applikation ist die Obstipation geringer ausgeprägt [24]. Ballastreiche Kost, ausreichende Flüssigkeitszufuhr und körperliche Aktivität sind alleine nicht ausreichend und bei Tumorpatienten häufig nicht möglich. An erster Stelle steht Macrogol (1-2 Beutel/Tag), ein osmotisch wirksames und sehr gut verträgliches Abführmittel. Laktulose wird wegen Blähungen heute seltener eingesetzt. Bei unzureichender Wirkung wird Macrogol mit salinischen Abführmitteln (Natriumpicosulfat), darmstimulierenden Abführmitteln (Bisacodyl, Sennoside) und Paraffin kombiniert. Quellstoffe sind bei fortgeschrittener Tumorerkrankung meistens ungeeignet, da die Wirksamkeit von einer ausreichenden oralen Flüssigkeitszufuhr abhängt. Suppositorien, Klysmen und Einläufe verschiedener Zusammensetzung sowie eine manuelle Ausräumung sind weitere sinnvolle Maßnahmen.

Neuroleptika sind Mittel der ersten Wahl in der Prophylaxe und Therapie von opioidinduzierter Übelkeit und Erbrechen. Die beste antiemetische Wirkung zeigen Butyrophenon-Derivate, wie Haloperidol (1-3 mg/Tag), in sehr niedriger Dosierung, weshalb die Nebenwirkungsrate gering ist. Domperidon oder Metoclopramid (30-60 mg/Tag), welche die Magenentleerung verbessern, sind vorteilhaft bei zeitlichem Zusammenhang mit dem Essen oder verzögerter Magenentleerung. Alternativen sind selektive Serotoninantagonisten, Antihistaminika, Benzodiazepine oder Steroide.

Die Gabe von Protonenpumpenhemmern (z.B. Omeprazol 20 mg/Tag) sollte bei allen Patienten mit gastrointestinalen Risiken während einer Therapie mit Kortikosteroiden oder NSAIDs erwogen werden

[29]. Auch Misoprostol wäre wirksam, verursacht aber gastrointestinale Nebenwirkungen.

#### 4.6 Orale Pharmakotherapie

Die orale Pharmakotherapie ist die Regel [18,31,62]. Sie stellt die älteste und verbreitetste Applikationsform dar und entspricht der Nahrungsaufnahme. Die wichtigsten Pharmaka sind in [Tabelle 5](#) dargestellt. Für eine hohe Compliance ist es wichtig, dem Patienten den Therapieplan genau zu erklären und eine präzise schriftliche Einnahmeverordnung auszuhandigen. Der Plan sollte an die Gewohnheiten des Patienten angepasst sein; die erste Dosis erfolgt am besten nach dem Aufstehen.

Für die Dauertherapie werden Pharmaka mit langer Wirkzeit oder retardierte Zubereitungen bevorzugt, welche 8-12stündliche Einnahmeintervalle erlauben. Bei Durchbruchsschmerzen, Schmerzattacken und schwieriger Dosisfindung müssen Präparate mit schnellem Wirkungseintritt (nichtretardierte Tabletten, Tropfen) eingesetzt werden. Für Patienten mit Schluckstörungen oder Ernährungssonden steht eine breite Palette flüssiger Zubereitungen zur Verfügung.

Die in [Tabelle 5](#) genannten Dosierungen für Nicht-opioidanalgetika und schwache Opioide sind relativ hoch, haben sich aber in der Tumorschmerztherapie als effektiv und verträglich erwiesen. Die Titration starker Opioide erfolgt vorsichtig, kann jedoch entgegen früherer Meinung auch mit Retardpräparaten erfolgen. Bei unzureichender Wirkung wird die Dosis täglich schrittweise erhöht. (z.B. bei Morphin: 30-60-90-120-180...mg/Tag). In der Regel sind Tagesdosierungen von bis 250 mg Morphin bei Tumorschmerzen ausreichend; jedoch benötigen einige Patienten Dosierungen von mehreren Gramm. Bei unzureichender Wirkung hoher Dosierungen oder nicht tolerablen Nebenwirkungen kann versucht werden, auf ein anderes Opioid und/oder einen anderen Applikationsweg zu wechseln. Umrechnungsfaktoren zu Äquivalenzdosierungen ([Tab. 6](#)) haben nur orien-

Tab. 6: Aus klinischen Erfahrungen ergeben sich folgende Äquivalenzdosierungen.

Morphin oral	60 mg/Tag:
Morphin subkutan/intravenös	20-30 mg/Tag
Morphin epidural	6 mg/Tag
Morphin intrathekal	0,6 mg/Tag
Morphin intraventrikulär	0,002 mg/Tag
Buprenorphin sublingual	0,8 mg/Tag
Buprenorphin transdermal	0,8 mg/Tag
Fentanyl transdermal	0,6 mg/Tag
Hydromorphon	8 mg/Tag
L-Methadon	20 mg/Tag
Oxycodon	30-40 mg/Tag

▶ tierenden Stellenwert und können im Einzelfall erheblich unter- oder überschritten werden. Sicherheitshalber sollte zunächst die Hälfte der berechneten Dosis eingesetzt werden, wobei eine schnell wirksame Bedarfsmedikation verfügbar sein muss. Die Dosis der Bedarfsmedikation während der Titrationsphase entspricht üblicherweise der 4-Stunden-Dosis der Dauermedikation.

Im Therapieplan (Tab. 7) wird Naproxen mit retardiertem Hydromorphon kombiniert, was 8-12stündige Einnahmeintervalle erlaubt. Bei Patienten mit Schluckstörungen können dieselben Analgetika in einer anderen Zubereitung (Naproxensaft, retardierte Morphingranula) eingesetzt werden. Bei neuropathischen Schmerzen können zusätzlich Dexamethason, und/oder Pregabalin indiziert sein. Ein Laxans (Macrogol) und ein Gastroprotektivum (Omeprazol) ergänzen die Therapie. Für unerwartete Schmerzzunahme ist nicht retardiertes Hydromorphon und für Übelkeit Haloperidol verordnet.

#### 4.7 Transdermale Therapie

Transdermale therapeutische Systeme (TTS, Pflaster) ermöglichen eine systemische Gabe von Buprenorphin und Fentanyl durch die intakte Haut [22,36,56]. Wegen des entstehenden Hautdepots beträgt die Anschlagszeit 12 bis 24 Stunden und die Wirkung kann erst 48 Stunden nach Applikation des ersten TTS beurteilt werden. Die Abklingzeit nach Entfernen des Systems beträgt ebenfalls 12 bis 24 Stunden. Solange die Systeme alle 48-96 Stunden gewechselt werden, bleiben die Serumkonzentrationen ähnlich konstant wie bei einer kontinuierlichen intravenösen Infusion.

Transdermale Opioide eignen sich wegen ihrer stabilen Pharmakokinetik für die Langzeitbehandlung von Tumorschmerzen mit stabilem Opioidbedarf. Die lange Wirkdauer, die Umgehung des Gastrointestinaltraktes, die Unabhängigkeit des Patienten und eine geringe Obstipationsrate erleichtern die Therapie und erhöhen die Compliance.

Die Schmerzbehandlung mit transdermalen Opioiden stellt in der Regel keine Monotherapie dar; alle

Regeln der systemischen Pharmakotherapie gelten weiter. Insbesondere sollten Nichtopioidanalgetika und, falls erforderlich, Koanalgetika, Adjuvantien und andere Therapieverfahren weitergeführt werden. Die sorgfältige initiale Titration der erforderlichen Dosis ist die wichtigste Voraussetzung für den Therapieerfolg. Die Latenzzeit bis zum Wirkungseintritt des erstmals applizierten TTS erfordert, dass alle Patienten jederzeit schnellwirksame Analgetika einnehmen können. Die Umstellung von anderen Opioiden erfolgt nach Äquipotenztabellen, die jedoch nur eine Orientierung geben können. Bei stärksten, nicht kontrollierten Schmerzen oder nicht möglicher oraler/sublingualer Applikation ist eine initiale intravenöse Titration und anschließende Umrechnung vorteilhaft. Bei Patienten, die bisher nicht mit starken Opioiden behandelt wurden, erhalten initial die kleinste Pflastergröße.

Die verschiedenen heute verfügbaren opioidhaltigen Pflastersysteme unterscheiden sich jedoch teilweise erheblich und dürfen keinesfalls ausgetauscht werden. Insbesondere sind Unterschiede in den Klebeeigenschaften, der Hautverträglichkeit, der allergischen Spätreaktionen, der Handhabung und der Plasmakonzentrationen im Zeitverlauf sowie Verwechslungen zu erwarten.

#### 4.8 Parenterale Therapie

Die parenterale Therapie ist nicht per se wirksamer als die orale und deshalb nur indiziert, wenn therapieresistente Symptome wie Erbrechen, Mukositis, Dysphagie, Malabsorption oder Bewußtseinsstörungen eine nichtinvasive Applikation ausschließen [31,59]. Die subkutane (s.c.) Opioidgabe gilt heute als Applikationsart der Wahl, weil sie weniger invasiv und störanfällig ist als die intravenöse (i.v.). Letztere ist nur indiziert, wenn die Patienten aus anderen Gründen (z.B. Ernährung, Chemotherapie) über einen venösen Zugang verfügen oder wenn die s.c. Therapie wegen Anasarka, schlechter peripherer Durchblutung oder Gerinnungsstörungen nicht praktikabel ist. Die intramuskuläre Morphingabe gilt als obsolet (schmerzhafter). ▶

Tab. 7: Therapieplan

Patient:	Datum:			
Medikament	7.00	15.00	23.00	Indikation
Proxen® (1 Tbl. = 250 mg)	1 Tbl.	1 Tbl.	1 Tbl.	1. Schmerzmittel
Palladonretard® (1 Kps. = 16 mg)	1 Kps.	1 Kps.	1 Kps.	2. Schmerzmittel
Gabapentin® (1 Kps. = 100 mg)	2 Kps.	2 Kps.	2 Kps.	Nervenschmerzen
Fortecortin® (1 Tbl. = 4 mg)	1 Tbl.			Abschwellung
Movicol® (1 Btl. = 13 g)	2 Btl.			Abführmittel
Pantozol® (1 Tbl. = 20 mg)	1 Tbl.			Magenschutz

Bei Schmerzen zusätzlich 2 Kps. Palladon® (1 Kps.=2,6 mg)

Bei Übelkeit: 5 Tropfen Haldol® (1 Tropfen=0,5 mg)

► Für die kontinuierliche subkutane Infusion eignen sich "Butterfly-Kanülen" (25-27 Gauge), die mit transparentem Pflaster fixiert werden, oder Subkutannadeln mit selbstklebendem Befestigungsring. Falls keine Infektionszeichen auftreten, ist ein Wechsel des Applikationsortes nur einmal wöchentlich notwendig. Die Opioidgabe (z.B. Morphin, Tramadol) kann entweder durch regelmäßige Bolusapplikationen oder durch eine kontinuierliche Infusion mit Hilfe tragbarer Pumpen erfolgen. Nach einer entsprechenden Schulung können Patienten und Angehörige oftmals die häusliche Weiterführung der Therapie in Zusammenarbeit mit dem Hausarzt übernehmen.

## 5. Regionale Therapieverfahren

Regionale Verfahren setzen lokal begrenzte Schmerzen voraus. Von Vorteil ist die geringe Rate systemischer Nebenwirkungen. Nachteilig ist die Invasivität einiger Verfahren, die in der Regel spezielle Kenntnisse voraussetzen und evtl. einen hohen apparativen Aufwand erfordern.

### 5.1 Regionale Pharmakotherapie

#### Neuroaxiale Pharmakotherapie

Rückenmarksnah verabreichte Opioide besetzen Opiatrezeptoren im Hinterhorn des Rückenmarks. Den bestechenden theoretischen Vorteilen einer regionalen Analgesie ohne systemische Nebenwirkungen oder motorische und sensible Ausfälle, stehen als Nachteile die Invasivität des Verfahrens, das Risiko von Katheterkomplikationen und der relativ hohe Versorgungsaufwand gegenüber. Außerdem gelangt ein erheblicher Teil der epidural applizierten Opioiddosis in die systemische Zirkulation bzw. wird nach Erreichen des Spinalraumes mit dem Liquor nach rostral transportiert [55]. Die Indikation der rückenmarksnahen Pharmakotherapie wird deshalb bei Tumorschmerzen heute nur noch selten gesehen: (1) effektive Schmerztherapie, aber therapieresistente belastende Nebenwirkungen oder (2) unzureichende Schmerzkontrolle trotz adäquater systemischer Therapie [28].

Rückenmarksnah Katheter können epidural oder intrathekal platziert werden. Für die epidurale Therapie sprechen die wesentlich größere Erfahrung vieler Anästhesisten und die weltweit guten Erfahrungen in der Langzeittherapie von Tumorschmerzen. Allerdings wird ein großer Teil des Opioids systemisch resorbiert und nur 2-4% gelangen wirklich in den Liquor. Außerdem entstehen oft eine epidurale Fibrose und eine daraus resultierende Verschlechterung der Diffusionsverhältnisse. Bei intrathekalen Katheterlage sind geringere Dosie-

runge erforderlich, während das Meningitisrisiko höher ist.

Epiduralkatheter sollten möglichst in der Höhe des Mittelpunkts des Schmerzareals platziert werden [28]. Intrathekale Katheter können von lumbal nach rostral vorgeschoben werden, wobei jedoch ein Risiko von Verletzungen oder Knotenbildung besteht. Bei kurzer Lebenserwartung von Tagen bis wenigen Wochen werden herkömmliche Epiduralkatheter platziert. Für eine längere Therapiedauer eignen sich spezielle Kathetersysteme, die basierend auf den guten Erfahrungen mit Broviac-Kathetern entwickelt wurden. Die Anlage von Portsystemen erfolgt heute zunehmend seltener, da sich praktische Vorteile zu getunnelten Kathetern nur bei Bolusapplikationen und nicht bei der heute meist geübten kontinuierlichen Infusion mit externen Pumpen ergeben haben. Die subkutane Implantation von Pumpen stellt die invasivste und teuerste Form der rückenmarksnahen Therapie dar. Ihr Nutzen ist bei Tumorschmerzpatienten aufgrund einer Beschränkung der Dosierungsvariationen und der möglichen Maximaldosis sowie der hohen Kosten begrenzt.

Morphin wird bevorzugt, weil es eine längere Wirkdauer besitzt als lipophile Opioide, eine deutliche Dosisreduktion im Vergleich zur systemischen Applikation ermöglicht und eine größere Ausbreitung der regionalen Analgesie zeigt [28]. Die epidurale Morphinapplikation kann mit 1/10 der oralen Dosis begonnen werden, die intrathekale Morphinapplikation mit 1/10 der epiduralen Dosis. Weil von diesen Dosierungen im Einzelfall deutlich abgewichen werden muss, erfordert jede Umstellung auf eine rückenmarksnahen Therapie eine erneute Dosistitration. Morphin wird typischerweise in einer Konzentration von 0,1-1 mg/ml intrathekal und in einer Konzentration von 1-10 mg/ml epidural appliziert. Der Zusatz von Lokalanästhetika oder Clonidin bei therapieresistenten Schmerzen oder Toleranzentwicklung hat sich bewährt.

In seltensten Ausnahmefällen, in denen alle anderen Verfahren versagt haben oder nicht Erfolg versprechend sind, kann die Indikation zur intrazerebroventrikulären Opioidanalgesie gestellt werden.

#### Nervenblockaden

Zur Behandlung von Tumorschmerzen sind Lokalanästhetika wegen ihrer begrenzten Wirkungsdauer nur selten geeignet. Bei schmerzhaften Muskelkontrakturen und paravertebralen Muskelverspannungen eignen sich Infiltrationen myofascialer Triggerpunkte. Außerdem können Lokalanästhetika bei Schmerzzuständen von begrenzter Dauer, z.B. durch diagnostische oder therapeutische Interventionen hervorgerufen, hilfreich sein. Vor neurode-

► struktiven Verfahren kann aus prognostischen Gründen eine Blockade mit Lokalanästhetika sinnvoll sein.

## 5.2 Sonstige Verfahren

Starke Tumorschmerzen waren noch in den 70er Jahren vielerorts eine Domäne neurodestruktiver Verfahren. Fortschritte in der onkologischen Therapie und der systemischen Opioidtherapie sowie die Einführung der rückenmarksnahen Opioidanalgesie führten zu einem drastischen Rückgang dieser Verfahren. Sie sind heute wegen ihrer kurzen Wirkzeit (Wochen bis Monate) und möglicher Komplikationen (z.B. Anaesthesia dolorosa, motorische Paresen/Paralysen, Sphinkterparesen) nur sehr selten indiziert.

Intrathekale Neurolysen sind nur bei segmentalen Schmerzen zwischen Th3 und Th12 (thorakal) sowie perinealen und perianalen Schmerzen möglich [28]. Paresen der unteren Extremität sowie Sphinkterparesen von Blase (3-10%) und Darm (0,5-2%) sind gefürchtete Komplikationen der sakralen Neurolysen [28]. Die Blockade des Plexus coeliacus ist nur bei rein viszerale Oberbauchschmerzen effektiv und durch die Verwendung bildgebender Verfahren (Sonographie, CT) relativ sicher [28,54]. Die perkutane Chordotomie oder Rizotomie haben heute in der Tumorschmerztherapie keine Bedeutung mehr.

Die transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) und die Akupunktur können aufgrund ihrer Nebenwirkungsarmut als adjuvante Maßnahme hilfreich sein, sie eignen sich jedoch nicht zur alleinigen Behandlung starker Schmerzen [1]. Die Elektrostimulation im Bereich des Rückenmarks oder Gehirns sind invasive und aufwendige Verfahren, die in der Tumorschmerztherapie keine Bedeutung haben.

## Literatur

1. Alimi D, Rubino C, Pichard-Leandri E, Ferman-Brule S, Dubreuil-Lemaire ML, Hill C. Analgesic effect of auricular acupuncture for cancer pain: a randomized, blinded, controlled trial. *J Clin Oncol* 2003;21:4120-4126.
2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur Therapie von Tumorschmerzen, 3. Auflage. Arzneiverordnung in der Praxis 2007;34:Sonderheft 1.
3. Aulbert E. Internistisch-onkologische Tumorschmerztherapie. In: Hankemeier U, Krizanits F, Schüle-Hein K (Hrsg.) Tumorschmerztherapie, 3. Auflage. Heidelberg: Springer; 2004:205-220.
4. Baron R, Strumpf M. Praktische Schmerztherapie. Heidelberg: Springer; 2007.
5. Bjorkman R, Ullman A, Hedner J. Morphine-sparing effect of diclofenac in cancer pain. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;44:1-5.
6. Bonica JJ. Cancer pain. In: Bonica JJ (Hrsg.) The management of pain, 2nd edition. Philadelphia: Lea & Febiger; 1990:400-460.
7. Breitbart W. Psychiatric and psychosocial aspects of cancer pain. In: Wall PD, Melzack R (Hrsg.) Textbook of pain. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994:825-859.
8. Brune K. Antipyretische Analgetika: Fieber-, Rheuma- oder Schmerzmittel. *Schmerz* 1995;9:166-172.
9. Caraceni A, Zecca E, Bonezzi C, Arcuri E, Yaya Tur R, Maltoni M, et al. Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study

Group. *J Clin Oncol* 2004;22:2909-2917.

10. Cassileth BR, Vickers AJ. Massage therapy for symptom control: outcome study at a major cancer center. *J Pain Symptom Manage* 2004;28:244-249.
11. Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, Davis C, Fallon M, McQuay H, et al. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. *J Clin Oncol* 2001;19:2542-2554.
12. Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, Edmonson JH, Blum RH, Stewart JA, et al. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *New Engl J Med* 1994;330:592-596.
13. Collin E, Poulain P, Gauvain-Piquard A, Petit G, Pichard-Leandri E. Is disease progression the major factor in morphine tolerance in cancer pain treatment? *Pain* 1993;55:319-326.
14. Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JD, Charapata S, Gay M, Busch MA, Chavez J, et al. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR). *Pain* 2001;91:123-130.
15. Cowan A. Buprenorphine: new pharmacological aspects. *Int J Clin Pract Suppl* 2003;3-8.
16. DeConno F, Caraceni A, Gamba A, Mariani L, Abbattista A, Brunelli C, et al. Pain measurement in cancer patients: a comparison of six methods. *Pain* 1994;57:151-166.
17. Eisenberg E, Berkey CS, Carr DB, Mosteller F, Chalmers TC. Efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs for cancer pain: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 1994;12:2756-2765.
18. Expert Working Group of the European Association for Palliative Care. Morphine in cancer pain: modes of administration. *Br Med J* 1996;312:823-826.
19. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain* 2005;115:254-263.
20. Freynhagen R, von Giesen HJ, Busche P, Sabatowski R, Konrad C, Grond S. Switching from reservoir to matrix systems for the transdermal delivery of fentanyl: a prospective, multicenter pilot study in outpatients with chronic pain. *J Pain Symptom Manage* 2005;30:289-297.
21. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DE, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005;352:1324-1334.
22. Grond S, Radbruch L, Lehmann KA. Clinical pharmacokinetics of transdermal opioids: focus on transdermal fentanyl. *Clin Pharmacokinet* 2000;38:59-89.
23. Grond S, Radbruch L, Meuser T, Loick G, Sabatowski R, Lehmann KA. High dose tramadol in comparison to low dose morphine for cancer pain relief. *J Pain Symptom Manage* 1999;18:174-179.
24. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:879-923.
25. Grond S, Zech D, Diefenbach C, Bischoff A. Prevalence and pattern of symptoms in patients with cancer pain: a prospective evaluation of 1635 cancer patients referred to a pain clinic. *J Pain Symptom Manage* 1994;9:372-382.
26. Grond S, Zech D, Diefenbach C, Radbruch L, Lehmann KA. Assessment of cancer pain: a prospective evaluation in 2266 cancer patients referred to a pain service. *Pain* 1996;64:107-114.
27. Grond S, Zech D, Schug SA, Lynch J, Lehmann KA. Validation of WHO-Guidelines for cancer pain relief during the last days and hours of life. *J Pain Symptom Manage* 1991;6:411-420.
28. Hankemeier U, Krizanits F, Schüle-Hein K. Tumorschmerztherapie, 3. Auflage. Heidelberg: Springer; 2004.
29. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998;338:727-734.
30. Heiskanen TE, Ruismaki PM, Seppala TA, Kalso EA. Morphine or oxycodone in cancer pain? *Acta Oncol* 2000;39:941-947.
31. Husebo S, Klaschik E. Palliativmedizin, 3. Auflage. Berlin: Springer; 2003.
32. Jadad AR, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management. Stepping up the quality of its evaluation. *JAMA* 1995;274:1870-1873. ►

- **33. Kalso E, Tasmuth T, Neuvonen PJ.** Amitriptyline effectively relieves neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Pain* 1995;64:293-302.
- 34. Keller HW, Helling HJ.** Palliativ-operative Therapie. In: Hankemeier U, Krizanits F, Schüle-Hein K (Hrsg.) Tumorschmerztherapie, 3. Auflage. Heidelberg: Springer; 2004:161-174.
- 35. Koeberle D, Bacchus L, Thuerlimann B, Senn HJ.** Pamidronate treatment in patients with malignant osteolytic bone disease and pain: a prospective randomized double-blind trial. *Support Care Cancer* 1999;7:21-27.
- 36. Langford R, McKenna F, Ratcliffe S, Vojtassak J, Richarz U.** Transdermal fentanyl for improvement of pain and functioning in osteoarthritis: a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1829-1837.
- 37. Liebeskind JC.** Pain can kill. *Pain* 1990;44:3-4.
- 38. Luebbert K, Dahme B, Hasenbring M.** The effectiveness of relaxation training in reducing treatment-related symptoms and improving emotional adjustment in acute non-surgical cancer treatment: a meta-analytical review. *Psychooncology* 2001;10:490-502.
- 39. Martinez C.** The adverse public health impact from short-term use of non-narcotic analgesics and non-steroidal antiinflammatory drugs from an epidemiologic perspective. *Klin Pharmacol Akt* 1996;7:38-40.
- 40. McCaffery M.** Pain control. Barriers to the use of available information. *Cancer* 1992;70:1438-1449.
- 41. Mercadante S.** Pain treatment and outcomes for patients with advanced cancer who receive follow-up care at home. *Cancer* 1999;85:1849-1858.
- 42. Mercadante S, Arcuri E, Tirelli W, Villari P, Casuccio A.** Amitriptyline in neuropathic cancer pain in patients on morphine therapy: a randomized placebo-controlled, double-blind crossover study. *Tumori* 2002;88:239-242.
- 43. Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, Fulfaro F, Aielli F, Ficorerla C, et al.** Low morphine doses in opioid-naïve cancer patients with pain. *J Pain Symptom Manage* 2006;31:242-247.
- 44. Nauck F, Ostgathe C, Dickerson ED, Klaschik E.** Controlled-release hydromorphone: an alternative to morphine in cancer pain. *The Pain Clinic* 2002;2:13-16.
- 45. O'Brien T, Mortimer PG, McDonald CJ, Miller AJ.** A randomized crossover study comparing the efficacy and tolerability of a novel once-daily morphine preparation (MXL capsules) with MST Continuous tablets in cancer patients with severe pain. *Palliat Med* 1997;11:475-482.
- 46. Palangio M, Northfelt DW, Portenoy RK, Brookoff D, Doyle RT, Dornseif BE, et al.** Dose conversion and titration with a novel, once-daily, OROS osmotic technology, extended-release hydromorphone formulation in the treatment of chronic malignant or nonmalignant pain. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:355-368.
- 47. Petzke F, Radbruch L, Zech D, Loick G, Grond S.** Temporal presentation of chronic cancer pain: transitory pains on admission to a multidisciplinary pain clinic. *J Pain Symptom Manage* 1999;17:391-401.
- 48. Portenoy RK.** Cancer pain: pathophysiology and syndromes. *Lancet* 1992;339:1026-1031.
- 49. Portenoy RK, Hagen NA.** Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990;41:273-281.
- 50. Radbruch L, Nauck F, Sabatowski R.** Germany: Cancer pain and palliative care – current situation. *J Pain Symptom Manage* 2002;24:183-187.
- 51. Sabatowski R, Schwalen S, Rettig K, Herberg KW, Kasper SM, Radbruch L.** Driving ability under long-term treatment with transdermal fentanyl. *J Pain Symptom Manage* 2003;25:38-47.
- 52. Saunders DC.** Pain and impending death. In: Wall PD, Melzack R (Hrsg.) Textbook of pain, 3rd Edition. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994, 861-868.
- 53. Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, Hochberg MC, Doherty M, Ehrsam E, et al.** Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:665-674.
- 54. Sharfman WH, Walsh TD.** Has the analgesic efficacy of neurolytic celiac plexus block been demonstrated in pancreatic cancer pain? *Pain* 1990;41:267-271.
- 55. Sjogren P, Banning A.** Pain, sedation and reaction time during long-term treatment of cancer patients with oral and epidural opioids. *Pain* 1989;39:5-11.
- 56. Sorge J, Sittl R.** Transdermal buprenorphine in the treatment of chronic pain: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2004;26:1808-1820.
- 57. Stute P, Soukup J, Menzel M, Sabatowski R, Grond S.** Analysis and treatment of different types of neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2003;26:1123-1131.
- 58. Tramer MR, Carroll D, Campbell FA, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ.** Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *BMJ* 2001;323:16-21.
- 59. Twycross R.** Pain relief in advanced cancer. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994.
- 60. Wardley A, Davidson N, Barrett-Lee P, Hong A, Mansi J, Dodwell D, et al.** Zoledronic acid significantly improves pain scores and quality of life in breast cancer patients with bone metastases: a randomised, crossover study of community vs hospital bisphosphonate administration. *Br J Cancer* 2005;92:1869-1876.
- 61. Weltgesundheitsorganisation.** Therapie tumorbedingter Schmerzen. München: AV-Kommunikation und Medizin-Verlag; 1988.
- 62. World Health Organization.** Cancer pain relief, 2nd edition. With a guide to opioid availability. Geneva; 1996.
- 63. Wu JS, Wong R, Johnston M, Bezjak A, Whelan T.** Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:594-605.
- 64. Yalcin S, Gullu IH, Tekuzman G, Savas C, Firat D.** A comparison of two nonsteroidal antiinflammatory drugs (diflunisal versus dipyrone) in the treatment of moderate to severe cancer pain: a randomized crossover study. *Am J Clin Oncol* 1998;21:185-188.
- 65. Zech D, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA.** Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain* 1995;63:65-76.
- 66. Zenz M, Donner B.** Schmerz bei Tumorerkrankungen. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2002.
- 67. Zenz M, Willweber-Strumpf A.** Opiophobia and cancer pain in Europe. *Lancet* 1993;II:1075-1076.

### Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Stefan Grond  
Klinik für Anästhesiologie und  
Operative Intensivmedizin  
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
Ernst-Grube-Straße 40, 06097 Halle, Deutschland  
Tel.: 0345 557 2331, Fax: 0345-557 2880  
E-Mail: stefan.grond@medizin.uni-halle.de



## ANTWORTEN CME

### 01 | 07

### HEFT 1/2007

Frage 1:	c	Frage 6:	c
Frage 2:	b	Frage 7:	a
Frage 3:	c	Frage 8:	c
Frage 4:	b	Frage 9:	d
Frage 5:	d	Frage 10:	a

## MULTIPLE-CHOICE-FRAGEN (CME 5/2007)

### 1. Tumorschmerzen

- a) Dürfen nur bei fortgeschrittener Erkrankung symptomatisch behandelt werden, weil sonst das Ansprechen onkologischer Behandlungen nicht beurteilt werden kann
- b) Werden in den industrialisierten Ländern fast immer ausreichend gelindert
- c) Können den Krankheitsverlauf negativ beeinflussen
- d) Dürfen nur von Ärzten mit der Zusatzbezeichnung „Spezielle Schmerztherapie“ mit Opioiden behandelt werden
- e) Sind fast immer sehr stark oder stärkst vorstellbar

### 2. Die Intensität von Tumorschmerzen

- a) Sollte regelmäßig gemessen werden, genauso wie Puls, Blutdruck oder Temperatur
- b) Darf nur sehr selten gemessen werden, weil dies den Patienten ständig an seine Erkrankung erinnert
- c) Kann nicht durch Selbsteinschätzung durch den Patienten gemessen werden, da Tumorpatienten oft übertreiben
- d) Ist sehr konstant; Schmerzattacken sind sehr selten
- e) Erlaubt eine gute Prognose der Lebenserwartung

### 3. Bei Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung und Schmerzen

- a) Ist eine Chemotherapie wegen der großen Belastung nicht mehr indiziert
- b) Sollte bei Knochenmetastasen eine Strahlentherapie erfolgen
- c) Darf nicht über die Prognose ihrer Erkrankung aufgeklärt werden, weil eine hohe Suizidgefahr besteht
- d) Sind physiotherapeutische Maßnahmen kontraindiziert
- e) Kann ein Therapieversuch mit Placebo sinnvoll sein

### 4. Zu den Kernpunkten der WHO-Empfehlungen zur Tumorschmerztherapie gehört nicht

- a) Bevorzugung der oralen Therapie
- b) Regelmäßige Einnahme der Analgetika, auch wenn noch keine starken Schmerzen vorhanden sind
- c) Auswahl der Analgetika nach einem Stufenplan
- d) Individuelle Therapie
- e) Verzicht auf eine Bedarfsmedikation mit einem schnell wirksamen Opioid wegen der hohen Suchtgefahr

### 5. Nichtopioidanalgetika

- a) Haben eine geringe Wirkstärke und spielen deshalb in der Tumorschmerztherapie keine Rolle
- b) Verursachen keine schweren Nebenwirkungen
- c) Können auf allen drei Stufen des WHO-Stufenplans eingesetzt werden
- d) Dürfen nicht mit Opioiden kombiniert werden
- e) Sollten stets mit einem Protonenhemmer kombiniert werden

### 6. Schwache Opiode

- a) Sind im Gegensatz zu starken Opioiden keine Agonisten des  $\mu$ -Opioidrezeptors
- b) Müssen immer zuerst eingesetzt werden, bevor starke Opiode verschrieben werden dürfen
- c) Verursachen im Gegensatz zu starken Opioiden keine physische Abhängigkeit
- d) Können so starke Übelkeit verursachen, dass die Patienten sie trotz Schmerzlinderung absetzen
- e) Verursachen keine Obstipation

### 7. Starke Opiode

- a) Dürfen auch in einer Dosis über der Maximaldosis verschrieben werden, wenn das Rezept mit dem Buchstaben "A" gekennzeichnet wurde
- b) Sollten erst möglichst spät im Krankheitsverlauf eingesetzt werden, damit die Patienten bis zum Lebensende zufriedenstellend behandelt werden können
- c) Müssen vor allem initial mit einem Laxanz kombiniert werden, weil Obstipation wegen einer schnellen Toleranzentwicklung meist spontan nachlässt
- d) Verhindern bei fast allen Patienten die typischen Aktivitäten des täglichen Lebens
- e) Müssen bei starken Schmerzen parenteral gegeben werden

### 8. Bei neuropathischen Schmerzen

- a) Haben Opiode keine Wirkung
- b) Ist Pregabalin ein sinnvolles Koanalgetikum
- c) Ist Diazepam ein sinnvolles Koanalgetikum
- d) Ist Haloperidol ein sinnvolles Koanalgetikum
- e) Ist Pamidronat ein sinnvolles Koanalgetikum

### 9. Transdermale Opiode

- a) Führen wegen ihrer hohen Lipophilie zu einer besseren Schmerzlinderung als Morphin
- b) Werden wegen ihrer langen Anflutungszeit bei Tumorschmerzen nicht mehr empfohlen
- c) Eignen sich vor allem bei akuten Schmerzen
- d) Dürfen nicht mit oralen Opioiden kombiniert werden
- e) Haben ein geringeres Obstipationsrisiko als Morphin

### 10. Welches Verfahren ist in der Tumorschmerztherapie nicht sinnvoll

- a) Neurolyse des Plexus coeliacus
- b) Morphin über einen Periduralkatheter
- c) Neurolyse des N. femoralis
- d) Lokalanästhetika über einen Periduralkatheter
- e) Intrathekale Neurolyse.

# Änderung der Teilnahmebedingungen an der zertifizierten Fortbildung (CME) ab April 2007

Ab April 2007 können Antworten auf die Multiple-Choice-Fragen der CME-Fortbildungsbeiträge aus unserer Zeitschrift A&I nur noch online über unser eLearning-Portal, die Fortbildungsplattform von BDA / DGAI / DAAF eingereicht werden. Damit wird die CME-Zertifizierung über die Printmedien und das Internet einheitlich abgewickelt. Es gelten nur noch die Zugangsdaten (E-Mail und Passwort) unseres eLearning-Portals; bisherige Zugangsdaten sind somit hinfällig.

Das Einreichen des Antwortbogens per Telefax oder über die Onlineadresse (<http://cme.anaesthesisten.de>) ist ab April nicht mehr möglich!

In jedem Heft wird Ihnen eine PIN-Nummer zur Verfügung gestellt, mit der Sie den Beitrag kostenlos buchen und anschließend die CME-Wissensfragen beantworten können. Bei korrekter Beantwortung erhalten Sie sofort ein Teilnahmezertifikat, das die erreichten CME-Fortbildungspunkte ausweist und zur Vorlage bei Ihrer zuständigen Landesärztekammer dient.

Zur kostenfreien Teilnahme müssen Sie den entsprechenden Kurs mit der folgenden **PIN-Nummer** buchen: **050719**

Je Fortbildungsbeitrag ist ein Satz von Multiple-choice-Fragen zu beantworten. Entsprechend den Bewertungskriterien der Bayerischen Landesärztekammer erhalten Sie einen Fortbildungspunkt, wenn Sie mindestens 70% der Fragen zutreffend beantwortet haben. Ab 100% richtiger Antworten erhalten Sie zwei Fortbildungspunkte. Die richtigen Antworten werden unmittelbar nach Einsendeschluss in dieser Zeitschrift bekanntgegeben. Die Fortbildungspunkte werden auch von den anderen Ärztekammern, gemäß den jeweiligen Bestimmungen, anerkannt.

**Einsendeschluss: 31.07.2007**



## 1. Schritt

[www.my-bda.com](http://www.my-bda.com)

Aufruf unserer Kursangebote



## 2. Schritt

Die Anmeldung erfolgt durch Eingabe von:

- E-Mail (=Kennung)
- Passwort (wenn nicht vorhanden, bitte unter [klazovska@dgai-ev.de](mailto:klazovska@dgai-ev.de) anfordern)

## 3. Schritt

Gewünschten A&I-Beitrag (CME)  
anwählen und buchen



## 4. Schritt

Eingabe der in der A&I bekannt-  
gegebenen PIN-Nummer

## 5. Schritt

Bearbeitung der zertifizierten Fortbildung  
- Viel Erfolg!

Weitere Informationen: Klaudija Lazovska, Tel.: 0911 9337821, E-Mail: [klazovska@dgai-ev.de](mailto:klazovska@dgai-ev.de) [www.my-bda.com](http://www.my-bda.com)

### DGAI / BDA - Geschäftsstelle

Roritzerstraße 27, D-90419 Nürnberg  
Tel.: 0911 933780, Fax: 0911 3938195,  
E-Mail: [dgai@dgai-ev.de](mailto:dgai@dgai-ev.de), <http://www.dgai.de>  
E-Mail: [bda@dgai-ev.de](mailto:bda@dgai-ev.de), <http://www.bda.de>

### Geschäftsführung

Priv.-Doz. Dr. med. Alexander Schleppers, Dipl.-Sozw. Holger Sorgatz

### Sekretariat:

Monika Gugel 0911 9337811  
Alexandra Hisom, M.A. 0911 9337812  
Klaudija Lazovska 0911 9337821  
E-Mail: [dgai@dgai-ev.de](mailto:dgai@dgai-ev.de), E-Mail: [bda@dgai-ev.de](mailto:bda@dgai-ev.de)

### Rechtsabteilung

Dr. iur. Elmar Biermann, Ass. iur. Evelyn Weis

### Sekretariat:

Gabriele Schneider-Trautmann (A - K) 0911 9337827  
Claudia Wentzel (L - Z) 0911 9337817  
E-Mail: [BDA.Justitiare@dgai-ev.de](mailto:BDA.Justitiare@dgai-ev.de)

### Buchhaltung / Mitgliederverwaltung

Kathrin Barbian 0911 9337816 Karin Rauscher 0911 9337815  
E-Mail: [DGAI.Mitgliederverw@dgai-ev.de](mailto:DGAI.Mitgliederverw@dgai-ev.de)  
E-Mail: [BDA.Mitgliederverw@dgai-ev.de](mailto:BDA.Mitgliederverw@dgai-ev.de)

### BDA - Referate:

#### Referat für Versicherungsfragen

Ass. iur. Evelyn Weis  
Roritzerstraße 27, D-90419 Nürnberg, Tel.: 0911 9337817 oder 27  
Fax: 0911 3938195, E-Mail: [BDA.Versicherungsref@dgai-ev.de](mailto:BDA.Versicherungsref@dgai-ev.de)

#### Referat für Krankenhausmanagement und -ökonomie

Priv.-Doz. Dr. med. Alexander Schleppers  
Keltenweg 9c, D-65843 Sulzbach  
Tel.: 06196 580441, Fax: 06196 580442, E-Mail: [Aschleppers@t-online.de](mailto:Aschleppers@t-online.de)

#### Referat für den vertragsärztlichen Bereich

Elmar Mertens Bürozeiten: 9.00 - 13.00 Uhr (Mo. - Fr.)  
Niedergelassener Anästhesist  
Trierer Straße 766, D-52078 Aachen  
Tel.: 0241 4018533, Fax: 0241 4018534  
E-Mail: [bda-Mertens@T-Online.de](mailto:bda-Mertens@T-Online.de)