

4 Schmerztherapie und Symptomkontrolle in der Palliativmedizin

E. Klaschik

4.1 Häufigkeit von Schmerzen bei Patienten mit Tumorerkrankungen

In Deutschland erkranken jährlich ca. 400.000 Menschen neu an einer Tumorerkrankung [8]. Die Mehrzahl der Patienten wird im Verlauf der Erkrankung an Schmerzen unterschiedlicher Intensität leiden. In der Frühphase einer Tumorerkrankung berichten etwa 20–50%, im fortgeschrittenen Stadium etwa 55–95% der Patienten über Schmerzen [13, 199].

Für Deutschland ergibt sich, dass ca. 220.000 Menschen an einem Tag behandlungsbedürftige Tumorschmerzen haben [81]. Diese Patienten könnten in der Mehrzahl (90%) relativ einfach erfolgreich schmerztherapeutisch behandelt werden [216]. Dieser positiven Aussage steht aber die traurige Realität gegenüber, dass Patienten immer noch unterversorgt sind [218]. Die tägliche klinische Erfahrung dieses Defizits, die bei Aufnahmen von Patienten mit Schmerzen gemacht wird, ist auch im Jahr 2005 noch weit entfernt von den positiven Schlussfolgerungen im Arzneiverordnungsreport 2002 [182].

4.2 Ursachen von Schmerzen bei Tumorpatienten

Bereits 1953 hat der amerikanische Schmerztherapeut Bonica [13] folgende Ursachen von Karzinomschmerzen aufgeführt:

- Kompression von Nervenwurzeln, -stämmen oder -plexus,
- Fraktur angrenzender Knochen durch Metastasen,

- Infiltration von Nerven oder Gefäßen, die zur Reizung sensorischer Nervenendigungen führt,
- Verlegung eines Hohlorgans (Darm- oder Urogenitaltrakt),
- Verschluss eines arteriellen oder venösen Gefäßes,
- Infiltration und Schwellung von Geweben, die von Faszien eng umschlungen sind, Periost oder anderen schmerzempfindlichen Strukturen,
- Nekrosen benachbarter Tumormassen mit Infiltration schmerzempfindlicher Strukturen.

Twycross [199], Bonica [13] und andere Schmerztherapeuten haben folgende Unterteilung der Zuordnung von Schmerzen bei Tumorpatienten vorgenommen:

1. **Tumorbedingte Schmerzen:** Darunter sind weitgehend die angegebenen Ursachen einzuordnen (60–90% der Tumorschmerzpatienten).
2. **Therapiebedingte Schmerzen:** Diese Schmerzen (10–25% der Tumorpatienten) sind Folgen der Tumorthherapie. So führen
 - Operationen evtl. zu Nervenschädigungen, Lymphödem u. a.,
 - Chemotherapien evtl. zu Neuropathien, Mukositis u. a.,
 - Bestrahlungen evtl. zu Nervenschädigungen, Fibrose u. a.
3. **Tumorassoziierte Schmerzen:** Diese Schmerzen (5–20% der Tumorschmerzpatienten) treten häufig in Begleitung einer Tumorerkrankung auf. Dazu gehören
 - postzosterische Neuralgie,
 - Venenthrombosen u. a.
4. **Tumorunabhängige Schmerzen:** Darunter sind alle weiteren Schmerzsyndrome (3–10% der Tumorschmerzpatienten) zu verstehen, die unabhängig vom Tumorgeschehen durch eine Vielzahl von Erkrankungen oder Ereignissen hervorgerufen werden können, d. h. alle Formen von Kopfschmerzen, Schmerzen des Bewegungsapparates, gastrointestinale Schmerzen und viele andere mehr. Um über eine Arbeitsdiagnose hinaus zu einer definitiven Diagnose zu kommen, ist abhängig vom Krankheitsstadium neben der Anamnese und der körperlichen Untersuchung eine weiterführende Diagnostik (z. B. Röntgen, Sonographie, Computertomographie, Kernspintomographie, Szintigraphie u. a.) indiziert.

4.3 Pathophysiologie der Schmerzen

Wir unterscheiden zwischen nozizeptiven und neuropathischen Schmerzen (s. Übersicht) [84].

Nozizeptorschmerzen entstehen durch direkte Irritation von Schmerzrezeptoren.

Von **somatischen** Nozizeptorschmerzen sprechen wir, wenn die Nozizeptoren der Haut, Skelettmuskulatur, Sehnenfaszien, Gelenke u. a. erregt werden. Oberflächliche Schmerzen sind im Gegensatz zu den tiefer liegenden Schmerzen gut lokalisierbar, scharf begrenzt und stechend.

Viszerale Nozizeptorschmerzen entstehen durch Reizung von Schmerzrezeptoren in den inneren Organen des Brust-, Bauch und Beckenraumes. Sie sind in der Regel schlecht lokalisierbar, drückend, ziehend und werden häufig auf Dermatome übertragen.

Neuropathische Schmerzen kommen durch eine Kompression oder Irritation peripherer Nerven (z. B. Neurom), eines Spinalganglions (z. B. Wurzelkompression), des Rückenmarkes oder im Thalamus (z. B. nach apoplektischem Insult) zustande. Bei Beteiligung des vegetativen Nervensystems kann eine mehr peripher oder mehr zentral ausgelöste sympathische Reflexdystrophie auftreten.

Schematische Darstellung der Pathophysiologie von Schmerzen

- nozizeptiv
 - somatisch
 - viszeral
- neuropathisch
 - überwiegend zentral
 - Deafferenzierung
 - sympathisch
 - überwiegend peripher
 - Mononeuropathie
 - Polyneuropathie
 - sympathisch

Ein Deafferenzierungsschmerz ist ein neuropathischer Schmerz, der nach partieller oder kompletter Durchtrennung des afferenten Nervensystems

entstehen kann (z. B. Phantomschmerz, Ausriss zervikaler Wurzeln, Engpass-syndrome u. a.).

Neuropathische Schmerzen werden überwiegend von zwei unterschiedlichen Beschwerdebildern geprägt. In ihrer neuralgiformen Variante sind die Schmerzen einschießend, schneidend, stechend und attackenweise auftretend. Die zweite Erscheinungsform ist durch einen Dauerschmerz gekennzeichnet, der als brennend und bohrend beschrieben wird. Er geht meist mit Dys- und Hyperästhesie einher.

4.4 Ursachen einer unzureichenden Schmerztherapie

Die Sicherstellung einer guten Tumorschmerztherapie ist ein weltweit ungelöstes Problem. Dies liegt zum einen an der Nichtverfügbarkeit verschiedener Arzneimittel in vielen Ländern der Erde. Aber selbst in den Staaten, in denen alle Substanzen – inkl. der starken Opioide – verschrieben werden können, ist man von einer zufrieden stellenden Lösung weit entfernt. Zudem gibt es erhebliche Unterschiede in der Qualität der Tumorschmerztherapie. Länder wie Großbritannien, Frankreich, Kanada, die Vereinigten Staaten, die skandinavischen Länder, Australien und Neuseeland haben das Problem früher erkannt und konsequenter zu lösen versucht als Deutschland.

Es steht außer Zweifel, dass in den letzten Jahren die Opioidverordnungen deutlich zugenommen haben [12, 90]. So stieg der Morphinverbrauch pro 1 Mio. Einwohner in Deutschland von 7,3 kg im Jahr 1993 auf 18,9 kg im Jahr 2003 [103, 91]. Dieser erfreulichen Entwicklung steht aber die klinische Realität gegenüber, dass Patienten immer noch deutlich unterversorgt sind [221, 156]. Nachdenklich stimmt die Untersuchung von Lindena et al. [121], die nachweisen konnte, dass selbst die Ärzte, die die Betäubungsmittelrezepte besitzen und betäubungsmittelpflichtige Substanzen verschreiben, dies zu selten, d. h. v. a. nicht regelmäßig tun. Weiterhin zeigt diese Studie, dass die Opioiddosis nicht dem Schmerzniveau des Patienten angepaßt wird [121].

Eine weitere häufige Ursache einer unzureichenden Schmerztherapie ist die **fehlende Schmerzdiagnose**. Die Diagnose »Tumorschmerz« gibt lediglich den Hinweis, dass der diagnostizierende Arzt die Tumorerkrankung als Ursache der Schmerzen ansieht, klärt aber nicht, ob kausal- oder palliativtherapeutische Maßnahmen zur Tumorentfernung oder -verkleinerung (noch) sinnvoll sind oder ob eine symptomatische Schmerztherapie eingeleitet wer-

4.5 · Einschätzung der Schmerzintensität

den muss. Die Diagnose »Tumorschmerz« gibt ebenfalls *keinen Hinweis auf die pharmakologische Beeinflussbarkeit des Schmerzes. Diese kann jeweils nur nach Klärung der Schmerzursache und der Pathophysiologie des Schmerzes eingeordnet werden.*

Oft erfolgt auch eine **Unterschätzung der Schmerzintensität**. Damit verbunden ist die Verschreibung nicht betäubungsmittelrezeptpflichtiger Opioide. Die Dosierung wird zu niedrig, und die Dosisintervalle werden zu lang gewählt (z. B. Metamizol dreimal täglich, d. h. alle 8 h) oder zu kurz (z. B. Morphin-Retardtablette alle 4 h).

Toleranzentwicklung und Abhängigkeitspotenzial gehören zu den Morphinmythen, die offensichtlich nur langsam bei Laien wie Professionellen abgebaut werden können.

Mit Sicherheit sind auch die mit der Morphinverschreibung verbundenen aufwändigen **betäubungsmittelrechtlichen Formalia** für die Unterversorgung von Patienten mit Tumorschmerzen verantwortlich zu machen.

Der **fehlende Einsatz von Begleitmedikamenten** ist eine weitere häufige Ursache inadäquater Schmerztherapie. Nur selten kann mit einer einzigen Substanz das Ziel der Schmerzfreiheit oder zumindest der deutlichen Schmerzreduktion erreicht werden.

Einer der schwerwiegendsten Gründe für eine fehlerhafte Schmerztherapie ist in der **Verschreibung von Analgetika nach Bedarf** zu sehen.

4.5 Einschätzung der Schmerzintensität

Schmerz ist ein duales Phänomen: Zum einen besteht es aus der subjektiven Wahrnehmung des Schmerzes, zum anderen aus der psychischen Reaktion des Patienten auf diese Wahrnehmung.

Aus Untersuchungen zum postoperativen Schmerz [111] wissen wir, dass Patienten trotz gleicher, körperlich begründbarer Schmerzursache (z. B. eine Laparotomie) postoperativ extrem unterschiedlich hohe Analgetikamengen benötigen, um eine zufrieden stellende Schmerzreduktion zu erhalten.

Da es keine objektiven Messkriterien für die Schmerzintensität gibt, erfolgt die Einschätzung durch:

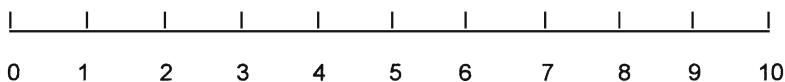
- die Beschreibung des Schmerzes durch den Patienten,
- die Erfassung des Effektes einer vorangegangenen oder eingeleiteten Schmerztherapie,

- die klinische Beurteilung durch den Schmerztherapeuten,
- die Erfassung der Schmerzintensität auf einer visuellen oder numerischen Analogskala oder einer verbalen Ratingskala.

Zur Erfassung der subjektiven Schmerzintensität hat sich die visuelle Analogskala (VAS) bewährt (■ Abb. 4.1). Der Patient markiert auf einer Skala die von ihm empfundene Schmerzintensität. Auf der Rückseite der Analogskala ist diese Strecke numerisch von 0 (= kein Schmerz) bis 10 (= stärkster vorstellbarer Schmerz) angegeben (■ Abb. 4.2). So kann man die vom Patienten markierte Stelle numerisch erfassen.



■ Abb. 4.1. Visuelle Analogskala zur Schmerzintensitätserfassung



■ Abb. 4.2. Numerische Analogskala zur Schmerzintensitätserfassung

4.6 Schmerztherapie

4.6.1 Kausale Schmerztherapie

Sind die Schmerzen eines Patienten einer Tumorprogression zuzuordnen, muss – solange sinnvoll – kausal- oder palliativtherapeutisch eine Operation, Chemo-, Hormon-, Radioisotopen- oder Strahlentherapie in Betracht gezogen werden.

Die Beseitigung oder Verkleinerung eines Tumors führt in der Regel zu einer Abnahme der Schmerzintensität. Im fortgeschrittenen Stadium einer Tumorerkrankung muss man die Belastungen und Komplikationen solcher Maßnahmen sehr sorgfältig gegen ihren Nutzen abwägen. *Die Palliativmedi-*

zin schließt also solche therapeutischen Ansatzpunkte nicht aus; Voraussetzung ist aber, dass die Vorteile dieser Maßnahmen größer sind als deren potenzielle Nachteile.

Unter den oben aufgezählten therapeutischen Maßnahmen hat die Strahlentherapie auch unter palliativmedizinischen Gesichtspunkten einen sehr hohen Stellenwert.

Wenn Patienten mit Tumorerkrankungen Schmerzen haben, muss – in welchem Tumorstadium sie sich auch befinden – eine adäquate analgetische Therapie durchgeführt werden.

4.6.2 Symptomatische Schmerztherapie

Nichtinvasive Verfahren

Orale Arzneimittelgabe

[1, 5, 6, 10, 12, 18, 20, 24, 28–31, 33, 40, 42, 50, 55, 57–61, 65, 66, 70, 68, 69, 75, 77, 89, 93, 96, 112, 114, 132, 136, 138, 142–145, 149–151, 158, 159, 162, 173, 177, 188, 200, 201, 208, 212, 217, 220]

Weltweit wird akzeptiert, dass 90% der Tumorschmerzpatienten durch eine orale medikamentöse Applikationsweise ausreichend schmerzreduziert werden können. Die orale Schmerztherapie ist die Methode der Wahl und gilt heute als Referenzverfahren. Zu den Grundregeln der medikamentösen Therapie chronischer Schmerzen gehören neben der oralen Applikationsform die regelmäßige Einnahme nach einem festen Zeitschema (nach der Wirkungsdauer der jeweiligen Zubereitung), die individuelle Dosierung, die kontrollierte Dosisanpassung, die Gabe der Medikamente nach dem Prinzip der Antizipation und die Prophylaxe von Nebenwirkungen durch Begleitmedikamente.

Das Prinzip der Antizipation bedeutet, dass die nächste Medikamentengabe erfolgen muss, bevor der schmerzstillende Effekt der vorangegangenen Applikation aufgebraucht ist und bevor der Patient spürt, dass eine weitere Analgetikagabe notwendig ist. Nur auf diese Weise ist es möglich, die Erinnerung an und die Furcht vor dem Schmerz auszulöschen.

Werden diese Grundregeln nicht eingehalten, ist die Schmerztherapie zum Scheitern verurteilt. Wir machen immer wieder die Erfahrung, dass die orale Schmerztherapie nicht konsequent genug durchgeführt wird. Viele Ärzte nehmen Nebenwirkungen und Komplikationen invasiver destruktiver Verfahren in Kauf, ohne die Möglichkeiten der oralen Therapie ausgeschöpft zu haben.

Ursachen einer unzureichenden Schmerztherapie

- Falsche Schmerzdiagnose
- Unterschätzung der Schmerzintensität
- Verschreibung »nach Bedarf«
- Verzicht auf starke Opioide
- Dosierung zu niedrig
- Vorurteile gegenüber den Opioiden, z. B. Angst vor physischer und psychischer Abhängigkeit
- Falscher Applikationsweg
- Verzicht auf Begleitmedikamente

Ziel der Initialbehandlung ist eine deutliche Schmerzlinderung in den ersten 24–48 h und die Gewährleistung einer guten Nachtruhe.

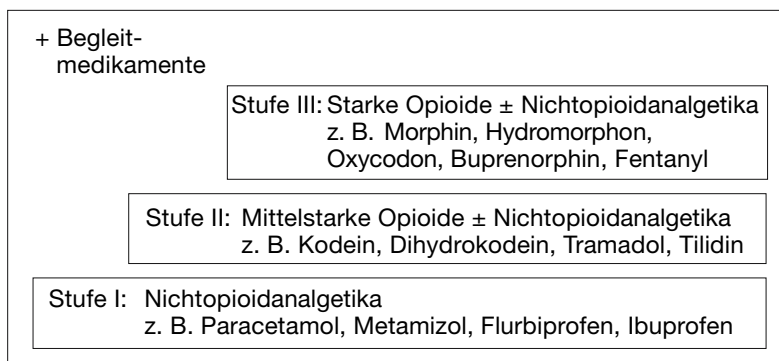
Im Laufe der Behandlung wird der Analgetikaspiegel gegen den Schmerz des Patienten titriert, wobei die Dosis nach und nach soweit erhöht wird, bis der Patient ausreichend schmerzreduziert ist. Selbst ein erfahrener Schmerztherapeut unterschätzt in der Regel zu Beginn einer Schmerztherapie das Schmerzpotential.

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat Richtlinien zur Therapie von Patienten mit Tumorschmerzen erarbeitet, die inzwischen allgemein anerkannt sind.

Nach dem **Stufenschema der WHO** (■ Abb. 4.3 [210, 211]) beginnt eine regelmäßige Analgetikagabe bei einem niedrigen Schmerzpotential mit der Applikation von nichtopioidhaltigen (»peripheren«) Analgetika.

Ist dadurch keine zufrieden stellende Analgesie zu erreichen, ist zusätzlich ein schwach zentralwirkendes Opioid indiziert. Wegen ihrer unterschiedlichen Wirkorte hat sich die Kombination von nichtopioidhaltigen und opioidhaltigen Analgetika bewährt.

Ist auch bei gleichzeitiger Gabe von Begleitmedikamenten der erzielte analgetische Effekt unzureichend, so ist der Übergang auf ein stark wirkendes Opioid erforderlich. Die Basismedikation von nichtopioidhaltigen Analgetika wird in der Regel beibehalten. In allen Phasen der Schmerztherapie werden Begleitmedikamente eingesetzt und können bei Bedarf mit physikalischen Maßnahmen ergänzt werden; d. h. die Tumorschmerztherapie ist praktisch



■ **Abb. 4.3.** WHO-Stufenplan [210, 211]

immer eine Kombinationstherapie aus Monosubstanzen, evtl. mit unterstützenden weiteren Maßnahmen.

Bei nicht beherrschbaren Schmerzzuständen ist eine evtl. hochdosierte Neuroleptikagabe in Kombination mit Morphin als Ultima Ratio indiziert (dies ist nur sehr selten notwendig).

Es besteht heute weitgehend Einigkeit, dass das Stufenschema der WHO kein starrer Plan ist [103, 192], in dem jede Stufe von unten nach oben durchlaufen werden müsste. So richtet sich der Einsatz der Substanzen nach der Schmerzursache und der Pathophysiologie des Schmerzes. Mittelstarke Opioide werden am ehesten bei viszerale Nozizeptorschmerzen zum Einsatz kommen, während bei somatischen Nozizeptorschmerzen und neuropathischen, neuralgiformen und dysästhetischen Schmerzen praktisch immer starke Opioide – neben Nichtopioidanalgetika und Koanalgetika – indiziert sind.

Weitere Einzelheiten der in der Schmerztherapie verwendeten Pharmaka in ► Kap. 4.7: »Arzneimittel«.

Alternativen zur oralen Arzneimittelgabe

Als Variante der oralen Applikation kann die **sublinguale** Gabe angesehen werden. Sie hat dort ihren Vorteil, wo aufgrund von Passagehindernissen im Ösophagus oder Schluckstörungen Tabletten und Tropfen nicht mehr geschluckt werden können.

Die **intranasale** Applikation kurz wirksamer, starker Opioide ist möglicherweise eine Methode der Zukunft, um plötzlich auftretende starke Schmerzen schnell zu durchbrechen [190]. Diese Applikationsform ist für starke Opioide noch nicht zugelassen. Seit einiger Zeit ist ein oral-transmuskosales therapeutisches System (o-TTS) zur Behandlung von Durchbruchschmerzen im Handel, das einen schnellen Wirkungseintritt – innerhalb von 5 min – hat.

Die **rektale** Gabe von Opioiden [131] ist als passagere Lösung anzusehen, wenn eine orale Medikamenteneinnahme vorübergehend oder dauerhaft nicht mehr möglich ist. Um die vierstündliche Einführung der Morphin-suppositorien zu umgehen, ist es möglich, die Morphin-Retardtabletten in einer Gelatine kapsel rektal zu applizieren. Die Bioverfügbarkeit und der Retardeffekt der Morphintabletten gehen dadurch nicht verloren, sodass ein Zeitintervall von 12 h eingehalten werden kann.

In Großbritannien wurde schon vor Jahren die Anwendung von Morphin **per inhalationem** eingehend untersucht [54]. Die in diese Methode gesetzten Hoffnungen konnten nicht erfüllt werden. Morphin ist zwar auch auf diesem Wege wirksam gegen Schmerzen und Dyspnoe, das Nebenwirkungsspektrum gegenüber der oralen Gabe aber unverändert bei gleichzeitig kurzer Wirkdauer von 4 h.

Die transdermale Opioidapplikation ist bei guter Patientencompliance eine sinnvolle Ergänzung [44, 215]. Indikationen sind Schluckstörungen (Umgehung des Gastrointestinaltraktes), Ileussyndromatik, therapieresistente Nebenwirkungen oraler Opioide und evtl. vor dem Einsatz invasiver Methoden bei einem mäßig starken Tumorschmerz mit stabilem Schmerzniveau.

Die **transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS)** geht in ihrer Wirksamkeit bei einem tumorbedingten Schmerzsyndrom über den Placeboeffekt nicht hinaus. Deswegen sollte sie hier nicht eingesetzt werden. Für nichttumorbedingte Schmerzen gelten die allgemein anerkannten Indikationen, z. B. Phantom- und Stumpfschmerzen, chronische Rückenschmerzen, Spannungskopfschmerz u. a.

Physiotherapeutische Maßnahmen als Begleittherapie tumorbedingter Schmerzen haben einen hohen Stellenwert und sollten deshalb großzügig eingesetzt werden.

Invasive Verfahren

Nichtdestruktive Methoden

Die Notwendigkeit, eine orale Schmerztherapie abzubrechen, ergibt sich am häufigsten

- bei Schluck- und Passagestörungen, also bei Gesichts- oder Ösophagus- sowie stenosierenden Magen-Darm-Karzinomen;
- bei Patienten mit therapie- oder tumorbedingten Begleitsymptomen wie Übelkeit und Erbrechen;
- bei unzureichender Analgesie unter der eben noch verträglichen Dosis;
- bei nicht mehr tolerablen, dosisabhängigen Nebenwirkungen.

Die **subkutane** Opioidapplikation [36] ist ein einfaches und sicheres Verfahren, das bei chronischen Schmerzen in Form von Bolusgaben durch das Krankenpflegepersonal oder angeleitete Laien durchgeführt werden kann. Über Pumpensysteme (es gibt ein großes Angebot sehr unterschiedlicher Geräte) können konstante Flussraten und/oder vom Patienten gesteuerte Bolusgaben gewählt werden. Die Flussrate für die subkutane Applikation sollte nicht über 5 ml/h liegen. Eine subkutan gelegte Butterflynadel kann 5–7 Tage benutzt werden.

Die Umrechnung einer oralen Morphindosis zur subkutanen erfolgt im Verhältnis 2 : 1 (oral : subkutan).

Die **intravenöse** Analgetikazufuhr ist immer dann sinnvoll, wenn die Volumina für eine subkutane Gabe zu hoch sind, schmerzhafte Interventionen geplant sind oder eine parenterale Flüssigkeitszufuhr notwendig ist. Für einen längeren Zeitraum ist ein untertunnelter und mit einem Portsystem verbundener zentralvenöser Katheter zweckmäßig.

Bei sehr starken Schmerzen (»Schmerznotfall«) ist die intravenöse Opioidgabe die Therapie der Wahl; Morphin wird so lange 1- bis 2-mg-weise titriert (in kurzen Abständen), bis eine deutliche Schmerzlinderung eintritt. In dieser Phase muss der Patient intensiv überwacht und die Schmerzreduktion in Relation zu den Nebenwirkungen (abnehmende Vigilanz und Atemfrequenz) beobachtet werden. Anschließend kann auf die orale Gabe umgestellt werden.

Die Umrechnung der intravenösen Morphindosis zur oralen erfolgt im Verhältnis 3 : 1 (oral: intravenös).

Grundsätzlich sollte man festhalten, dass die Schmerztherapie für den Patienten *einfach* gestaltet werden sollte; nicht die Virtuosität komplizierten

Denkens und Handelns ist entscheidend, sondern die einfache, für den Patienten verständliche, nachvollziehbare und erfolgreiche Schmerztherapie.

Wurde bei einem Patienten aufgrund seiner Krankheitssituation eine PEG-Sonde gelegt, können die Morphinkapseln geöffnet werden und die Morphingranula über die PEG-Sonde eingeschwemmt werden. Dabei ist zu beachten, dass die Sonde einen Durchmesser von 15 Charr haben sollte. Zum Einschwemmen der Granula auf keinen Fall Wasser verwenden, sondern dies mit einer Sondennahrung vornehmen. Anschließend sollte mit Wasser nachgespült werden.

Seit Februar 1997 gibt es ein Morphin-Retardgranulat, das sich als Morphintrinksuspension besonders gut für diese Applikationsweise eignet. In Wasser aufgelöst, kann es auch durch dünne Sonden gegeben werden.

Die Entdeckung, dass rückenmarknah [43, 87, 178, 214] und intraventrikulär applizierte Opioide [100, 214] eine gute und langanhaltende Schmerzunterdrückung bewirken, führte zu periduralen, spinalen und intraventrikulären Kathedertechniken [107, 146, 155]. Indikationen für die Durchführung rückenmarknaher Opioidapplikationen sind eine unzureichende systemische Schmerztherapie, therapieresistente Nebenwirkungen bei systemischer Arzneimittelgabe, eine tumorbedingte Ileussympomatik oder als Zeit überbrückende Maßnahme, bis andere Therapieverfahren (z. B. eine Bestrahlung) »gegriffen« haben.

Die Entscheidung, ob bei der rückenmarknahen Opioidgabe die epidurale oder intrathekale Applikation gewählt werden soll, hängt u. a. von der Lebenserwartung des Patienten ab (■ Tab. 4.1). Liegt diese unter drei Monaten, wird man dem Periduralkatheter den Vorzug geben, bei einer längeren Lebenserwartung ist die Anlage eines intrathekalen Katheters mit subkutanem Portsystem das Verfahren der Wahl. Nachteile des Periduralkatheters sind eine höhere Störanfälligkeit und die Entstehung von Fibrosierungen, die die Diffusionsverhältnisse verändern oder durch Septierung partiell unwirksam werden können [64, 141, 155].

Andererseits können die periduralen Opioide mit Lokalanästhetika kombiniert werden. Dies ist zwar bei intrathekaler Katheterlage ebenfalls möglich, die Risiken dieser Applikation sind aber so hoch anzusetzen, dass dies nur in Abteilungen mit ausreichender Erfahrung vertretbar ist. Weitere Risiken einer intrathekalen Opioidgabe über Kathedertechniken sind die Liquorfistel und aufsteigende Infektionen. Die Gefahr einer Infektion besteht auch bei einer periduralen Opioidgabe; zur Reduktion dieser Komplikation sollte bei

längerer Liegezeit der Katheter untertunnelt werden. Die Implantation eines subkutanen Ports mit Anschluss an den Katheter sollte Standard sein, wenn die Indikation für die peridurale Anwendung gegeben ist und die Lebenserwartung des Patienten wenigstens einige Monate beträgt.

Es gibt inzwischen eine große Anzahl unterschiedlicher Kathetersysteme, Ports und Pumpen, auf die nicht im Einzelnen eingegangen werden kann. Die ■ Tab. 4.1 und 4.2 geben Auswahlkriterien für die Implantationstechnik und Applikationsweise bzw. Dosisempfehlungen rückenmarknaher Opioide an. In der Übersicht sind Kontraindikationen und Nebenwirkungen dieser Applikationsform aufgeführt:

■ **Tab. 4.1.** Auswahlkriterien für die Implantationstechnik und Applikationsweise rückenmarknah verabreichter Opioide

Lebenserwartung	Technik	Applikation
<3 Monate	PDK	Bolus oder externe Pumpe mit Dauerinfusion
3–6 Monate	PDK/SK + Portsystem	Bolus oder externe Pumpe mit Dauerinfusion
>6 Monate	Pumpensystem	kontinuierliche Gabe

■ **Tab. 4.2.** Rückenmarknahe Applikation von Morphin

	Bolusdosis [mg]	Wirkdauer [h]
peridural		
initial	3–5	12 (1–96)
später	bis zu 150	
intrathekal		
initial	1–2	12 (1–40)
später	bis zu 50	

Kontraindikationen rückenmarknaher Opioidanalgesie

- lokale Infektionen
- Gerinnungsstörungen
- spinale Metastasen

Nebenwirkungen rückenmarknaher Opioidanalgesie

- | | |
|----------------------|---------------|
| ■ Übelkeit/Erbrechen | 17% |
| ■ Miktionsstörungen | 10% |
| ■ Juckreiz | 1–2% |
| ■ Atemdepression | extrem selten |

Die **intraventrikuläre** Opioidgabe kann in Ausnahmefällen indiziert sein. Dies ist der Fall bei unzureichender oraler, parenteraler, periduraler oder spinaler Schmerztherapie und wenn lokale Verfahren nicht erfolgreich waren oder nicht indiziert sind. Nach Zech [216] werden die besten Ergebnisse bei Tumoren im Kopf-, Gesichts- und Nackenbereich, bei Weichteilinfiltration der oberen Extremitäten und des oberen Thorax sowie bei diffuser Knochenmetastasierung erzielt. Die initialen Tagesdosen betragen 0,25–0,5 mg (0,1–4 mg) Morphium. Später liegen die Tagesdosen im Mittel bei 10 mg. Tagesdosierungen bis 36 mg [216] sind beschrieben.

Die Nebenwirkungsrate intraventrikulär applizierten Morphiums ist relativ hoch; dies sind Übelkeit, Erbrechen, Vigilanzstörungen, Halluzinationen, Infektionen und v. a. Atemdepressionen (4%), besonders in der Einstellungsphase. Weitere Probleme, wie Leckage an der Einstichstelle oder Verstopfung des Katheters, kommen vor. Die Patienten müssen deswegen initial intensiv überwacht werden.

Invasive Techniken machen in der Tumorschmerztherapie aber nur einen sehr geringen Prozentsatz aus.

Nervenblockaden mit Lokalanästhetika spielen bei tumorbedingten Schmerzen eine untergeordnete Rolle. Ihr Stellenwert ist dort gegeben, wo diagnostische Blockaden zur Differenzierung zwischen somatischen und viszeralen Schmerzen beitragen. Darüber hinaus kann eine Blockade mit Lokalanästhetika eine Aussage darüber ermöglichen, ob eine Neurolyse des entsprechenden Gebietes zu einer ausreichenden Schmerzreduktion führen würde.

Zu den **Elektrostimulationsverfahren** gehören:

- transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS),
- Hinterstrangstimulation (Dorsal Column Stimulation, DCS) = Epidurale Spinale Elektrostimulation (ESES),
- Hirnstimulation (Deep Brain Stimulation, DBS).

Alle drei Verfahren haben bei tumorbedingten Schmerzen einen geringen Stellenwert. Bei therapiebedingten Schmerzen (z. B. nach Amputation) oder chronischen nichttumorbedingten Schmerzen (z. B. umschriebene Muskelschmerzen) ist der Einsatz der TENS sinnvoll.

Während die DCS bei Phantom- und Ischämieschmerzen, inkompletten Plexusläsionen und anderen inkompletten Nervenläsionen sowie der sympathischen Reflexdystrophie [197] einen Stellenwert hat, ist die DBS bei inkurablen Gesichtsschmerzen und Deafferenzierungsschmerzen in die therapeutischen Überlegungen mit einzubeziehen [213].

Destruktive Methoden

Die Abnahme der Indikationen für invasive destruktive Techniken ist in der Verbesserung der oralen und rückenmarknahen Schmerztherapie mit Opioiden zu sehen und in der Tatsache, dass neurodestruktive Verfahren

- zeitlich begrenzt wirken,
- nicht immer erfolgreich sind und
- zu einem hohen Prozentsatz Nebenwirkungen oder Komplikationen auslösen.

Neurolytische Blockaden werden zur Therapie starker Tumorschmerzen seit über 50 Jahren durchgeführt. Dem Vorteil, durch chemische Zerstörung von Schmerzen mit einer einmaligen Behandlung und ohne systemische Nebenwirkungen eine gute Schmerzreduktion zu erzielen, steht eine Reihe von Nachteilen [67, 78] gegenüber:

- Die Wirkung ist lokal begrenzt.
- Die Wirkung ist durch regenerative Prozesse oder Tumorwachstum zeitlich begrenzt. Im Mittel hält eine neurolytische Blockade 3–6 Monate, die Variation liegt zwischen Stunden und Monaten.
- Es werden gleichermaßen sensible, motorische und vegetative Anteile des Nerven zerstört.

- Nach einer Neurolyse können eine Alkoholneuritis oder durch Deafferenzierung starke, nur schwer zu therapeutierende Schmerzsyndrome auftreten.

Diese Nachteile haben dazu geführt, dass zunächst mit den am wenigsten invasiven und sichersten Methoden begonnen wird. So kommen nichtdestruktive vor destruktiven Methoden zum Einsatz.

Die Indikation zu einer Neurolyse sollte nur gestellt werden, wenn

- ein fortgeschrittenes Stadium einer Tumorerkrankung vorliegt,
- die Lebenserwartung begrenzt ist (6–12 Monate),
- andere Verfahren (Pharmakotherapie, Radiatio) erfolglos waren.

Von der Vielzahl möglicher neurolytischer Blockaden haben heute in der Tumorschmerztherapie nur noch wenige Bedeutung, darunter die Neurolyse des Plexus coeliacus. Eine Neurolyse ist bei viszeralen Oberbauchschmerzen [67] indiziert; d. h. bei Tumoren oder Metastasen im Pankreas, Magen, der Leber, dem Colon ascendens oder Colon transversum, den Nieren, den Gallenwegen, distalem Ösophagus, Lymphomen des Oberbauches.

Die Wirkungsdauer einer Plexus-coeliacus-Neurolyse beträgt Wochen bis Monate und kann bei Wiederkehren von Schmerzen wiederholt werden. Sind allerdings somatische Strukturen befallen, ist diese Neurolyse allein nicht ausreichend.

Neben der Plexus-coeliacus-Neurolyse gibt es in seltenen Fällen die Indikation zu einer intrathekalen Neurolyse, zur Neurolyse des Grenzstranges bei viszeralen Schmerzen im Becken und Unterbauch sowie Neurolysen im Trigeminiusbereich.

Untersuchungen von Grond et al. [67-70] zum Stellenwert neurolytischer Blockaden bei Tumorpatienten zeigten, dass die Neurolyse des Plexus coeliacus und die intrathekale sakrale Neurolyse bei den meisten Patienten (87%) nur zu einer mäßigen Schmerzreduktion führten, sodass in der Regel weiterhin eine medikamentöse Schmerztherapie notwendig war. Die Schmerzreduktion war auf 7–36 Tage bei der Coeliacusneurolyse bzw. 1–84 Tage bei der Sakralneurolyse begrenzt.

Neben der chemischen Neurolyse mit Alkohol oder Phenol ist auch eine Neurolyse durch Kälteanwendung (Kryoanalgesie) möglich. Bei einer Sondentemperatur von -65 bis -80° C werden bei diesem Verfahren die Nerven-

fasern bei intakter Nervenmembran zerstört [122]. Die Indikation zu einer Kryoanalgesie kann großzügiger gestellt werden als zu einer chemischen Neurolyse, da eine Restitutio ad integrum eintritt [216].

Die destruktiven **neurochirurgischen Verfahren** besitzen heute in der Therapie chronischer tumorbedingter Schmerzen nur noch einen geringen Stellenwert.

In seltenen Fällen ist bei therapieresistenten Schmerzen im Arm (Schädigung des Armplexus nach Ablatio mammae, Pancoast-Tumor u. a.) eine selektive hintere Rhizotomie indiziert, bei der die nozizeptiven Fasern der Hinterwurzel durchtrennt werden.

Die Chordotomie (Durchtrennung des Tractus spinothalamicus) in Höhe von C1/C2 wird zur Schmerzausschaltung in der Schulter-Arm-Region, in Höhe des 3.–5. Brustwirbels zur Therapie von Schmerzen in der unteren Körperhälfte durchgeführt.

Komplikationen (Schlafapnoe, Paresen, Blasenentleerungsstörungen, schmerzhafte Dysästhesien) und häufig nur kurzzeitiger Therapieerfolg haben dazu geführt, dass die neurochirurgischen destruktiven Verfahren eine strenge Indikationsstellung erfordern und nur noch in Einzelfällen zur Anwendung kommen [216].

4.7 Arzneimittel

4.7.1 Nichtopioidanalgetika

Analgetika werden heute in die beiden Hauptgruppen Nichtopioidanalgetika und Opioide unterteilt [20, 71].

Die Begriffe »peripher« und »zentral« wirkende Analgetika sollten nicht mehr verwendet werden, da sowohl für die peripheren Analgetika zentrale Wirkeigenschaften nachgewiesen sind als auch für zentrale Analgetika periphere Wirkeigenschaften [219].

Nichtopioidanalgetika sind pharmakologisch von sehr unterschiedlicher Struktur, wobei im Wesentlichen unterschieden wird zwischen

- nichtsauren, antipyretischen Analgetika,
- sauren, antiphlogistisch-antipyretischen Analgetika und
- Analgetika ohne antipyretische und antiphlogistische Wirkung.

Tab. 4.3. Auswahl nichtopioidhaltiger Analgetika. Applikationsformen, Dosierung, Wirkdauer, Nebenwirkungen

Stoffgruppe	Freiname (Handelsname)	Applikationsform		Einzel-dosis	Anal-getische Wirk-dauer [h]	Maximaldosis/Tag Langzeit-therapie	Nebenwirkungen Kontraindikationen
		oral	rektal i. v.				
I. Saure antiphlogistische antipyretische Analgetika	Salizylate	1 Tbl. = 500 mg	1 Inj.-Fl. = 500 mg	0,5–1 g	4	6 g	Gastrointestinale Störungen und Blutungen, allergische Reaktionen (Haut, Asthma)
			1 Tbl. = 500 mg	1 Supp. = 250 mg = 500 mg	500 mg	12	1000 mg
	Arylpropionsäuren	1 Tbl. = 500 mg	1 Supp. = 500 mg	500–1000 mg	8	2500 mg	Wie bei Flurbiprofen und Naproxen
Arylesigsäuren Phenylesigsäure	Diclofenac (Voltaren)	1 Tbl. = 25 mg = 50 mg retard = 100 mg	1 Amp. = 3 mg = 75 mg	25–100 mg	6–8	150 mg	Schwindel, Ohrensausen, Schwerhörigkeit Kontraindikationen: hämorrhagische Diathese, Magen-Darm-Ulzera
		1 Tbl. = 25 mg = 50 mg retard = 100 mg	1 Supp. = 50 mg = 100 mg	25–100 mg	8–12	150 mg	Kopfschmerz, Schwindel, Somnolenz, Psychose, Sehstörungen (Retina), Störungen der Hämatopoese

	Oxicame	Piroxicam (Felden)	1 Kaps. = 10 mg = 20 mg	1 Supp. = 20 mg	1 Amp. i. m. = 20 mg	initial 40 mg, dann 20 mg	24	20 mg	Gastrointestinale Störungen, Leukopenie, Nierenfunktionsstörungen, Phototoxizität
II. Nicht-saure anti-pyretische Analgetika	Anilin-derivate	Paracetamol (Benuron)	1 Tbl. = 500 mg Saft: 5 ml = 1 TL = 200 mg	1 Supp. = 500 mg = 1 g	0,5–1 g	4	6 g	Leberschädigung; Kontraindikation: schwere Nierenfunktionsstörung, Saccharose-Intoleranz	
	Pyrazolone	Metamizol (Novalgine)	1 Tbl. = 20 Tr. = 500 mg	1 Supp. = 1 g	1 Amp. 2 ml = 1 g 5 ml = 2,5 g	0,5–1 g	4	6 g (–9 g)	Hautreaktionen, Schock, Leukopenie, Agranulozytose; Kontraindikation: akute hepatische Porphyrie, Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel, Niereninsuffizienz
	Selektive COX-II-Hemmer	Celecoxib (Celebrex)	1 Kps. = 100 mg = 200 mg			100–200 mg	12	400 mg	Weniger ausgeprägte gastrointestinale Toxizität [85], Ödeme, Langzeittherapie noch nicht ausreichend beurteilbar
III. Nicht-opioidanalgetika ohne antipyretische und antiphlogistische Wirkung	Pyridylkarbamat	Flupirtin (Katadolon)	1 Kps. = 100 mg	1 Supp. = 75 mg = 150 mg		100–200 mg	(6–) 8	300–600 mg	Vigilanzstörungen, Unruhe, Bewegungsstörungen
	Benzoxazoline	Nefopam (Ajan)	1 Tbl. = 30 mg		1 Amp. = 20 mg	30–90 mg	(4–) 8	bis 270 mg	Herzfrequenz, Blutdruck, Schweißausbrüche, Vigilanzstörungen

Tab. 4.4. Wirkungsspektrum nichtopioidhaltiger Analgetika; + bis +++ zunehmende Wirkung, – keine Wirkung

Freiname	Handelsname, z. B.	Einzel-dosis [mg]	Inter-vall [h]	Anal-gesie	Anti-phlo-gistische Wirkung	Anti-pyrese	Spasmo-lytische Wirkung	Kommentar
Azetylsalicylsäure	Aspirin ASS-ratio-pharm	500–1000	4	++	+	++	–	Verwenden wir wegen der gastrointestinalen Nebenwirkungen nicht
Paracetamol	Ben-u-ron	1000	4	+	–	++	–	Keine gastrointestinalen Nebenwirkungen. Vorsicht bei vorbestehenden Leberschäden, Tagesdosen nicht > 6 g wählen. Ausweichsubstanz, wenn Kontraindikationen zu Metamizol bestehen
Metamizol	Novalgin Novamin-sulfon	500–1000	4	+++	(+)	+++	+	Leukopenie, Agranulozytose sehr selten; Anaphylaxie bei i.v. Gabe. <i>Wichtigstes Nichtopioidanalgetikum</i> in der Tumorschmerztherapie
Flupirtin	Katadolon	100–(200)	8	++	–	–	–	Muskelrelaxierende Wirkung; Einsatz bei neuropathischem Schmerz; sedierende Nebenwirkung

Für die praktische Durchführung der Schmerztherapie ist es sinnvoll, aus der großen Anzahl von Substanzen einige wenige aus jeder Substanzgruppe auszuwählen, um mit diesen wenigen Substanzen möglichst viel Erfahrung zu sammeln, da Wirkungen und Nebenwirkungen dieser Einzelsubstanzen besser beurteilt werden können. Dann kann systematisch die Therapie begonnen, die Dosis erhöht und evtl. das Arzneimittel gewechselt werden.

Eine Übersicht über das Wirkungsspektrum nichtopioidhaltiger Analgetika, Applikationsformen, Dosierung, Wirkdauer und Nebenwirkungen geben

■ Tab. 4.3 und 4.4.

Nichtsaure, antipyretische Analgetika

Paracetamol

Der Mechanismus der analgetischen Wirkung von Paracetamol ist noch weitgehend ungeklärt. Angenommen wird eine periphere wie zentralnervöse Prostaglandinsynthesehemmung. Gleichwohl ist der analgetische Effekt von Paracetamol eher als gering einzustufen. Notwendige Tagesdosierungen von 6 g sollten nicht überschritten werden, da es durch Entstehen von Benzo-chinonimininen [219] zu Leberzellnekrosen kommen kann. Dosen über 10 g Paracetamol pro Tag führen bei Erwachsenen zu lebensbedrohlichen Leberschäden. Glutathionmangel (z. B. bei vorbestehenden Leberschäden) kann schon bei normaler Tagesdosis zum Leberversagen führen. Paracetamol hat *keine* antiphlogistische Wirkung.

Metamizol

Metamizol hat kaum eine antiphlogistische, dafür aber eine gute analgetische, antipyretische und spasmolytische Wirkung.

Metamizol hemmt direkt die Erregungsübertragung im nozizeptiven System [88] und aktiviert die vom periaquäduktalen Grau ausgehende Hemmung [96]. Wegen der Gefahr einer Agranulozytose ist Metamizol in einigen Ländern nicht verfügbar. Diese tritt meist nach i.v.-Gabe auf und imponiert zunächst als Tonsillitis oder Pneumonie, die in eine Sepsis übergehen können. Rechtzeitiges Absetzen von Metamizol und eine Antibiotikatherapie verhindern diesen Verlauf, da sich die Granulozyten rasch regenerieren.

Die Boston-Studie [14] erbrachte ein errechnetes Exzessrisiko von 1,1 : 1 Mio. Anwendungswochen. Die Exzessmortalität pro 1 Mio. Nutzer lag

für Diclofenac bei fast 600, für Metamizol und Paracetamol bei 25 bzw. 20. Das Risiko einer tödlichen gastrointestinalen Blutung lag bei 0,17 gegenüber 2,0 bei der Azetylsalizylsäure und 5,9 bei Diclofenac [32]. Anaphylaktoide Reaktionen sind nach oraler Gabe äußerst selten.

Aufgrund der guten allgemeinen und gastrointestinalen Verträglichkeit und der guten analgetischen Wirksamkeit ist Metamizol das wichtigste Nicht-opioidanalgetikum in der Tumorschmerztherapie.

Saure, antiphlogistisch-antipyretische Analgetika (Non-Steroidal Antiinflammatory Drugs, NSAID)

Substanzen dieser Wirkgruppe sind in der Lage, die Prostaglandinsynthese aus der Arachidonsäure zu unterdrücken. An dieser Umwandlung ist ein Enzymsystem beteiligt, besonders die Zyklooxygenase. Deswegen werden die nichtsteroidalen Antiphlogistika auch Zyklooxygenasehemmer genannt [21].

Prostaglandine werden nicht nur im Rahmen von Entzündungen gebildet, sondern nehmen auch sonst im Körper regulatorische Funktionen wahr. So lassen sich charakteristische unerwünschte Arzneimittelwirkungen ableiten. Einerseits werden unabhängig von der Art der Applikation hohe Wirkstoffspiegel im entzündlichen Gewebe erreicht. Andererseits treten auch Anreicherungen im Magen-Darm-Trakt, in den Nieren, im Knochenmark und in der Leber auf.

Azetylsalizylsäure (ASS)

Azetylsalizylsäure gilt als Referenzsubstanz bei den Nichtopioidanalgetika; das liegt u. a. daran, dass die Azetylsalizylsäure weltweit im Handel ist, dagegen steht z. B. Metamizol in Schweden, Großbritannien oder den USA nicht zur Verfügung.

Während bei kurzfristiger Einnahme selten Nebenwirkungen auftreten, ist bei längerfristiger Einnahme mit zahlreichen Nebenwirkungen zu rechnen; im Vordergrund stehen die gastrointestinalen Nebenwirkungen. Diese treten trotz Magenschutzprophylaxe bei notwendigen Dosierungen von 4–6 g pro Tag nach einigen Wochen so häufig auf, dass wir die Azetylsalizylsäure praktisch nicht einsetzen.

Arylessigsäuren, Arylpropionsäuren, Ketoenolsäuren

Substanzen dieser heterogenen Gruppen stammen von organischen Säuren ab. Wie die Azetylsalizylsäure besitzen sie neben dem peripheren Wirkmechanismus auch zentral wirksame Eigenschaften, weil sie ebenfalls hemmend auf die Prostaglandinsynthese im ZNS wirken. Es gilt heute als gesichert, dass die Hauptaktivität der sauren Nichtopioidanalgetika in der Normalisierung der erhöhten Empfindlichkeit der Nozizeptoren im geschädigten Gewebe liegt [86]. Nebenwirkungen dieser Substanzen betreffen v. a. den Gastrointestinaltrakt (besonders Ulkusbildung), die Nieren (Niereninsuffizienz) und das ZNS (Vigilanzminderungen).

Von den Arylessigsäuren hat Diclofenac die weiteste Verbreitung gefunden, bei den Arylpropionsäurederivaten Ibuprofen (■ Tab. 4.4).

Nichtopioidanalgetika ohne antipyretische und antiphlogistische Wirkung

In diese Gruppe gehören Flupirtin und Nefopam. Sie hemmen die Prostaglandinsynthese nicht und haben keine oder nur geringe antipyretische und antiphlogistische Wirkungen [150].

Flupirtin

hat eine mittelstarke analgetische und zentral muskelrelaxierende Wirkung.

Flupirtin soll über die Erhöhung der neuronalen Kaliumpermealibilität zu einer Hyperpolarisation und damit zu einer verminderten nozizeptiven Stimulierbarkeit führen. Die mittlere Tagesdosis liegt bei 300 mg, verteilt auf drei Einzeldosen. Die Tageshöchstdosis liegt bei 600 mg [219, 20, 88]. Nebenwirkungen sind zentrale und gastrointestinale Störungen (Müdigkeit, Übelkeit, Obstipation, Diarrhö) und Mundtrockenheit.

Nefopam

ist ein mittelstark wirkendes Analgetikum. Der Wirkmechanismus besteht wahrscheinlich in einer Beeinflussung des noradrenergen und serotonergen absteigenden schmerzhemmenden Systems [150].

Die Einzeldosis beträgt 30–60 mg alle 8 h. Häufige Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen, Schweißausbrüche, zerebrale Beeinträchtigung, Tachykardie, Hypertonie und Mundtrockenheit.

4.7.2 Opioidanalgetika

Wirkung

Die Wirkungen der Opioide werden über spezifische Rezeptoren (Opioidrezeptoren) im Körper vermittelt [29], die peripher, besonders aber spinal (Substantia gelatinosa) und supraspinal (limbisches System, periaquäduktales Grau, Medulla oblongata) zu finden sind [92, 88].

Opioide bewirken über Rezeptorinteraktion eine

- Hemmung der aufsteigenden Schmerzleitung auf der Ebene der Umschaltung im Rückenmark,
- Aktivierung des absteigenden schmerzmodulierenden Systems,
- Hemmung der Schmerzausbreitung im Hirnstamm und Thalamus sowie Linderung des Schmerzerlebens durch Wirkungen im limbischen System [92].

Darüber hinaus wurde auch eine peripher analgetische Wirksamkeit der Opioide nachgewiesen [82].

Unter Opioiden verstehen wir alle Substanzen, die an Opioidrezeptoren wirksam werden, wobei bezüglich ihrer Wirkungen die Opioide in Agonisten, partielle Agonisten, Agonist-Antagonisten und Antagonisten unterschieden werden.

Die meisten im klinischen Einsatz befindlichen Opioide sind, wie z. B. das Morphin, reine Agonisten. Buprenorphin ist ein partieller Agonist, während Pentazocin ein Vertreter der Agonist-Antagonisten ist. Ein reiner Antagonist ist das Naloxon; es wirkt an den μ -, κ - und δ -Rezeptoren antagonistisch. Der δ -Rezeptor wird heute nicht mehr als Opioidrezeptor klassifiziert; über ihn werden halluzinogene und kardiostimulierende Effekte vermittelt [86].

Partielle Agonisten und Agonist-Antagonisten besitzen einen Ceilingeffekt, d. h. nach Erreichen eines Wirkungsmaximums führt eine weitere Dosissteigerung zu keiner weiteren Zunahme ihres analgetischen Effektes. Reine Agonisten scheinen keinen Ceilingeffekt bezüglich ihrer analgetischen Wirkung zu haben.

Die unterschiedlichen pharmakologischen Eigenschaften der verschiedenen Opioide sind durch die Wechselwirkungen mit den Opioidrezeptoren zu erklären. So unterscheiden sich die Opioide u. a. durch die Affinität zum Rezeptor, d. h. durch die Stärke, mit der sie sich an den Rezeptor binden [84].

Nach der Bindung an den Rezeptor wird eine Reaktion des Rezeptors mit seinem Effektorsystem ausgelöst (sog. »intrinsic activity«).

Ist die »intrinsic activity« gleich null, ist trotz hoher Rezeptorbindung ein analgetischer Effekt nicht zu erreichen (z. B. Naloxon als reiner Antagonist).

Für die Wirkstärke eines Opioids sind das Ausmaß der Rezeptoraffinität und die intrinsische Aktivität die verantwortlichen Faktoren [92]. Für den klinischen Einsatz ist es wichtig, zwischen Potenz und Effektivität eines Opioids zu unterscheiden [11, 92, 111].

■ Tab. 4.5 zeigt eine Auswahl opioidhaltiger Analgetika mit ihren Applikationsformen, ihrer analgetischen Äquivalenz, ihrer Wirkdauer und ihrem Wirktyp.

Nebenwirkungen

Der große Vorteil bei der Schmerztherapie mit Opioiden ist die Tatsache, dass wir die Nebenwirkungen dieser Substanzgruppe gut kennen und in der Regel durch prophylaktische Maßnahmen verhindern können.

Ein weiterer Vorteil der Opioide besteht darin, dass auch bei Langzeittherapie nicht mit Organschäden zu rechnen ist; so gibt es z. B. keinen Hinweis auf Nieren-, Leber- oder Knochenmarkschädigungen durch die Applikation von Opioiden.

Grundsätzlich ist zwischen Nebenwirkungen zu unterscheiden, die bei regelhafter Anwendung der Opioide häufig oder selten vorkommen, ob diese Nebenwirkungen potentiell gefährlich oder therapierbar sind und ob sie dauerhaft oder vorübergehend sind.

Bei intolerablen Nebenwirkungen sollte eine Änderung der Applikationsform oder ein Opioidwechsel erwogen werden [140].

Atemdepression und psychische Abhängigkeit gehören zu den am meisten gefürchteten Nebenwirkungen einer Therapie mit Opioiden.

Atemdepression

Bei schmerzfreen gesunden Probanden führt die Applikation eines Opioids dosisabhängig zu einer Atemdepression [92, 111], die durch gleichzeitige Sedierung verstärkt wird.

Schmerz verursacht offensichtlich eine Stimulation des Atemzentrums durch Erhöhung der Aktivität der Formatio reticularis [92]. Darüber hinaus

Tab. 4.5. Auswahl opioidhaltiger Analgetika: Applikationsformen, analgetische Äquivalenz, Wirkdauer, Wirktyp

Chemische Stoffgruppe	Freiname	Handelsname	Applikationsform			Analgetische Äquivalenz der Einzeldosis	Analgetische Wirkdauer [h]	Initiale Einzeldosis (ohne Gewähr)	Wirkung
			oral	rektal	i.v.				
Opiumalkaloid	Kodein	C. phosph. comp.	= 30 mg = 50 mg			1/10	4–6	30–100 mg	agonistisch
			MST Continus	1 Ret.-Kps. = 30/60/100/ 200 mg				24 (Ret.-Kps.)	30 mg
	Morphin	MST Mundipharma	1 Ret.-Tbl. = 10/30/60/ 100/200 mg			1	8–12 (retard)	oral: 10–30 mg	agonistisch
			1 Beutel = 20/30/60/ 100/200 mg			1	8–12	20 mg	agonistisch
			1 Supp. = 10/20/ 30 mg				4 (Lsg./Supp.)	rektal: 10–30 mg	agonistisch
			1 Amp.: 1 ml = 10/20 mg 1 Amp.: 5 ml = 100 mg 1 Amp.: 10 ml = 200 mg				2 (i.v.)–4	i.v.: 2,5–10 mg	agonistisch
	Sevredol		1 Tbl. = 10/20 mg				4 (Tbl.)	agonistisch	

Semisynthetische Opiode	Diamorphin	Heroin	in Deutschland nicht im Handel		1,5	3–4	7,5–20 mg i. v.: 2,5–10 mg	agonistisch
	Dihydrokodon	DHC Mundipharma	1 Ret.-Tbl. = 60/90/120 mg		1/6	12	60 mg	agonistisch
	Hydromorphon	Dilaudid Injektionslösung		1 Amp. = 1 ml = 2 mg	7,5	4–5	0,5–2 mg	agonistisch
		Palladon (retardiert)	1 Retard Kps. = 4/8/16/24 mg			8–12	oral: 4 mg	agonistisch
		Palladon nicht retardiert	1 Hartkapsel = 1,3/2,6 mg			4	1,3 mg	agonistisch
	Buprenorphin	Temgesic Temgesic forte	1 sl.-Tbl. = 0,2 mg = 0,4 mg	1 Amp. = 0,3 mg	60–70	6–8	0,2–0,6 mg	partiell agonistisch
		Transteq	= 35/52,6/ 70 mg/h transdermal		60–70	48–72	35 µg/h	partiell agonistisch
	Hydrocodon	Dicodid	1 Tbl. = 10 mg	1 Amp. = 1 ml = 15 mg	1	4–8	5–10 mg	agonistisch
	Oxycodon	Oxygesic	1 Ret. Tbl. = 10/ 20/40/80 mg		2,0 bei oraler Gabe	8–12	5–10 mg	agonistisch
	Synthetische Opiode	Pentazocin	Fotral	1 Tbl. = 25 mg 1 Kps. = 50 mg	1 Supp. = 50 mg	1/6	2–3	25–50 mg
Fentanyl		Durogesic SMAT	Membranpflaster 12,5, 25, 50, 75, 100 mg/h		70–100	48–72	12,5 µg/h	agonistisch

Tab. 4.5. Fortsetzung

Chemische Stoffgruppe	Freiname	Handelsname	Applikationsform		i.v.	Analgetische Äquivalenz der Einzeldosis	Analgetische Wirkdauer [h]	Initiale Einzeldosis (ohne Gewähr)	Wirkung
			oral	rektal					
	Fentanyl	Actiq	200, 400, 600, 800, 1200, 1600 µg trans-mukosal			70–100	0,5–2	200 µg	agonistisch
	Pethidin	Dolantin	25 Tr. = 1 ml = 50 mg	1 Supp. = 100 mg	1 Amp. = 1 ml = 50 mg	1/8	2–3	50–100 mg	agonistisch
	Tilidin	Valoron-N	1 Kps. = 50 mg 20 Tr. = 50 mg			1/10	2–4	50 mg	agonistisch-antagonistisch gemischt
	Valoron-N-retard Tbl		50/100/ 150/200 mg			1/10	6–8–12	50 mg	agonistisch-antagonistisch gemischt
	Cetobemidon	Cliradon	in Deutschland nicht im Handel			1	4–5	5–15 mg	agonistisch
	Piritramid	Dipidolor			1 Amp. = 2 ml = 15 mg	3/4	6–8	7,5–30 mg	agonistisch
	Levo-Methadon	L-Polamidon	20 Tr. = 1 ml = 5 mg		1 Amp. = 1 ml = 5 mg	Einzel: 1,5 Dauer: 3–4	Einzel: 3–4 Dauer: 6	2,5 mg	agonistisch
	Tramadol	Tramundin	1 Kps. = 50 mg 20 Tr. = 0,5 ml = 50 mg	1 Supp. = 100 mg	1 Amp. 1 ml = 50 mg 2 ml = 100 mg	1/10	2–4	50–100 mg	agonistisch
	Tramundin retard		1 Tbl. = 100, 150, 200 mg			1/10	8–12h	50–100 mg	agonistisch
	Dextro-propoxyphen	Develin-retard	1 Ret.-Kps. = 150 mg			1/20	8–12	150–300 mg	agonistisch

entsteht eine Toleranzausbildung gegenüber der atemdepressiven Wirkung der Opioide bei wiederholter Einnahme [30]. Schmerz wird als physiologischer Antagonist [74, 79, 206] zu einer opioidbedingten Atemdepression angesehen. Orientiert man sich in der Schmerztherapie mit Opioiden an der von dem Patienten angegebenen Schmerzreduktion, ist *eine Atemdepression nicht zu befürchten*.

Kommen zusätzlich andere schmerztherapeutische Verfahren zum Einsatz (z. B. eine Leitungsanästhesie oder Neurolyse), ist mit einem niedrigeren Opioidbedarf zu rechnen. Die Opioiddosis diesem möglicherweise veränderten Bedarf nicht anzupassen, entspricht einem Kunstfehler (► Kap. 4.7.2, S. 256).

Ist eine opioidbedingte Atemdepression aufgetreten, hängt es von der klinischen Situation ab, ob eine Antagonisierung mit Naloxon erfolgen sollte oder ob es ausreicht, die weitere Opioidgabe einzustellen.

Psychische Abhängigkeit

Der Terminus »psychische Abhängigkeit« hat den Begriff »Sucht« abgelöst, wenngleich letzterer bei Laien und in medizinischen Bereichen immer noch häufig benutzt wird.

Psychische Abhängigkeit umschreibt das zwanghafte Bestreben, mit Hilfe einer Substanz einen bestimmten psychischen Effekt zu erreichen. Umfangreiche klinische Erfahrungen mit dem indizierten Einsatz von Opioiden haben immer wieder zeigen können, dass psychische Abhängigkeit bei Patienten mit Tumorerkrankungen und Schmerzen *kein klinisch relevantes Risiko* ist [92, 165, 181].

Tumorpatienten haben ein Verlangen nach dem schmerzstillenden und *nicht* nach dem psychischen Effekt des Opioids. Deswegen darf einem Patienten mit Tumorschmerzen *keinesfalls* ein Opioid vorenthalten werden.

Physische Abhängigkeit

Unter physischer Abhängigkeit einer Opioidtherapie wird das Auftreten typischer Entzugssymptome verstanden, wenn das Opioid abrupt abgesetzt oder ein Antagonist appliziert wird. Die exzitatorische Wirkung ist bei Absetzen des Opioids auf ein Überwiegen der normalen Gegenregulation im ZNS zurückzuführen.

Eine Entzugssymptomatik kann bei geplanter Beendigung einer Opioidtherapie verhindert werden, wenn die Opioiddosis schrittweise reduziert

wird. Die körperliche Abhängigkeit darf deswegen auf keinen Fall mit der psychischen Abhängigkeit (Sucht) gleichgesetzt oder verwechselt werden.

Toleranzentwicklung

Toleranzentwicklung bei der Einnahme von Arzneimitteln ist charakterisiert durch die Notwendigkeit, die Dosis zu erhöhen, damit weiterhin der gleiche Effekt erreicht werden kann.

Opioide haben die Eigenschaft einer selektiven Toleranzentwicklung. Gegenüber der obstipierenden Wirkung eines Opioids (besonders Morphin, Kodein, Dihydrokodein) entwickelt sich keine Toleranz. Im Gegensatz dazu steht die Toleranzentwicklung innerhalb von einigen Tagen in Bezug auf die Symptome Übelkeit, Erbrechen, Atemdepression und Sedierung. *Eine Toleranzentwicklung gegenüber dem analgetischen Effekt tritt nicht ein.*

Eine Dosissteigerung des Opioids ist in der Regel auf ein Fortschreiten der Tumorerkrankung zurückzuführen [56].

Sedierung

Zu Beginn einer Therapie mit Opioiden ist Sedierung ein häufiges Symptom. Innerhalb weniger Tage (selten mehr als acht Tagen) entwickelt sich eine Toleranz gegenüber der vigilanzmindernden Wirkung des Opioids. Vor Beginn einer Therapie sollten Patienten und deren Angehörige auf diese Nebenwirkung hingewiesen werden, damit keine unnötige Beunruhigung auftritt. Nicht selten empfinden Patienten, bei denen zuvor keine ausreichende Analgesierung erreicht worden war, diesen initial sedierenden Effekt als angenehm und genießen den erholsamen, regenerierenden Schlaf.

Wenn die Müdigkeit anhält und zu einem den Patienten belastenden Problem wird oder im Verlauf der Therapie auftritt, sollten folgende Strategien in Betracht gezogen werden:

- Alle eingesetzten Arzneimittel auf zentraldämpfenden Effekt überprüfen, evtl. reduzieren oder absetzen,
- Opioiddosis reduzieren,
- Opioidwechsel [200],
- Amphetamine einsetzen (Methylphenidat – Ritalin) [17, 22],
- Komedikation optimieren,
- Nutzen des Einsatzes invasiver Verfahren abwägen.

Verwirrtheit und Halluzinationen

Verwirrtheit und Halluzinationen sind Symptome, die ausgesprochen selten als Nebenwirkung einer Opioidtherapie auftreten. Deswegen müssen erst alle anderen möglichen Ursachen differentialdiagnostisch abgeklärt werden.

Die symptomatische Behandlung beginnt in der Regel mit der Gabe von Haloperidol 0,5 mg per os alle 8 h; evtl. sind Tagesdosen zwischen 5 und 10 mg notwendig. Erst bei Unwirksamkeit von Haloperidol kommen auch die sedierenden Neuroleptika, wie Levomepromazin (Neurocil), zum Einsatz.

Übelkeit und Erbrechen

Übelkeit und Erbrechen kommen zu Beginn einer Therapie mit Opioiden häufig vor. Die Inzidenz liegt bei ca. 20% und wird von den Patienten als sehr belastend empfunden mit der häufigen Folge, dass sie das Opioid absetzen. Aus diesem Grunde geben wir routinemäßig zu Beginn einer Opioidtherapie prophylaktisch Antiemetika. Da sich nach ca. einer Woche eine Toleranz gegenüber der emetischen Wirkung des Opioids entwickelt, setzen wir das Antiemetikum nach ca. zehn Tagen ab, wenn nicht andere Gründe (z. B. Übelkeit durch gastrointestinale Tumoren u. a.) für den weiteren Einsatz sprechen.

Ursachen der opioidinduzierten Nausea und Emesis sind in der Erregung der Chemorezeptoren in der Area postrema der Medulla oblongata (Chemorezeptortriggerzone), einer Vestibularisreizung und/oder in direkten Wirkungen im Gastrointestinaltrakt zu sehen.

Mittel der ersten Wahl bei opioidbedingter Übelkeit sind Haloperidol und Metoclopramid (Näheres in Abschn. »Antiemetika«, in ► Kap. 4.7.3 und ► Kap. 4.10: »Symptomkontrolle«).

Obstipation [102]

Obstipation ist die häufigste und hartnäckigste Nebenwirkung bei der Schmerztherapie mit Opioiden, besonders mit Kodein und Morphin. Ursache einer Obstipation durch Opioide ist die Bindung des Opioids an Opioidrezeptoren im Darm und ZNS [97, 101]. Nicht nur die periphere, sondern auch die intrathekale und intraventrikuläre Applikation von Opioiden führt zu einer Verzögerung der Darmpassage. Am Dünn- und Dickdarm kommt es zu einer Hemmung der Kontraktion der Längsmuskulatur durch Hemmung der Freisetzung von Azetylcholin aus dem Plexus myentericus. Folge ist eine Abnahme der propulsiven Motorik.

Darüber hinaus bewirken Opioide eine Zunahme der segmentalen Kontraktion. Durch die verlängerte Verweildauer des Darminhalts kommt es zu Wasserentzug, und die Fäzes wird eingedickt.

Weiterhin kommt es zu einer Verminderung der intestinalen, gastrischen, biliären und pankreatischen Sekretion. Verstärkt wird die Obstipation durch Zunahme des Tonus der intestinalen Sphinkteren und Abnahme des Defäkationsreflexes.

Gegenüber der opioidbedingten Obstipation entsteht *keine* Toleranzentwicklung; deswegen *müssen Laxanzien so lange gegeben werden, wie eine Opioidtherapie notwendig ist.*

Aufgrund klinischer Erfahrungen haben sich folgende Maßnahmen als Obstipationsprophylaxe bei der Schmerztherapie mit Opioiden bewährt:

Basismaßnahmen

Zunächst sollte eine Anamnese erhoben werden bezüglich des Stuhlgangs und der Erfolge vorheriger Laxanzienanwendung. Ballaststoffreiche Kost, ausreichende Flüssigkeitszufuhr und körperliche Aktivitäten sind sinnvolle Basismaßnahmen zur Verhütung einer Obstipation – bei Patienten mit Schmerzen und fortgeschrittener Tumorerkrankung allerdings häufig nicht mehr möglich.

Laxanzien

Die Indikation zur Therapie mit Laxanzien ist praktisch immer gegeben (Ausnahmen, z. B. »short bowel syndrom«), und eine Obstipation bei der Therapie mit Opioiden ist als Folge einer unzureichenden Prophylaxe anzusehen.

Obwohl die Obstipation durch Opioide hinreichend bekannt ist, gibt es überraschenderweise kaum experimentelle Untersuchungen bezüglich der Auswahl und Dosierung von Laxanzien.

Gesichert ist heute, dass bei einer Schmerztherapie mit Opioiden (Ausnahmen sind Tramadol, Tilidin)

- Laxanzien regelmäßig gegeben werden müssen,
- die Dosis der Laxanzien sich nach dem Erfolg richtet und deswegen rechtzeitig und individuell angepasst werden muss.

Laxanzien haben unterschiedliche Wirkmechanismen (► Kap. 4.10.3). Folgendes »Stufenschema« hat sich bei uns als Obstipationsprophylaxe und

Obstipationstherapie bei Einsatz von Opioiden, besonders Morphin, bewährt:

»Stufenschema« der Laxanzientherapie bei Opioidgabe

- Macrogol (M)
- M + Laxoberal (L)
- M + Liquidepur
- M + L + Obstinol (O) mild
- M + L + O + Supp./Klyisma/Einlauf
- L + O + Gastrografin
- Rizinusöl
- manuelle Ausräumung

Bei niedriger Dosierung von Morphin (z. B. zweimal 30 mg Morphin-Retardtabletten) oder dem Einsatz weniger obstipierend wirkender Opiode (z. B. Buprenorphin, Tramadol) reicht in der Regel die Gabe des osmotisch wirkenden Laxans Macrogol aus. Lactulose dagegen verwenden wir wegen seines Nebenwirkungsspektrums (Meteorismus, Flatulenz) praktisch überhaupt nicht. Im Gegensatz zur gängigen Lehrmeinung sind bei Patienten in palliativmedizinischer Betreuung Gleitmittel (Paraffinöl) als ergänzende Maßnahmen sinnvoll und notwendig [102]. Hydragog und sekretagog wirkende Laxanzien haben in der Palliativmedizin ihren festen Stellenwert, insbesondere die Senna-Präparate und Natrium-Picosulfat (► Kap. 4.10.3).

Blasentleerungsstörungen

Da Opiode eine Erhöhung des Sphinktertonus bewirken, kann die Folge eine Blasentleerungsstörung sein, die in der Regel passagerer Natur ist. Bleibt das Problem bestehen, ist manchmal die Gabe von Distigminpromid (Ubre-tid) 1 Tbl. = 5 mg p.o. oder 1 Amp. = 0,5 mg i.m. erfolgreich; evtl. ist aber eine Blasenkatheterisierung notwendig.

Opiode für schwache und mittelstarke Schmerzen [94]

Opiode sind mehr oder weniger willkürlich in schwache und starke Opiode unterteilt worden. Hanks [76] empfiehlt, die Opiode als *eine* pharmakologi-

sche Gruppe zu betrachten und nach ihrer Verwendung bei Schmerzzuständen unterschiedlicher Intensität einzuteilen.

Zu den Opioiden, die bei schwachen und mittelstarken Tumorschmerzen eingesetzt werden, gehören in erster Linie Kodein, Dihydrokodein, Tramadol, Dextropropoxyphen und Tilidin N, wohingegen Petazocin gar keinen Stellenwert in der Tumorschmerztherapie besitzt.

Kodein

Kodein war lange Zeit bei uns Mittel der Wahl bei geringen und mittelstarken opioidsensiblen Schmerzen. Inzwischen ist es von den Retardpräparaten verdrängt worden. Kodein hat einen sicheren Wirkungszeitraum von 4 h und wird in einer Dosierung von 30–120 mg im regelmäßigen Zeitintervall von 4 h gegeben. Häufigste Nebenwirkung ist die Obstipation, die so hartnäckig ist wie beim Einsatz von Morphin; es muss deswegen *immer* eine Obstipationsprophylaxe betrieben werden.

Kodein ist ein Prodrug und wird zu Morphin und Norkodein metabolisiert. 30 mg Kodein per os ist dosisäquivalent zu 50–60 mg Azetylsalizylsäure.

Dihydrokodein

Es handelt sich um ein semisynthetisches Opioid, dessen analgetische Potenz etwa 1/3 größer ist als Kodein [199]. Ein wesentlicher Vorteil liegt in der Tatsache, dass diese Substanz auch in retardierter Form zur Verfügung steht. Die Wirkdauer beträgt 8–12 h, wobei man in der Regel mit der zweimal täglichen Gabe auskommt. Nebenwirkungen sind insbesondere Obstipation – vergleichbar mit Kodein und Morphin – und Übelkeit.

Tramadol

Die Bioverfügbarkeit bei oraler Aufnahme liegt bei ca. 70%, und die analgetische Äquivalenz zu Morphin beträgt 1/10. Die analgetische Wirkung von Tramadol kommt sowohl über Bindung an die Opioidrezeptoren als auch über Verminderung der präsynaptischen Noradrenalin- und Serotoninwiederaufnahme zustande [170].

Obwohl Tramadol seltener als Kodein und Dihydrokodein eine Obstipation bewirkt, haben wir aufgrund der häufig auftretenden, ausgeprägten Übelkeit, insbesondere aber wegen der meist kurzen klinischen Wirkdauer von nur 2 h lange Zeit auf den Einsatz von Tramadol verzichtet.

In der später eingeführten retardierten Form verfügt Tramadol jedoch über eine sichere Wirkdauer von 8–12 h, Übelkeit und Obstipation treten selten als Nebenwirkung auf. Daher ist Tramadol retard als Opioid der Wahl bei schwachen bis mittelstarken opioidsensiblen Schmerzen anzusehen. Die maximale Tagesdosis liegt bei 900 mg [160]; bei höherer Dosis tritt der Ceilingeffekt ein, d. h. bei einer weiteren Dosiserhöhung wird keine weitere Schmerzreduzierung erreicht.

Tilidin

Tilidin ist ein mittelstarkes Opioid, das in retardierter und nichtretardierter Form vorliegt. Tilidin ist ein Prodrug, das nach oraler Einnahme durch einen First-Pass-Metabolismus in der Leber in Nortilidin umgewandelt wird. Der beigefügte Opioidantagonist Naloxon spielt bei Gebrauch therapeutischer Dosen keine Rolle. Die orale Bioverfügbarkeit ist mit 98% sehr hoch. Eine Dosisreduktion ist bei Niereninsuffizienz nicht notwendig, da die Metabolisierung zu inaktiven Metaboliten unabhängig von der Nierenfunktion verläuft [1, 16, 127, 183]. Im Gegensatz dazu sollte bei einer ausgeprägten Leberinsuffizienz die Therapie mit Tilidin-N überdacht werden, da der Opioidantagonist klinisch relevante Wirkung entwickeln kann bei gleichzeitig geringer Bildung von aktivem Nortilidin.

Die Tageshöchstdosis wird mit 600 mg angegeben. Unsere klinische Erfahrung hat gezeigt, dass der Ceilingeffekt eher im Bereich von 1000 mg anzusiedeln ist. Die vom Hersteller propagierte Retardwirkung von 12 h wird häufig nicht erreicht. Die Retardtabletten dürfen nicht geteilt werden, da sonst der Retardeffekt nicht mehr gewährleistet ist. Deswegen dürfen die Tabletten auch nicht zerkaut werden. Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen, Schwindel und Müdigkeit.

Dextropropoxyphen

Dieses synthetische Opioid ist strukturell dem Methadon verwandt; die analgetische Potenz im Vergleich zu Kodein beträgt ca. 1/2.

Wegen der langen Plasmahalbwertszeit des Abbauproduktes Norpropoxyphen von ca. 30–36 h besteht Kumulationsgefahr [199].

Diese Substanz ist weltweit verfügbar und wird deswegen von der WHO auch in der 2. Ausgabe von *Cancer pain relief* (1996) als Alternative zu Kodein bei schwachen und mittelstarken Schmerzen angegeben [210].

Opioide für mittelstarke und starke Schmerzen [94] – Morphin

Morphin gilt bis heute als Referenzsubstanz, an der sich die Wirksamkeit und die Nebenwirkungen anderer Opioide messen lassen müssen [50, 93, 162, 201, 103].

Morphin wurde 1804 von dem Apotheker Sertürner aus Opium isoliert, das heute nicht nur aus dem Mohnsaft, sondern auch aus Mohnstroh (ca. 40%) gewonnen wird [194, 195]. Opium ist der eingetrocknete Milchsafte, der aus den unreifen, noch grünen, ausgewachsenen Kapseln von *Papaver somniferum* L., dem Schlafmohn, gewonnen wird.

Rohopium besteht zu 20–30% aus Alkaloiden. Den größten Anteil macht das Morphin (7–21%) aus; es folgen Narkotin (1–13%), Kodein (0,3–7%), Papaverin (0,1–5%), Thebain und Narcein. Weitere Inhaltsstoffe sind Kautschuk, Harze, Fette und Schleimstoffe [194, 195]. Morphin ist ein reiner Agonist, der seine Wirkung fast ausschließlich am μ -Rezeptor entfaltet [29].

Für Morphin stehen invasive und nichtinvasive Applikationsformen zur Verfügung. Nach oraler Gabe schwankt die Bioverfügbarkeit zwischen 15 und 49% [111].

Das Hauptstoffwechselprodukt ist Morphin-3-Glukuronid (M-3-G), das keine analgetische Wirkung hat [113]. Es gibt sogar Hinweise darauf, dass M-3-G antagonistische Wirkung an den Opioidrezeptoren entwickeln kann [27, 126, 134, 185, 205]. Ein weiterer Morphinmetabolit ist Morphin-6-Glukuronid (M-6-G), das die Blut-Hirn-Schranke durchdringt, sich fest an die Opioidrezeptoren bindet und stärker analgetisch wirksam ist als Morphin [111, 113].

Da sowohl M-3-G als auch M-6-G über die Niere ausgeschieden werden, können sie bei Niereninsuffizienz kumulieren, was daher eine Dosisanpassung notwendig macht [7, 112]. Die Auswirkungen einer Leberfunktionsstörung sind nicht direkt voraussagbar. Zum einen kann es zu einem überproportionalen Anstieg der Morphinplasmakonzentration kommen, andererseits wird M-6-G bei schwerer Leberfunktionsstörung vermindert gebildet, aber bei normaler Nierenfunktion renal eliminiert [157].

Aus klinischen Erfahrungen haben sich die in der Übersicht genannten Äquivalenzdosen von Morphin bei unterschiedlichen Applikationsformen ergeben.

Äquivalenzdosen von Morphin

oral:	30	mg
s.c.:	15	mg
i.v., i.m.:	10	mg
epidural:	3	mg
intrathekal:	0,3	mg
intraventrikulär:	0,001	mg

Alter und Morphinbedarf

Neugeborene haben eine signifikant verlängerte Plasmahalbwertszeit von Morphin (ca. 6–7 h) [128]. Bereits vier Wochen nach der Geburt entspricht der Morphinmetabolismus den Werten bei Erwachsenen. Kinder haben keine erhöhte Sensibilität gegenüber der atemdepressiven Wirkung [199].

Im Allgemeinen gilt die These, dass Patienten über 60 Jahre weniger Morphin benötigen als jüngere [60]; begründet wird dies mit einer verminderten Kreatininclearance. Wahrscheinlich gilt dies nur für die Anfangsdosierungen, da die Arbeitsgruppe von Lehmann und Radbruch [124] in ihrem Patientenkollektiv nachweisen konnte, dass Tumorpatienten über 74 Jahre signifikant höhere Tagesdosen an Morphin benötigten als Patienten unter 65 Jahren. Wie auch immer man diese unterschiedlichen Ergebnisse wertet, die wichtigste Schlussfolgerung ist, dass eine Therapie mit Morphin immer unter ärztlicher Kontrolle individuell angepasst durchgeführt werden muss.

Hinweise zur Anwendung von Morphin

Wir besprechen offen und im Voraus jede Schmerztherapie, Änderungen der Maßnahmen und Dosierungen mit den Patienten, um häufig vorhandene Vorurteile, Ängste und Bedenken bezüglich einer Therapie mit Morphin abzubauen.

Wenn man annimmt, dass Schmerzen die atemdepressive Wirkung der Opiate »antagonisieren«, wird verständlich, dass der erfolgreiche Einsatz regionaler Methoden der Schmerzlinderung (Neurolyse, Bestrahlung usw.) eine Reduktion oder Absetzen des Morphins erforderlich macht. Opioide können lange Zeit ohne Toleranzentwicklung eingesetzt werden. Eine erforderliche Dosiserhöhung lässt sich meist durch Zunahme der Schmerzen erklären.

Psychische Abhängigkeit tritt beim Tumorpatienten nicht ein, denn er hat kein Verlangen nach den psychischen Effekten des Opiats, sondern nach der schmerzstillenden Wirkung. Bei regelmäßiger und antizipativer Applikation der Medikamente ist eine Entwicklung psychischer Abhängigkeit in der Regel ausgeschlossen; wegen des Entstehens physischer Gewöhnung können bei abruptem Absetzen der Opioidmedikation körperliche Entzugsscheinungen wie etwa Schwitzen, Unruhe etc. auftreten; daher sollte eine Beendigung der Opioidtherapie immer ausschleichend erfolgen.

Fazit

Werden die Grundregeln der Schmerztherapie eingehalten, ist Morphin ein wirksames und sicheres Medikament. Atemdepression und Abhängigkeit kommen bei richtiger Anwendung praktisch nicht vor. Diesbezügliche von Patienten und Ärzten geäußerte Ängste und Bedenken sind in der Sache unbegründet.

Hinweise für die Applikation verschiedener Opioide

Die orale Morphingabe ist die Therapie der Wahl; in den letzten zwei Jahren hat sich für die orale Applikation das Hydromorphon in der Tumorschmerztherapie als gute Alternative zum Morphin erwiesen [152].

Bestehen mäßiggradige Schluckstörungen, kann die Morphin Retardkapsel geöffnet werden und das Mikrogranulat ohne Wirkungsverlust sowohl in flüssiger als auch in breiiger Kost oral verabreicht werden.

Das Morphin-Retardgranulat kann als Trinksuspension sowohl bei mäßiggradigen Schluckstörungen oral oder bei liegender PEG-Sonde problemlos eingegeben werden. Das aufgelöste Granulat sollte innerhalb von 15–20 min getrunken werden, da sonst der Retardeffekt verloren geht.

Bei Übelkeit, Erbrechen oder auch bei terminalem inoperablem Ileus können Morphinsulfatsuppositorien in retardierter oder nichtretardierter Form gegeben werden.

Bei Schluckstörungen ist auch Buprenorphin sublingual in Erwägung zu ziehen. Ist bei stabilem Schmerzniveau und opioidsensiblen Schmerzen die enterale Gabe nicht möglich, sind transdermales Buprenorphin oder Fentanyl Alternativen.

Bei Einsatz der transdermalen Systeme muss Folgendes berücksichtigt werden [119]:

- Langsame Anflutung (12–24 h) mit einem Steady State von der 24. bis zur 72. Stunde nach der Erstgabe bei Fentanyl und über 50 h bei Buprenorphin bis zum Erreichen der maximalen Blutkonzentration nach Verabreichung des 35- μ g-Pflasters.
- Langsame Abklingzeit von ca. 16 h nach Entfernung des Fentanylpflasters und >48 h beim Buprenorphinpflaster.
- Zur Therapie einer Atemdepression durch Fentanyl reicht die einmalige Antagonisierung mit Naloxon nicht aus, sie macht die stationäre Einweisung möglichst auf einer Intensivstation notwendig.
- Aufgrund der Pflastergröße (Fentanyl: 5,25–42 cm² bzw. Buprenorphin: 25–50 cm²) und begrenzter Körperoberfläche ist der Einsatz der transdermalen Systeme nur bei niedrigem bis mittlerem Opioidbedarf sinnvoll. Benutzte Hautareale sollten für sieben Tage nach Entfernen eines Pflasters frei bleiben.
- Bei instabilem Schmerzsyndrom und der Indikation zu schneller Dosissteigerung sind die transdermalen Systeme ungeeignet.
- Schmerzattacken unter laufender Therapie mit transdermaletem Buprenorphin oder Fentanyl machen eine zusätzliche Behandlung mit schnell wirkenden Opioiden notwendig; d. h. Buprenorphin sublingual bzw. schnelllösliche Morphintabletten oder Hydromorphon Hartkapseln beim Einsatz von Fentanyl.
- Pflaster nicht auf beschädigte Haut kleben (Läsionen, frisch rasiert etc.).
- Pflasterstelle nicht erhöhter Wärmezufuhr aussetzen (Heizkissen, direkte Sonneneinstrahlung, Sauna, heiße Bäder oder Duschen).

Anwendung von Morphin [117]

Das therapeutische Vorgehen mit Morphin richtet sich v. a. nach der Stärke der Schmerzen. Kommt ein Patient mit **extremen Schmerzen** als »Schmerznotfall«, titrieren wir Morphin intravenös in Bolusgaben, deren Höhe sich nicht nur nach der Schmerzintensität, sondern auch nach dem Allgemeinzustand des Patienten und der bisherigen Analgetikatherapie richtet [164].

Bei einem opioidnaiven Patienten in relativ gutem Allgemeinzustand liegt der Einzelbolus bei 2,5–5 mg, der alle 10–20 min so lange wiederholt wird, bis der Patient eine ausreichende Schmerzreduktion angibt und unerwünschte Nebenwirkungen nicht auftreten (alternative Dosisfindung in ► Kap. 4.7.2; S. 254).

Alternativ kann eine Dauerinfusion von 40–60 mg Morphin in 500 ml kristalliner Lösung gegeben werden, wobei die Infusionsgeschwindigkeit

unter ständiger Anwesenheit eines Arztes (auf einer Palliativstation auch einer versierten Krankenschwester) der Änderung des Schmerzniveaus und Beobachtung der Vigilanz und Atmung angepasst wird. Diese Form der Notfallbehandlung stellt eher die Ausnahme dar.

Hat ein Patient **mittelstarke oder starke Schmerzen**, die innerhalb kurzer Zeit deutlich reduziert werden sollen, und ist er in der Lage, Medikamente oral aufzunehmen, so hat sich folgendes Vorgehen bewährt:

Nach Einschätzung der Schmerzintensität (auf einer Schmerzskala möglichst durch den Patienten selbst) und einer vorläufigen Arbeitshypothese bezüglich des Schmerzsyndroms (wichtig wegen der analgetischen Zusatzmedikation) erhält der Patient entweder eine Morphinlösung (Beispiel s. unten) oder eine schnellwirkende Morphinsulfatablette in einer Anfangsdosis von 10 mg; ist nach 2 h keine wesentliche Schmerzreduktion eingetreten, erhält der Patient entweder erneut 10 mg, oder es wird in vierstündlichen Abständen die Morphindosis wie folgt erhöht, bis eine zufrieden stellende Schmerzlinderung eingetreten ist:

15 – 20 – 30 – 45 – 60 – 75 – 90 mg.

Eine Dosierung über 90 mg alle 4 h oder die Verkürzung des Intervalls auf 3 h sind selten notwendig. In unserem Patientenkollektiv benötigten 16% der Patienten eine Tagesdosierung von über 300 mg Morphin; ein Patient erhielt allerdings eine intravenöse Tagesdosis von 5.000 mg Morphin. In der Literatur wurde ein Patient beschrieben, der eine Tagesdosis von über 35.000 mg Morphin benötigte [38].

Ist die Dosisfindung abgeschlossen, stellen wir die Patienten auf die Morphin-Retardtablette bzw. -kapsel um im Verhältnis 1 : 1 des Tagesbedarfs.

Ist die Tagesdosis gleich bzw. unter 60 mg, bevorzugen wir die Morphinsulfatkapseln. Liegt der Dosisbereich zwischen 60 und 120 mg, entscheiden wir von Fall zu Fall, ob die Retardkapsel oder die Morphinsulfat-Retardtabletten eingesetzt werden; bei Tagesdosen über 120 mg verschreiben wir die Morphinsulfat-Retardtablette.

➤ Beispiel für die Rezeptur einer Morphinlösung

- Rp.
- Morphinum hydrochloricum 1200 mg (eintausendzweihundert)
- Aqua dest. ad 240 ml
- 1 ml=5 mg
- S.: 4 ml = 20 mg alle 4 h; täglich 120 mg.

Sowohl die Menge als auch die Konzentration der Morphinlösung kann dem notwendigen individuellen Bedarf des Patienten angepasst werden. Die oben dargestellte Morphinlösung hat eine begrenzte Haltbarkeit von 28 Tagen. Seit kurzem steht uns eine fertige Trinklösung zur Verfügung. Diese Morphinlösung ist in 10, 30 und 100 mg Trinkampullen verfügbar.

Schmerztherapie mit Morphin bei Kindern

Für die Schmerztherapie bei Kindern (► Kap. 7) gelten prinzipiell die gleichen Regeln, wie sie zuvor für Erwachsene dargestellt worden sind (d. h. Zeitschema, individuelle Dosis, individuelle Dosisanpassung, Prinzip der Antizipation).

Der Unterschied zur Schmerztherapie bei Erwachsenen liegt darin, dass *zu Beginn* der Schmerztherapie bei Kindern die Medikamente nach dem Körpergewicht gegeben werden.

Auch bei Kindern ist bei entsprechender Schmerzursache und Schmerzsymptomatik der Einsatz opioid- und nichtopioidhaltiger Analgetika entweder allein oder auch in Kombination sinnvoll und möglich.

Für die Schmerzeinstellung bietet die Morphinlösung Vorteile, da sie in sehr feiner Abstufung gegeben werden kann. Für die initiale orale Analgetikagabe können die in ■ Tab. 4.6 angegebenen Dosierungen als Richtlinien gelten.

Die individuelle Dosisfindung erfolgt anhand des Ausmaßes der Schmerzreduktion. Die gefundene Tagesdosis der Morphinlösung kann als Morphin-Retardtabletten oder Morphin-Retardgranulat, dann aufgeteilt auf zwei Einzeldosen, gegeben werden.

■ Tab. 4.6. Dosierungsrichtlinien für Morphin

Körpergewicht [kg]	Morphinlösung [mg/4 h]	Morphinsulfat-Tbl. (Sevredol) [mg/4 h]
10	1–2	2,5
20	2–4	2,5–5,0
30	3–6	5,0–7,5
40	4–10	5,0–10,0
50	5–20	7,5–20,0

Auch bei Kindern ist die bei Erwachsenen beschriebene Begleitmedikation (Laxanzien, Antiemetika) in der Regel notwendig. Der emetische Effekt von Morphin scheint bei Kindern jedoch weniger stark ausgeprägt zu sein (► Kap. 7).

Alternativen zu Morphin

Buprenorphin

Buprenorphin ist ein partieller Agonist, dessen Rezeptoraffinität hoch ist. Er wird sublingual gut resorbiert, der Wirkungseintritt erfolgt nach ca. 30 min und die Wirkdauer beträgt ca. 6–8 h. Buprenorphin hat einen Ceilingeffekt, der bei einer Tagesdosis zwischen 3 und 5 mg eintritt (dies entspricht etwa einer Morphinmenge von 180–300 mg). Daraus kann man folgern, dass Buprenorphin als Alternative zu Morphin bei niedrigem und mittlerem Bedarf angesehen werden kann. Die sublinguale Applikationsform eignet sich besonders bei Dysphagie.

Ist der Wechsel von Buprenorphin auf Morphin notwendig, wird die Tagesdosis von Buprenorphin mit 60–80 multipliziert und ergibt die Tagesdosis von Morphin. Obwohl Buprenorphin eine geringere Obstipation als Morphin bewirken soll, benötigen die meisten Patienten im fortgeschrittenen Tumorstadium Laxanzien.

Bei Niereninsuffizienz bleiben die pharmakokinetischen Charakteristika unverändert [23, 127].

Buprenorphin ist auch als transdermales System in 3 Wirkstärken (35/52,5/70 µg/h) verfügbar [119]. Dies entspricht einer oralen Morphinäquivalenz von ca. 60/90/120 mg. Der Wirkstoff ist in eine Polymermatrix der Klebeschicht eingelagert und kann deswegen zerschnitten werden; es kommt zu *keiner* unkontrollierten Freisetzung von Buprenorphin. Geht man davon aus, dass eine praktikable Pflasterfläche von maximal 200 cm² zur Verfügung steht [93], ist mit 280 µg/h die Höchstdosis erreicht; dies entspricht ca. 480 mg Morphin oral appliziert. Die Anflutung nach der ersten Pflasterapplikation ist langsam, erreicht nach 12–24 h die minimal-effektive Konzentration und nach 57–59 h die maximale Konzentration im Plasma (Fachinformation Grünenthal 2001).

Nach Entfernen des Pflasters beträgt die Halbwertszeit ca. 30 h. Übelkeit und Erbrechen sind relativ häufige Nebenwirkungen, Obstipation mit ca. 5% eher selten.

Methadon

Levomethadon ist ein synthetisches Opioid und ein reiner Agonist, dessen analgetische Äquivalenz bei Dauertherapie drei- bis viermal höher ist als die von Morphin.

Obwohl die Plasmahalbwertszeit zwischen 10 und 75 h variiert, liegt die klinische Wirkdauer zwischen 6 und 12 h [199]. Besonders in der Einstellphase besteht Kumulationsgefahr, weswegen die Patienten in dieser Zeit engmaschig überwacht werden müssen. Etwa 50% von Levomethadon und seinen Metaboliten werden über den Intestinaltrakt ausgeschieden, die andere Hälfte über die Nieren. Levomethadon wird von der WHO als Ausweichsubstanz bei Morphinintoleranz empfohlen.

Wegen der ausgeprägten interindividuellen Variabilität der Halbwertszeit von Methadon und der Schwierigkeit, die äquianalgetische Dosis von Methadon zu anderen Opioiden festzulegen, gibt es für die Dosisfindung von Methadon zahlreiche unterschiedliche Empfehlungen [18, 19, 89, 174, 179, 201]. Das in der Übersicht gezeigte Vorgehen hat sich bei uns beim Opioidwechsel auf Methadon bewährt.

Opioidwechsel auf Methadon

■ Tag 1:

- Absetzen des bisherigen starken Opioids
- Unabhängig von der bisherigen Opioiddosis Beginn mit (2,5–)5 mg Levomethadon p.o. alle 4 h
- Bedarfsmedikation analog der Einzeldosis (5 mg) maximal 1-mal/h

■ Tag 2 und 3:

- Bei weiterhin bestehenden Schmerzen Dosissteigerung, bis eine ausreichende Schmerzreduktion ohne Nebenwirkungen erreicht ist
- Bei ausreichender Schmerzreduktion Dosierung wie am Ende von Tag 1
- Bei auftretenden Nebenwirkungen Dosisreduktion bis zur Reduzierung der Nebenwirkungen oder Schmerzzunahme

■ Tag 4:

- Nach 72 h Verlängerung des Applikationsintervalls auf 8-stündliche Gabe
- Bedarfsmedikation analog der Einzeldosis, jedoch maximal alle 3 h

■ Nach Tag 4:

- Bei nicht ausreichender Schmerzreduktion Dosissteigerung, bis eine Schmerzabnahme erreicht ist, ohne dass Nebenwirkungen auftreten
- Bei ausreichender Schmerzreduktion Erhaltungsdosis alle 8 h
- Die Erfahrung zeigt, dass die Dosis zwischen 5 und 100 mg/8 h variiert.

Oxycodon

ist ein semisynthetisches, agonistisches Opioid, dessen Wirksamkeit zur Behandlung akuter und chronischer tumor- wie nicht tumorbedingter Schmerzen nachgewiesen ist [73, 98, 162, 167, 209]. Es wird in der Leber metabolisiert, wobei Noroxycodon (1/100 der Wirkstärke von Oxycodon) und in geringem Maße das analgetisch potente Oxymorphon entstehen [166].

Bei Leberfunktionsstörungen ist die Oxycodonclearance vermindert. Auch bei terminaler Niereninsuffizienz kommt es zur Abnahme der Ausscheidung von Oxycodon und seinen Metaboliten. Sowohl bei Leberfunktionsstörungen als auch bei Niereninsuffizienz sollte eine Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden. Aufgrund der hohen oralen Bioverfügbarkeit (60–87%) beträgt die orale Äquivalenz zu Morphin 1 : 2, d. h. 30 mg Oxycodon entsprechen 60 mg Morphin [99].

Oxycodon hat keinen Ceilingeffekt. Die Retardtablette hat eine duale Gale-
nik, wobei Oxycodon unterschiedlich schnell freigesetzt wird [98]. Ein Teil des Oxycodons wird innerhalb 1 h freigesetzt, sodass Oxycodon als Retardpräparat eine ungewöhnlich schnelle Anschlagzeit hat. Der andere Teil des Oxycodons wird verzögert freigesetzt, wodurch eine Wirkdauer von (8–)12 h erreicht wird.

Die Oxycodon-Retardtablette gibt es in vier Wirkstärken zu 10/20/40 oder 80 mg. Die Dosistitration beim opioidnaiven Patienten kann wie folgt durchgeführt werden:

Nach dem Beginn mit 2-mal 10 mg und unzureichender Schmerzreduktion erfolgt die Steigerung der Dosis alle 12–24 h auf 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 120 mg usw., bis es zu einer deutlichen Schmerzabnahme gekommen ist und wenn im Verlauf keine Nebenwirkungen aufgetreten sind.

Hydromorphon

ist ein semisynthetisches Opioid mit opioidagonistischen Eigenschaften [120]. Es ist pharmakologisch dem Morphin sehr ähnlich, bei intravenöser

Gabe ca. 5-mal, bei oraler Gabe 7,5-mal potenter als Morphin. Die orale Bioverfügbarkeit liegt bei 35–62% [103, 109, 110, 127]. Die Metabolisierung findet hauptsächlich in der Leber statt; Hauptmetabolit ist Hydromorphon-3-Glukuronid (HM-3-G), das pharmakologisch inaktiv ist, während die 6-Hydroxymetaboliten pharmakologisch wirksam sind, aber quantitativ in sehr niedriger Konzentration vorliegen. Die Metaboliten werden renal eliminiert; Hydromorphon wird bis zu 13% unverändert renal ausgeschieden [127].

Eine Leberinsuffizienz kann mit einer höheren und länger andauernden Plasmakonzentration einhergehen, sodass auch hier eine Dosisreduktion notwendig werden kann [127].

Hydromorphon hat keinen Ceilingeffekt, d. h. es gibt keine klinisch relevante Dosisbegrenzung nach oben. Nichtretardiertes Hydromorphon hat eine Wirkdauer von 3–4 h, die Retardkapseln (8–)12 h. Die Resorption erfolgt unabhängig von der Nahrungsaufnahme und der Wirkungseintritt der Retardkapseln erfolgt innerhalb von 3 h [72, 73]. Die Retardkapsel kann geöffnet und das Granulat ohne Wirkungsverlust der Nahrung zugemischt werden. Hydromorphon ist zur Behandlung akuter und chronischer, starker und stärkster Schmerzen gleichermaßen gut geeignet.

Die Erfahrungen mit Hydromorphon haben gezeigt, dass wir mit dieser Substanz ein sicheres und zuverlässiges Opioid in der Hand haben, wenn die Grundregeln der Schmerztherapie (► Kap. 4.8, S. 273) eingehalten werden. Bei grundsätzlich opioidtypischem Nebenwirkungsprofil – insbesondere Obstipation – zeichnet es sich durch eine gute Verträglichkeit und geringe Beeinträchtigung der Vigilanz aus. Es kann deswegen auch als Opioid der 1. Wahl bei starken und stärksten Schmerzen betrachtet werden.

Hydromorphon steht uns als Fertigpräparat als Retardkapsel zu Verfügung mit Wirkstärken von 4, 8, 16 und 24 mg, zudem als kurzwirksames, nichtretardiertes Präparat (Hartkapsel) mit 1,3 bzw. 2,6 mg. Die orale Morphinäquivalenz von 4 mg Hydromorphon entspricht 30 mg Morphin.

Für die schnelle Dosisfindung lassen wir uns in der Apotheke folgende Lösung herstellen:

- Rp.:
- Hydromorphonhydrochlorid 500 mg,
- Aqua ad injectabile ad 100 ml, 1 ml = 5 mg.

Die wässrige Lösung enthält keine Konservierungsstoffe und ist nach Anbruch im Kühlschrank aufbewahrt 7 Tage haltbar. Wir beginnen mit 1–2 mg dieser

Hydromorphonlösung und steigern alle 4 h die Dosis um 1–2 mg, bis eine zufrieden stellende Schmerzreduktion erreicht ist.

Die Titration mit der Retardkapsel kann wie folgt durchgeführt werden: 2-mal 4 mg, 3-mal 4 mg, 2-mal 8 mg, 2-mal 12 mg, 3-mal 12 mg, 2-mal 24 mg usw. (s. Patientenbeispiel in ► Kap. 4.8, S. 273).

Fentanyl [44, 49, 79, 119, 169]

Das synthetische Opioid Fentanyl ist ein μ -Rezeptoragonist und hat bei parenteraler Anwendung eine analgetische Potenz, die um den Faktor 70–100 höher liegt als die von Morphin (► Tab. 4.7).

Seine hohe Lipidlöslichkeit und niedrige Molekülgröße erleichtern die transdermale Aufnahme [119]. Fentanyl wird in der Leber durch N-Dealkylierung und Hydroxylierung inaktiviert. Rund 10% werden unverändert über die Niere ausgeschieden [127]. Nierenfunktionsstörungen können zur Wirkungsverstärkung und Verlängerung der Wirkdauer bis zur Opioidintoxikation führen [127, 104].

Inzwischen gibt es mehrere Berichte über Opioidintoxikation durch transdermales Fentanyl, insbesondere bei unsachgemäßer Anwendung [39, 47, 62, 79, 104–106, 135, 154].

Bei Auftreten von Nierenfunktionsstörungen sollte frühzeitig eine Dosiserniedrigung oder gar ein Opioidwechsel in Erwägung gezogen werden, da durch die langsame Elimination von Fentanyl aus dem kutanen Depot mit einem langsamen Abklingen der Nebenwirkungen gerechnet werden muss.

► Tab. 4.7. Äquivalenzdosierung von oralem Morphin und TTS-Fentanyl [215]

Pflastergröße [cm ²]	Abgaberate TTS-Fentanyl [mg/24 h]	Morphin oral [mg/24 h]
10	0,6	0–90
20	1,2	91–150
30	1,8	151–210
40	2,4	211–270

Das transdermale therapeutische System von Fentanyl (TTS-Fentanyl) hat eine Anschlagzeit von 12 h mit einer Variation von 1–31 h [215], mit stabilen Blutspiegeln von der 24. bis zur 72. Stunde.

Die Abklingzeit nach Entfernen des Pflasters ist mit 16 h ebenfalls lang. Das Pflaster soll seltener als Morphin zur Obstipation führen [168].

Indikationen für das transdermale System mit Fentanyl sind insbesondere dann gegeben, wenn eine orale Medikation nicht (mehr) möglich ist (Tumoren aus dem HNO-Bereich) oder anhaltende gastrointestinale Probleme mit Übelkeit und Erbrechen eine orale Therapie unwirksam machen.

Seit einiger Zeit ist ein schnell wirkendes oraltransmukosales therapeutisches System (o-TTS) für die Behandlung von Durchbruchschmerzen [163] auf dem Markt. Die Lutschtablette mit Kunststoffapplikator gibt es in sechs Wirkstärken mit 200, 400, 600, 800, 1200 und 1600 µg Fentanyl. Der Wirkungseintritt ist mit 5 min sehr rasch [34, 118].

Heroin – Diazetylmorphin

Heroin ist ein semisynthetisches agonistisches Opioid, das durch zweifache Azetylierung von Morphin gewonnen werden kann und vorwiegend in Großbritannien eingesetzt wird.

Heroin ist ein Prodrug, das zu Monoazetylmorphin und Morphin abgebaut wird. Es ist lipophil und passiert die Blut-Liquor-Schranke rascher als Morphin. Bei oraler Applikation sind Morphin und Heroin äquipotent, bei intramuskulärer Gabe ist die analgetische Potenz von Heroin zu Morphin um den Faktor 2 höher. Die analgetische Wirkdauer beträgt 4 h; Wirkungen und Nebenwirkungen sind vergleichbar zu Morphin.

Die Briten sehen einen Vorteil von Heroin in der Tatsache, dass die Löslichkeit von Heroin gegenüber Morphin um den Faktor 15 höher liegt und damit Vorzüge bei der subkutanen Applikation wegen der größeren Konzentrierbarkeit und damit des geringeren Volumens hat.

Das Brompton Hospital stellte in den 1960er und 1970er Jahren eine eigene Analgetikamischung zur Schmerztherapie her, den »Brompton Cocktail«, der aus folgenden Substanzen bestand: Heroin (15 mg), Kokain (10 mg), Gin (2 ml), Honig (4 ml), Chloroform (15 ml) [199]. Lange Zeit wurde dieser Cocktail mystifiziert, bis Untersuchungen nachweisen konnten, dass er keine Vorteile gegenüber einer konventionellen Schmerztherapie mit Monosubstanzen hat [139, 203].

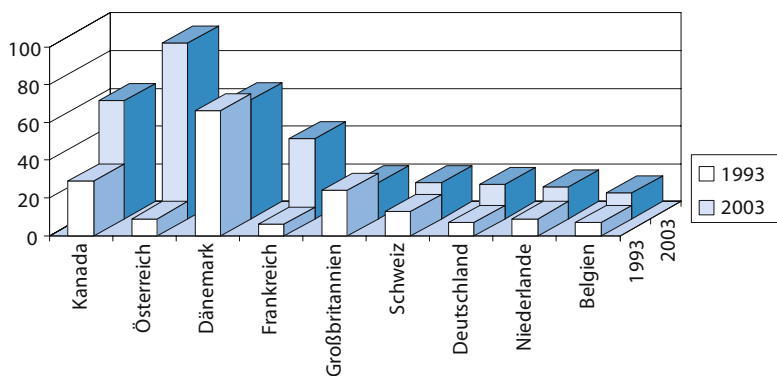
Opioideverfügbarkeit und Verschreibung

Weltweite Perspektiven

Die Sicherstellung einer guten schmerztherapeutischen Versorgung von Tumor- und Nichttumorpatienten ist nicht nur ein deutsches, sondern ein weltweites Problem.

Das International Narcotics Control Board (INCB) – eine Organisation der Vereinten Nationen – hat nachweisen können, dass die Angst vor Abhängigkeit den Hauptgrund für die mangelnde Verfügbarkeit und den zögernden Einsatz von Opioiden darstellt. Weitere Gründe sind unzureichende Ausbildung der Ärzte und restriktive, teils interessenorientierte Gesetze für Herstellung, Vertrieb und Verschreibung von Opioiden. Die Folge davon ist, dass Opioide in vielen Ländern gar nicht, unzureichend oder nur für einkommenstarke Bevölkerungsgruppen zur Verfügung stehen.

Durch Aktivitäten der WHO, vieler Schmerzgesellschaften und der Einsicht einiger Regierungen ist der Morphinverbrauch in den vergangenen zwei Jahrzehnten deutlich gestiegen. Dieser Anstieg ist aber ausschließlich durch die Länder zustande gekommen, die traditionsgemäß zu den führenden gehören (Dänemark, Großbritannien, Kanada, Norwegen, USA, Australien, Neuseeland, Irland, Island), und einigen wenigen, die sich endlich einer Verschreibung von Opioiden zugewendet haben (Schweiz, Österreich, Deutschland, Frankreich, Spanien, Japan, Polen ■ Abb. 4.4).

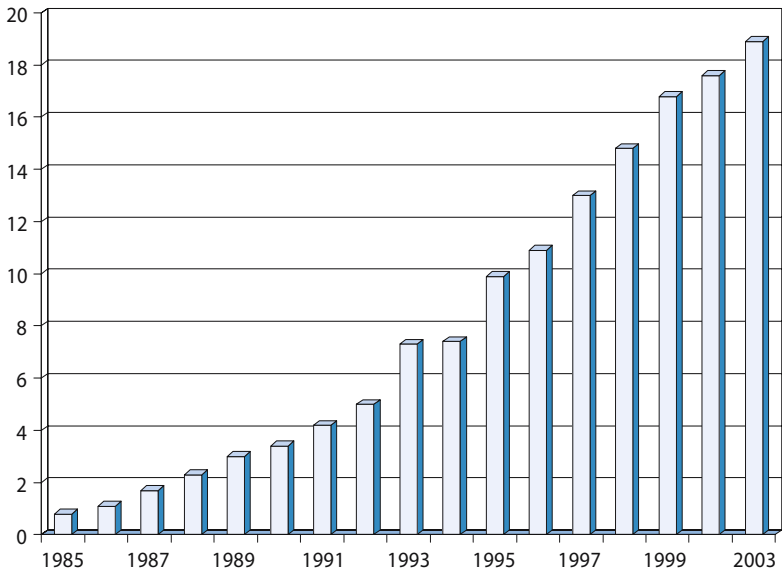


■ **Abb. 4.4.** Morphinverbrauch 1993–2003 im Ländervergleich. (Quelle: International Narcotics Control Board [90, 91])

Besonders eindrucksvoll ist der Anstieg des Morphinverbrauchs in Frankreich und Österreich (■ Abb. 4.4), zwei Länder, in denen auch die Palliativmedizin große Fortschritte gemacht hat. Im Gegensatz dazu ist die Morphinverschreibung in den Niederlanden von 1993–2003 nur von 9 auf 16,6 kg pro 1 Mio. Einwohner angestiegen, in Belgien von 7 auf 13,6 kg pro 1 Mio. Einwohner. In weiteren Teilen der Welt (Mittel- und Südamerika, Afrika, Asien) besteht eine extreme Unterversorgung von Schmerzpatienten mit Opioiden.

Deutschland

Deutschland gehört zu den Ländern mit steigender Morphinverschreibung. So stieg der Morphinverbrauch von 0,8 kg pro 1 Mio. Einwohner im Jahr 1985 auf 18,9 kg pro 1 Mio. Einwohner im Jahr 2003 (■ Abb. 4.5 [90, 91]). Gemessen am Bedarf bedeutet dies immer noch eine extreme Unterversorgung von Schmerzpatienten, die starke Opiode benötigen.



■ **Abb. 4.5.** Morphinverbrauch in Deutschland 1985–2003. (Quelle: International Narcotics Control Board [90, 91])

Folgende Hochrechnung soll die Unterversorgung belegen. Grundlage für die Berechnung ist der Einsatz von Morphin auf unserer Palliativstation, auf der ausschließlich Patienten im weit fortgeschrittenen Stadium ihrer Tumorerkrankung behandelt werden. Es handelt sich also um Patienten, die sich in aller Regel in ihrem letzten Lebensjahr befinden. Eine Analyse zu dem Einsatz von mittelstarken und starken Opioiden zum Entlassungszeitpunkt der Patienten aus dem Jahre 2005 zeigt, dass auf unserer Palliativstation 89% der Patienten starke Opioide erhielten nur bei 3% der Patienten mittelstarke Opioide zum Einsatz kamen. Dies unterstreicht die Diskussion, inwieweit die Stufe II des WHO Stufenschemas bei Patienten im fortgeschrittenen Tumorstadium relevant ist [197]. Als oral applizierte, retardierte Opioide kamen Morphin (38,2%) und Hydromorphon (47,9%) am häufigsten zur Anwendung, während nur 2,8% der entlassenen Patienten transdermales Fentanyl erhielten. Während bei Patienten, die nach Hause entlassen werden können, die nichtinvasive Applikation von Opioiden dominiert, ändert sich dies in der Finalphase. Während ca. 22% der Patienten bis zuletzt eine orale Medikamentengabe erhielten, stieg der Anteil der subkutanen Gabe auf 48% und der intravenösen Gabe auf 23% [153].

220.000 Menschen sterben pro Jahr in Deutschland an den Folgen ihrer Krebserkrankung; 70% dieser Patienten (154.000) haben Schmerzen; 84% davon (130.000) brauchen starke Opioide vom Typ des Morphins.

Davon benötigen

- 65% bis 120 mg, im Durchschnitt 60 mg/Tag;
- 20% bis 300 mg, im Durchschnitt 150 mg/Tag;
- 15% über 300 mg; im Durchschnitt 450 mg/Tag.

Daraus ergibt sich folgende Berechnung des Morphinbedarfs:

- 84.500 Patienten à 60 mg pro Tag – 21,9 g/Jahr/Patient = 1851 kg pro Jahr;
 - 26.000 Patienten à 150 mg pro Tag – 54,75 g/Jahr/Patient = 1424 kg pro Jahr;
 - 19.500 Patienten à 450 mg pro Tag – 164,25 g/Jahr/Patient = 3200 kg pro Jahr;
- insgesamt 6475 kg pro Jahr.

Aus dieser Hochrechnung können wir jetzt folgende Schlussfolgerung ziehen: Bei einer notwendigen Verschreibung von ca. 6500 kg pro Jahr und einer Einwohnerzahl in Deutschland von 81 Mio. ergibt sich ein *Verschreibungsbedarf*

von ca. 80 kg Morphin pro 1 Mio. Einwohner. Realität in Deutschland war 2003: 18,9 kg pro 1 Mio. Einwohner.

Selbst wenn diese Kalkulation auf der Basis eines kleinen Patientenkollektivs entstanden ist, halten wir diese Zahlen für grundsätzlich valide, und sie liegen eher an der unteren Grenze des Bedarfs, da noch diejenigen Patienten hinzukommen, die zwar Morphin benötigen, sich aber nicht im letzten Jahr ihrer Erkrankung befinden.

Sucht man nach Gründen der unzureichenden Verschreibung von Opioiden, so sind diese vielfältig und seit Jahren unverändert (► Kap. 4.4).

Ein großes Problem in der Schmerztherapie ist nicht nur darin zu sehen, dass zu selten starke Opioide verschrieben werden, sondern auch, dass sie bei Patienten sehr häufig nur einmal verschrieben werden [121].

Ein weiterer wichtiger Grund für eine unzureichende Schmerztherapie ist die Tatsache, dass keine Dosisanpassung an das Schmerzniveau erfolgt. Unsere Erfahrung ist, dass viele Ärzte zu Beginn einer Schmerztherapie keine Dosistitration durchführen; d. h. die Einstiegdosis ist identisch mit der Erhaltungsdosis, obwohl keine zufrieden stellende Schmerzreduktion erreicht worden ist. Bei Änderung der Schmerzzintensität erfolgt keine Anpassung der Dosis an das neue Schmerzniveau.

Fazit

Starke Opioide werden zu selten verschrieben, zu niedrig dosiert, und die Dosis wird nicht angepasst.

Fragen zur Therapie mit Opioiden

Wie verhalte ich mich bei einer Schmerztherapie mit Opioiden ohne bisher ausreichende Schmerzlinderung?

Hat der Patient bisher ein schwaches Opioid »nach Bedarf« erhalten und nach der Einnahme vorübergehend eine gute Schmerzreduktion erlebt, sollte die regelmäßige Einnahme dieses Opioids nach festem Zeitschema entsprechend der Wirkdauer der Substanz gegeben werden. Ist das bisherige Applikationszeitintervall dieses Analgetikums sehr kurz, sollte auf eine Retardpräparation übergegangen werden.

Hat ein Patient ein schwaches Opioid in ausreichend hoher Dosis (Dosis unterhalb des Ceilingeffektes) erhalten und keine ausreichende Schmerzreduktion erlebt, dann sollte man mit einer Morphintherapie beginnen.

Wie beginne ich eine Therapie mit starken Opioiden?

Die *orale* Gabe von Opioiden ist die Methode der Wahl, wobei die Arzneimittel im *festen Zeitintervall* gegeben werden müssen. Im Folgenden soll aus Gründen der Übersichtlichkeit nur auf die Therapie mit Morphin und Hydromorphon eingegangen werden.

Die Einstiegsdosis von Morphin berechnet sich aus der Äquivalenzdosis (■ Tab. 4.5) zu dem zuvor eingesetzten Opioid. Dies ist nur ein grober Anhalt.

Opioidnaive Patienten in schlechtem Allgemeinzustand und/oder hohem Alter (über 80 Jahre) erhalten als Initialdosis 2,5-5 mg Morphinlösung (Rezeptur in ► Kap. 4.7.2, S. 242) oder die Morphinsulfat-tablette bzw. 5-10 mg Morphinsulfat-Retardtablette.

Patienten im guten Allgemeinzustand erhalten initial 5-10 mg Morphinlösung oder Morphinsulfat-tablette bzw. 30 mg Morphin-Retardtablette. Die Einstiegsdosis von Hydromorphon ist 4 mg alle 12 h.

Klagt der Patient über stärkste, sog. vernichtende Schmerzen, sollte er als »Schmerznotfall« behandelt werden und initial Morphin-i.v.-Boli von 2–5 mg erhalten, die unter ständiger Kontrolle im Abstand von 3–5 min wiederholt werden, bis der Patient eine deutliche Schmerzreduktion angibt (Alternative in ► Kap. 4.7.2, S. 241).

Ist der Patient sehr ängstlich, verzweifelt oder panisch, sollte die zusätzliche Gabe eines Benzodiazepins (z. B. Midazolam 1–5 mg i.v.) in Erwägung gezogen werden. Dies erfordert eine *kontinuierliche* Kontrolle durch einen *erfahrenen* Arzt oder ein erfahrenes Team. Solche Patienten sollten einem schmerztherapeutisch versierten Arzt (Schmerzpraxis, Ambulanz, Klinik, Palliativstation) zugewiesen werden.

Wie erfolgt die Anpassung von Opioiden (am Beispiel von Morphin und Hydromorphon)?

2 h nach Gabe der Einstiegsdosis als Morphinlösung oder Morphinsulfat-tablette bzw. 5 h nach der ersten Gabe der Morphin-Retardtablette sollte der schmerztherapeutische Erfolg überprüft werden. Ist eine *deutliche* Schmerzreduktion eingetreten, erhält der Patient regulär die gleich hohe Dosis alle 4 h (Morphinlösung und Morphinsulfat-tablette) bzw. alle 12 h (Morphin-Retardtablette).

Ist *keine* ausreichende Schmerzreduktion eingetreten, erhält der Patient nach diesen 2 bzw. 5 h die wiederholte Einstiegsdosis, und zum nächsten Einnahmezeitpunkt wird auf die doppelte Einstiegsdosis erhöht.

Die weitere Anpassung der Morphindosis erfolgt dann in folgenden Stufen:

- **Morphinlösung** (mg): 2,5 – 5 – 10 – 15 – 20 – 30 – 45 – 60 – 75 – 90 – 100 – 120 – 160 – 200 – 240 – 300 – 360.
- **Morphinsulfat-Tabletten** können bis zu Dosierungen von 60 mg alle 4 h wie die Morphinlösung verwendet werden; bei Einzeldosen über 60 mg ist in der Einstellungsphase die Morphinlösung vorzuziehen.
- **Morphinsulfat-Retardtabletten** (mg): 10 – 20 – 30 – 40 – 60 – 90 – 120 – 160 – 200.

Die Morphinlösung und die Morphinsulfat-tablette werden im Abstand von 4 h gegeben, die Morphinsulfat-Retardtablette im Abstand von 12 h; Verkürzungen des Intervalls sind bei adäquater Dosis selten notwendig. Bei niedrigem Tagesbedarf an Morphin kann dosisäquivalent alternativ zur Morphinlösung die Morphinsulfat-tablette, die Morphin-Retardkapsel, die Morphinsulfat-Retardtablette und das Morphinsulfat-Retardgranulat gegeben werden. Bei Schluckstörungen oder zur Applikation über eine PEG-Sonde kann bei zwölfstündiger Wirkdauer das Morphin-Retardgranulat als Trinksuspension gegeben werden.

Die Dosisanpassung von Hydromorphon mit der Retardkapsel führen wir wie folgt durch: Initial 2-mal 4 mg; bei nicht ausreichender Schmerzreduktion Erhöhung auf 3-mal 4, 2-mal 8, 2-mal 12, 3-mal 12, 2-mal 24, 2-mal 28, 2-mal 32, 2-mal 40, 2-mal 48 mg usw., bis eine zufrieden stellende Abnahme der Schmerzen erreicht ist und wenn im Verlauf keine Nebenwirkungen aufgetreten sind. Vorübergehende Müdigkeit ist in der Einstellungsphase die Regel, und bei weiterhin bestehenden Schmerzen sollte die Dosis auch nicht reduziert werden. Andererseits sollte eine weitere Dosissteigerung nur unter engmaschiger Kontrolle des Patienten erfolgen. Seit Mitte 2004 stehen mit Palladon 1,3/2,6 zwei Zubereitungen mit schnellem Wirkungseintritt und kurzer Wirkdauer (4 h) zur Verfügung. Sie sind geeignet zur Dosistitration während der Einstellungsphase und zur Therapie von Durchbruchschmerzen. Palladon 1,3 (1 Hartkapsel) entspricht 10 mg Morphin oral.

Verursachen Opioide eine Atemdepression?

Bei gesunden schmerzfreen Probanden erzeugt Morphin dosisabhängig Atemdepression. Bei Patienten mit starken Schmerzen tritt eine Atemde-

pression so lange nicht auf, wie man sich an dem Ausmaß der Schmerzreduktion orientiert. Schmerz gilt als Antagonist zu einer opioidinduzierten Atemdepression. Atemdepression ist ein Zeichen für eine relative Überdosierung.

Muss ich überhaupt keine Atemdepression bei Patienten mit einer Opioidtherapie befürchten?

Wenn bei einer laufenden Morphintherapie eine schmerztherapeutische Maßnahme dazukommt, die schlagartig den Schmerz ausschaltet, kann eine opioidbedingte Atemdepression auftreten.

Beispiel: Ein Patient erhält 600 mg Morphin-Retardtabletten als Tagesdosis; er klagt trotzdem noch über Schmerzen, verursacht durch Metastasen im Lendenwirbelbereich. Ein konsiliarisch hinzugezogener Kollege legt einen Periduralkatheter und appliziert 15 ml 0,375%iges Bupivacain-HCl; der Patient ist nach 15 min schmerzfrei, somnolent, entwickelt eine Lippenzyanose und hat nur noch 3–4 Atemzüge/min.

Kommentar: Ein solches Vorgehen ist ein *Kunstfehler*.

Korrektes Vorgehen: Erst die Morphindosis reduzieren; Patienten über Eintreten vorübergehender Schmerzverstärkung aufklären, dann (falls Indikation gerechtfertigt ist) Periduralkatheter legen und Bupivacain-HCl 10 ml 0,125%ig injizieren oder Morphin 5 mg in 10 ml 0,9%igem NaCl oder evtl. mit 10 ml 0,125%igem Bupivacain-HCl; anschließend engmaschige Kontrolle!

Muss ich bei Niereninsuffizienz die Opioiddosis reduzieren?

Morphin wird zu Morphin-3-Glukuronid und Morphin-6-Glukuronid abgebaut, die über die Nieren ausgeschieden werden. Morphin-6-Glukuronid ist ein aktiver analgetischer Metabolit, der kumulieren und damit zu Nebenwirkungen führen kann.

Deswegen muss bei einer Niereninsuffizienz die Morphindosis relativ frühzeitig reduziert werden. Dies gilt allerdings in eingeschränktem Maße auch für Fentanyl, Buprenorphin und Tilidin haben bei Niereninsuffizienz eine unveränderte Pharmakokinetik.

Haben Leberfunktionsstörungen Einfluss auf den Opioidabbau?

Erst ausgeprägte Leberfunktionsstörungen haben einen Einfluss auf den Metabolismus der Opiode und machen eine Dosisreduktion erforderlich.

Machen Opioide abhängig?

Weltweite Erfahrungen in der Tumorschmerztherapie haben zeigen können, dass psychische Abhängigkeit praktisch nicht auftritt (extreme Ausnahme).

Unsere eigenen, ca. 20-jährigen Erfahrungen mit Morphin und anderen Opioiden bestätigen diese Mitteilungen. Wir nehmen aber an, dass einige unserer Patienten eine physische Abhängigkeit entwickeln. Soll eine laufende Opioidtherapie abgesetzt werden, reduzieren wir aus diesem Grund die Opioiddosis stufenweise über einige Tage und sehen bei diesem Vorgehen keine Entzugssymptomatik. Gelegentlich berichten einweisende Ärzte über eine Opioidabhängigkeit. In der Regel haben diese Patienten eine inadäquate Opiattherapie erhalten, d. h. zu niedrige Dosis, zu lange Zeitintervalle, kein Zeitschema. Dieses Verhalten ist aber nicht als Abhängigkeit zu werten, sondern als Verlangen nach Schmerzreduktion anzusehen.

Richtiges Verhalten: adäquate Dosis, Dosisanpassung, Zeitschema entsprechend der Wirkdauer der Substanz und der Zubereitungsform, Therapiekontrolle.

Entwickelt sich rasch eine Opioidtoleranz?

Nein. Zu Beginn einer Morphintherapie unterschätzen auch sehr versierte Schmerztherapeuten die Schmerzintensität; d. h. die Einstiegsdosis ist in der Regel zu niedrig. In der Einstellungsphase muss eine Dosisanpassung erfolgen, bis der Patient eine zufrieden stellende Schmerzreduktion angibt; bei unzureichender Schmerzlinderung erfolgt die Dosissteigerung, bis Nebenwirkungen eine weitere Dosiserhöhung verbieten. Die Dosiserhöhungen in der Einstellungsphase stehen somit nicht im Zusammenhang mit einer etwaigen Toleranzentwicklung. Die Anhebung des Opioiddosisbedarfs während einer laufenden Opioidtherapie hingegen kann in der Regel auf eine Tumorprogression zurückgeführt werden. Bei vielen Patienten können wir im Verlauf der Erkrankung die Opioiddosis reduzieren; auch dies spricht gegen eine Toleranzentwicklung gegenüber dem analgetischen Effekt.

Beschleunigen Opioide den Eintritt des Todes?

Nein, wenn die Opioide nach den zuvor dargestellten Regeln angewendet werden! Morphin beispielsweise ist ein hochpotentes Opioid; selbstverständlich kann eine *nicht adäquate Dosis* in der Agonie den Eintritt des Todes beschleunigen. Deswegen muss auch in dieser Phase eine Dosisanpassung erfolgen. Unsere Erfahrungen haben gezeigt, dass bei 30% der

Patienten in der Sterbephase die Opioiddosis erhöht werden muss, weil die Schmerzintensität zunimmt. Bei 20% der Patienten müssen wir die Opioiddosis reduzieren. Bei 50% der Patienten ist eine Dosisänderung nicht notwendig. Aus diesen Verläufen muss gefolgert werden, dass ein Arzt bis zum Tod eines Patienten die Schmerztherapie überwachen und bedarfsgerecht anpassen muss.

Muss man Opioide häufig absetzen, weil Patienten sie nicht vertragen?

Nein! Wenn die Grundregeln einer Opioidtherapie berücksichtigt werden, sind Opioide sichere Arzneimittel, die gut verträglich sind. Voraussetzung ist die Kenntnis der Nebenwirkungen und deren Verhinderung durch Prophylaxe. Häufigste Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen und insbesondere Obstipation; diese können jedoch durch adäquate Prophylaxe (► Kap. 4.7.3, S. 259ff.) verhindert werden.

Opioide und Fahrtüchtigkeit

Opioide haben Nebenwirkungen, die die Fahrtüchtigkeit in Frage stellen können. Im Vordergrund stehen Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Abnahme der Reaktionsfähigkeit, extrem selten Verwirrtheit oder Halluzinationen [108, 125, 129, 176, 191, 204].

Die Bochumer Arbeitsgruppe um Zenz und Strumpf [191] kam nach eigenen Untersuchungen und den Ergebnissen aus der Literatur zu folgenden Empfehlungen:

- Eine Opioidtherapie führt nicht zwangsläufig zu einer Beeinflussung der Leistungsfähigkeit bei komplexen sensomotorischen Handlungen.
- Der Arzt hat vor Beginn einer Opioidtherapie Aufklärungspflicht bezüglich der Wirkungen, Nebenwirkungen und verkehrsrelevanten Beeinträchtigungen durch die Opioide.
- Die Aufklärung muss dokumentiert werden.
- Die Fahrzeugführung muss in der Einstellungsphase auf Opioide bei Dosis Korrekturen (Erhöhung, Reduktion), bei Wechsel des Opioids und bei schlechtem Allgemeinzustand des Patienten unabhängig von der Opioidtherapie untersagt werden.
- Eine Therapiekontrolle mit Dokumentation ist obligatorisch; diese muss den physischen und psychischen Zustand des Patienten, den Therapieerfolg und Nebenwirkungen umfassen.

- Der Fahrzeugführung kann aus ärztlicher Sicht zugestimmt werden, wenn der Therapieverlauf stabil ist, ein guter Allgemeinzustand gegeben ist und der Patient auf seine Pflicht zur kritischen Selbstprüfung hingewiesen wird.
- Im Zweifelsfall sollte sich der Patient einer Leistungsüberprüfung durch den örtlich zuständigen Technischen Überwachungsverein (TÜV) unterziehen.

4.7.3 Adjuvante Substanzen

Antiemetika [171]

Erbrechen ist ein Symptom, das ganz unterschiedliche Ursachen hat. Dazu gehören u. a. Gastroenteritiden, (Sub-)Ileus, Magenausgangsstenosen, akutes Abdomen, erhöhter Hirndruck, metabolische Störungen (z. B. Urämie, Hyperkalzämie), Arzneimittel (Opioide, Zytostatika) [4].

Übelkeit und Erbrechen werden ausgelöst durch

- afferente Impulse aus dem oberen Gastrointestinaltrakt an das Brechzentrum in der *Formatio reticularis* der *Medulla oblongata*,
- Erregung von Chemorezeptoren in der *Area postrema* der *Medulla oblongata* (Chemorezeptortrigerzone, CTZ),
- Vestibularisreizung, Hirndrucksteigerung,
- psychische (visuelle oder olfaktorische) Stimuli.

Ist nach der körperlichen Untersuchung, den technischen Zusatzuntersuchungen und Laborbefunden eine symptomatische oder begleitende Therapie indiziert, kommen als antiemetische Substanzen Antihistaminika, Neuroleptika, Anticholinergika, prokinetische Substanzen, 5-HT₃-Antagonisten [46] und evtl. Glukokortikoide zur Anwendung. Einzelheiten sind ■ Tab. 4.8 zu entnehmen. Grundsätzlich ist eine Prophylaxe wirksamer als die Behandlung.

Um einer *opioidinduzierten* Emesis vorzubeugen, verwenden wir Haloperidol und/oder Metoclopramid/Cisaprid prophylaktisch als Mittel der Wahl. Führt das nicht zum Erfolg, geben wir zusätzlich Cyclizin (kann über die internationale Apotheke bestellt werden). Nach 7 Tagen kann das Antiemetikum versuchsweise abgesetzt werden, da gegenüber der emetischen Wirkkomponente des Opioids in der Regel eine Toleranz entsteht. Glukokortikoide sind bei hirndruckbedingter Nausea und Emesis Mittel der Wahl.

Tab. 4.8. Antiemetika

Substanzgruppe	Freiname	Handelsname	Dosis [mg]	Intervall [h]	Kommentar
Antihistaminika	Dimenhydrinat	Vomex-A	100–200	8	Antihistaminika wirken sedierend, bewirken Mundtrockenheit. In Deutschland nicht im Handel (Cyclizin)
	Meclozin	Bonamine	25–50	12 (–24)	
	Cyclizin	Valoid, Marzine	50	8	
Neuroleptika					Sedierend, orthostatische Regulationsstörung
Phenothiazine	Triflupromazin	Psyquil	10–20	(6–) 8	Leicht sedierend
	Levomepromazin	Neurocil	3	8	Als Ultima Ratio, Breitbandantiemetikum, stark sedierende, gute antiemetische Wirkung
Butyrophenone	Haloperidol	Haldol	0,3–0,5	8–12	Routinemäßig prophylaktisch verwendetes Antiemetikum in der Tumorschmerztherapie; nicht sedierend in dieser Dosierung
Anticholinergika	Scopolamin	Scopoderm TTS	1 Pflaster	3 (–4) Tage	Leicht sedierend, Mundtrockenheit, Mydriasis
		Scopolamin hydrobromicum	0,2–0,4 s.c.	8	
Prokinetische Substanzen	Metoprolamid	Paspertin	10	4–5	Routinemäßig verwendetes Antiemetikum in der Tumorschmerztherapie; nicht sedierend; erzeugt keine Mundtrockenheit; evtl. Dyskinesie
	Domperidon	Motilium	10	4–6	Dopaminantagonist mit hauptsächlich peripherer Wirkung; direkte Blockade der Dopaminrezeptoren in der Chemorezeptortriggerzone; leichte Sedierung und Mundtrockenheit bei höherer Dosis (100 mg p.o.)

5-HT ₃ -Antagonisten	Ondansetron	Zofran	4–8	8–12	Blockierung der 5-HT ₃ -Rezeptoren in der Chemorezeptortrigerzone; keine extrapyramidalen NW; evtl. Obstipation
Glukokortikoide	Dexamethason	Fortecortin	4–8	8–24	Bei Hirndruckerhöhung mit peritumorösem Ödem und bei zytostatikabedingtem Erbrechen evtl. deutlich höhere Dosis erforderlich
Cannabinoide	Cannabis	Marinol	2,5–5	6–8	
Benzodiazepine	Lorazepam	Tavor	0,5–2	8–12	Bei emotional bedingter Nausea und Emesis

▣ **Tab. 4.9. Laxanzien. Beachte:** Die angegebene Dosis bezieht sich auf die Symptomkontrolle bei Tumorpatienten

Laxanzien nach Wirkprinzipien	Wirkgruppe	Wirkstoff und/oder Freiname	Enthalten in und/oder Handelsname	Dosis	Latenzzeit [h]	Kommentar
I. Quellstoffe		Weizenkleie	Normacol	10–30 mg	initial 24–72, dannach 8–24	Nach der Mahlzeit mit genügend Flüssigkeit nehmen, nahezu nebenwirkungsfrei
		Indischer Flohsamen Leinsamen	Agiolax			
II. Osmotisch wirksame Laxanzien	Salinische Laxanzien	Magnesiumsulfat = Bittersalz		10–20 g	2–8	Schwer resorbierbare Salze; machen den Darminhalt weich
		Natriumsulfat = Glaubersalz		10–20 g	2–8	
	Zuckeralkohole	Mannit/Mannitol	Mannit-Lösung 10/20%	1 Klyisma		
▶		Sorbit	Microklist	1 Klyisma	0,5–2	

Tab. 4.9. Fortsetzung						
Lasanzen nach Wirkprinzipien	Wirkgruppe	Wirkstoff und/oder Freiname	Enthalten in und/oder Handelsname	Dosis	Latenzzeit [h]	Kommentar
	Zucker	Laktulose	Bifiteral	10–20 g	48	Wird im Dickdarm in Milchsäure und Essigsäure gespalten, durch Wasserretention Stimulation der Peristaltik
		Macrogol 3355	Movicol	13–40 g	1–3 Tage	Osmotische Wasserretention im Darmlumen; wird unverändert ausgeschieden
III. Antiresorptiv und hydrogog wirkende Lasanzen	Anthraglykosid	Sennosid B	Liquidepur	10–20 ml	12	Relativ große therapeutische Breite, Hemmung der Na ⁺ - und H ₂ O-Resorption und vermehrte H ₂ O- und Elektrolytabgabe in das Darmlumen
	Phenolphthalein	Bisacodyl	Dulcolax-Dragee Dulcolax-Supp.	10 mg 10 mg	oral: 5–10 rektal: 15–60 min	Spezifische, unerwünschte Wirkungen nicht bekannt
		Natriumpicosulfat	Laxoberal	5–10 mg	2–4 (8)	Keine spezifischen Nebenwirkungen
	Rizinusöl	Rizinusöl	Rizinus kapseln Pohl	4–6 g	2–6	drastisch wirkend
IV. Gleitmittel		Docusat-Natrium Paraffin	Agarolekten Obstinal mild	25–50 mg 10–30 ml	12–48 8–12	Durch Wasseranreicherung weicher Stuhl
V. Lasanzen mit Wirkung auf den Defäkationsreflex	Alkohole	Sorbit Glycerol	Mikrolist Glycilax-Supp.	1 Klyisma 1 Supp.	0,5–1	

Laxanzien

Obstipation ist bei fortgeschrittener Tumorerkrankung ein häufiges Symptom. Sie kann so hartnäckig sein, dass es manchmal schwieriger ist, die Obstipation zu behandeln als den Schmerz.

Obstipation ist entweder durch eine verzögerte Darmpassage oder einen gestörten Entleerungsreflex bedingt. Ursachen für eine verzögerte Darmpassage sind u. a. ballaststoffarme Ernährung, Tumoren, Arzneimittel (besonderes Opioide). Ein gestörter Defäkationsmechanismus kommt u. a. bei Hämorrhoiden, Analfissuren, Verlust des rektalen Dehnungsreflexes und Schwäche der Bauchpresse vor.

Laxanzien beschleunigen die Stuhlentleerung durch intraluminalen Volumenvermehrung, Erhöhung der Gleitfähigkeit des Darminhalts, Erhöhung der Peristaltik durch pH-Änderungen oder Angriff an der glatten Muskulatur.

Opioide haben eine ausgeprägte obstipierende Wirkung, die sowohl durch eine Herabsetzung der Darmmotilität und der intestinalen Sekretion als auch durch Wirkung auf zerebrale und spinale Rezeptoren bedingt ist.

Sie zeigt keine Toleranzentwicklung. Die Obstipation ist die häufigste [101] und hartnäckigste Nebenwirkung bei der Schmerztherapie mit Opioiden. Deswegen muss immer mit Beginn einer Therapie mit starken Opioiden eine Begleitmedikation mit Laxanzien erfolgen (■ Tab. 4.9).

Basismaßnahmen zur Unterstützung einer Laxantherapie sind Mobilisation des Patienten und Gabe von ballaststoffreicher Kost und reichlich Flüssigkeit (Fruchtsäfte); Maßnahmen also, die bei fortgeschrittener Tumorerkrankung häufig nicht möglich sind.

Ein medikamentöses »Stufenschema« der Laxanzientherapie bei Opioidgabe kann so aussehen wie in ► Kap. 4.7.2, S. 235.

Glukokortikoide

Glukokortikoide spielen in der Tumorschmerztherapie eine wichtige Rolle. Der Grund liegt in deren antiödematösen, antiphlogistischen und allgemein roborierenden Wirkungen. Außerdem wird, basierend auf der Hypothese der Prostaglandinhemmung durch Glukokortikoide, ein direkt analgetischer Effekt angenommen, dessen klinische Relevanz noch unklar ist.

Wenn ein peritumoröses Ödem Schmerzen auslöst oder verstärkt, sind Glukokortikoide indiziert (■ Tab. 4.10).

■ **Tab. 4.10.** Indikationen und Dosierungen einer Therapie mit Glukokortikoiden

Indikation	Anfangsdosierung mit Dexamethason
Erhöhter intrakranieller Druck	16–40 mg
Nervenkompression, insbesondere bei Tumorinfiltration des Plexus brachialis oder Plexus lumbosacralis	8–16 mg
Rückenmarkskompression	16–32 mg
Leberkapselspannungsschmerz	6–8 mg
Tumoren im kleinen Becken, im Retroperitoneum	6–8 mg
Weichteilinfiltration	6–8 mg
Lymphödem	6–8 mg
Metastasenbedingte Gelenkschmerzen	6–8 mg
Atemwegsobstruktion	4–6 mg
Steigerung des Appetits	2–4 mg
Verminderung der Übelkeit	4–8 (16) mg
Stimmungsaufhellung	4 mg
Therapie einer Hyperkalzämie	4–8 mg

Als Nebenwirkungen einer Langzeitsteroidtherapie sind Osteoporose, Ulzera im Gastrointestinaltrakt, Erhöhung des Blutzuckerspiegels mit der Gefahr einer Entgleisung des Zuckerhaushalts bei Patienten mit Diabetes mellitus und Exazerbation von Infektionen möglich. Vorbestehende Erkrankungen aus diesem Nebenwirkungsbereich schränken den Einsatz von Kortikoiden ein.

Relevante **Kontraindikationen** für eine kurze Zeit dauernde Steroidbehandlung bei dringlicher Indikation gibt es nicht; eine Ausnahme ist die Herpes-simplex-Infektion am Auge.

Relative **Kontraindikationen** für eine langfristige Steroidtherapie sind eine Ulkusanamnese, ausgeprägte Osteoporose und chronische, bakterielle Infekte (besonders Tuberkulose).

Ist die Indikation zum Einsatz von Glukokortikoiden gegeben, sollte Folgendes berücksichtigt werden:

- ausreichend hohe Initialdosis,
- in der Regel morgendliche Einnahme,
- Dosisreduktion nach 4 Tagen,
- Erhaltungsdosis nach 14–21 Tagen,
- Langzeitanwendung ist selten notwendig; wenn, dann in niedrigster Dosierung (**Cave:** oben angegebene Nebenwirkungen und Kontraindikationen).

Dexamethason bevorzugen wir wegen der deutlich appetitfördernden, psychostimulierenden und ausschließlich glukokortikoiden Wirkung; gleichzeitig hat es praktisch keine Na^+ -retinierende Eigenschaft (■ Tab. 4.11).

Antidepressiva

Antidepressiva (■ Tab. 4.12) setzen wir in der Tumorschmerztherapie fast ausschließlich zur Behandlung neuropathischer Schmerzen mit Brennschmerzkomponente ein. Diese sind auf eine Schädigung peripherer oder zentraler Nerven zurückzuführen. Nerveninfiltration oder Nervenkompression durch Tumorwachstum, Polyneuropathien nach Chemotherapien, Strahlenbehandlungen, operative Nervenläsionen u. a. können Ursachen dieser Schmerzen sein. Die Schmerzreduktion wird mit niedriger Dosierung erreicht und tritt innerhalb weniger (2–4) Tage ein [184].

Antikonvulsiva

Antikonvulsiva (■ Tab. 4.13) sind bei einschießenden neuropathischen Schmerzen indiziert. Nerveninfiltration oder Nervenkompression durch Tumorwachstum, Zustand nach Amputation u. a. können Ursache dieser Schmerzform sein [25, 26, 95, 133, 175, 196].

Die Therapie mit Antikonvulsiva erfolgt einschleichend mit stufenweiser Steigerung, da besonders initial mit Nebenwirkungen gerechnet werden muss.

Tab. 4.11. Auswahl verschiedener Kortisonpräparate. Die gluko- und mineralokortikoide Wirkung von Prednisolon und Dexamethason ist in Relation zu derjenigen von Kortison gesetzt.

Freiname	Handelsname	Therapeut. Äquivalenzdosis [mg]	Glukokortikoide Wirkung	Mineralokortikoide Wirkung	Dosierung initial [mg/Tag]	Erhaltungsdosis [mg/Tag]	Kommentar
Kortison	Cortison-Ciba	50	1,0	1,0			Verwenden wir nicht in der Tumorschmerztherapie.
Prednisolon	Decortin-H	10	4,5	0,3	30–100	10–15	Aus Kostengründen in den USA häufiger eingesetzt.
Dexamethason	Fortecortin	1,5	37,5	0	6–40	1,5–3	Kortikosteroid der Wahl in der Tumorschmerztherapie, u. a. wegen fehlender mineralokortikoider Wirkung.

■ Tab. 4.12. Antidepressiva

Freiname	Handelsname	Dosis [mg]	Dosissteigerung [mg] bis	Kommentar
Amitriptylin	Saroten	10	75	Müdigkeit, Mundtrockenheit Obstipation, Schwitzen, Schwindel, orthostatische Regulationsstörungen, Harnverhalt, Herzrhythmusstörungen
Doxepin	Aponal	10	75	

■ Tab. 4.13. Antikonvulsiva

Freiname	Handelsname	Dosis [mg]	Dosissteigerung [mg] bis	Kommentar
Carbamazepin	Tegretal	100	800	Müdigkeit, Schwindel
Clonazepam	Rivotril	0,3	2(-3)	Herzrhythmusstörungen
Phenytoin	Zentropil	100	300	
Gabapentin	Neurontin	100	2.400	Relativ nebenwirkungsarm

Benzodiazepine

Benzodiazepine haben anxiolytische, sedativ-hypnotische, antikonvulsive und muskelrelaxierende Wirkungen (■ Tab. 4.14–4.17 [115]).

Bei psychoreaktiven Schlafstörungen sind Benzodiazepine Mittel der ersten Wahl. Die Verordnung der Substanz richtet sich nach pharmakokinetischen Eigenschaften und danach, ob Ein- und/oder Durchschlafstörungen vorliegen.

Diazepam, Flunitrazepam, Lormetazepam, Midazolam, Nitrazepam, Temazepam, Triazolam sind stark *sedativ* wirkende Benzodiazepine. Wir setzen bevorzugt bei Einschlafstörungen Midazolam (7,5 mg) und bei Durchschlafstörungen Flunitrazepam (1–2 mg) ein.

Klinisch relevante Interferenzen mit einer Schmerztherapie mit Opioiden haben wir bisher nicht beobachtet.

Soll der *anxiolytische* Effekt der Benzodiazepine im Vordergrund stehen, bevorzugen wir Lorazepam in einer Dosierung von 1,0–2,5 mg oder Bromazepam (6 mg).

Ausgeprägt *antikonvulsiv* wirkende Benzodiazepine sind Clonazepam, Nitrazepam und Diazepam, wobei die beiden letzteren gleichzeitig

■ Tab. 4.14. Benzodiazepine als Anxiolytika

Freiname	Handelsname	Standarddosis [mg]	HWZ [h]
Bromazepam	Lexotanil	3–6	18–20
Dikaliumchlorazepat	Tranxilium	10	1,5–2,5 (aktiver Metabolit 50–80)
Lorazepam	Tavor	1,0	12–18
Oxazepam	Adumbran	10,0	8–15

■ Tab. 4.15. Benzodiazepine als Schlafmittel

Freiname	Handelsname	Standarddosis [mg]	HWZ [h]
Diazepam	Valium Roche	5	20–50
Flurazepam	Dalmadorm	15,0	2–3 (aktiver Metabolit 2–4 Tage)
Flunitrazepam	Rohypnol	1,0	14–24
Lormetazepam	Noctamid	1,0	11,5
Midazolam	Dormicum Roche	7,5	1,5–2,5
Nitrazepam	Mogadan Roche	5,0	26–38
Temazepam	Planum	10,0	12,5
Triazolam	Halzion	0,25	2–5
Zopiclon	Ximovan	7,5	6–8

■ Tab. 4.16. Benzodiazepine als Antikonvulsiva

Freiname	Handelsname	Standarddosis [mg]	HWZ [h]
Clonazepam	Rivotril	0,3–3,0	20–40
Nitrazepam	Mogadan Roche	5	25

■ Tab. 4.17. Benzodiazepine als Muskelrelaxanzien

Freiname	Handelsname	Standarddosis [mg]	HWZ [h]
Diazepam	Valium Roche	5	20–50
Tetrazepam	Musaril	25–50	10–25

ausgeprägt sedativ wirken. Clonazepam ist deswegen das Benzodiazepin der Wahl bei einschießenden, neuropathischen Schmerzen; es wird einschleichend in einer Dosierung von 0,3 mg gegeben und allmählich auf eine Tagesdosis von 2,0 mg gesteigert.

Benzodiazepine mit ausgeprägter *muskelrelaxierender* Wirkung sind Diazepam und Tetrazepam, wobei Tetrazepam nur geringe anxiolytische, sedierende und antikonvulsive Wirkungen aufweist.

Neuroleptika

Neuroleptika spielen in der Schmerztherapie bei Tumorpatienten eine untergeordnete Rolle. Großen Stellenwert besitzen sie in niedriger Dosierung zur Prophylaxe und Therapie von Übelkeit und Erbrechen (s. dort) und hochdosiert bei motorischer Unruhe und deliranten Zuständen oder terminaler Agitation.

Levomepromazin (Neurocil)

Levomepromazin hat einen stark sedierenden, geringen antipsychotischen, guten antiemetischen und mäßig starken antidepressiven Effekt mit blutdrucksenkender Nebenwirkung. Bei motorischer Unruhe und terminaler Agitation wird es in einer Dosierung von 10–50 mg vierstündlich p.o., s.c. oder i.m. gegeben [137]. Zur Therapie der Übelkeit wird es in einer Dosierung von 3 x 3 mg (3 x 3 Tr.) p.o. gegeben.

Haloperidol (Haldol Janssen)

Haloperidol ist ein hochpotentes Neuroleptikum, gering sedierend, gut antiemetisch und vergleichbar zu Levomepromazin antidepressiv wirksam.

Haloperidol ist das Mittel der Wahl zur Prophylaxe und Therapie opioidbedingter Nausea und Emesis in einer Dosierung von 0,3–0,5 mg alle 8 h.

Die Tagesdosis zur Therapie einer terminalen Agitation beträgt 5–40 mg, zur Therapie eines deliranten Syndroms 1,5–6 mg p.o., s.c. oder i.v. [137].

Antiarrhythmika

Oral und intravenös appliziertes Mexiletin ist sowohl bei einschießenden neuropathischen als auch bei neuropathischen Dauerschmerzen wirksam.

Die Indikation zum Einsatz dieser Substanz sollte erst gestellt werden, wenn die neuropathischen Schmerzen mit anderen Begleitmedikamenten zu

einer Therapie mit Opioiden (Antidepressiva, Antikonvulsiva) nicht erfolgreich behandelt werden konnten.

Vor Beginn einer Therapie mit Mexiletin müssen u. a. kardiale Kontraindikationen ausgeschlossen werden. Nach einer Einstiegsdosis von 150 mg/Tag erfolgt eine kontrollierte Dosissteigerung alle vier Tage um 100–150 mg, bis die Maximaldosis von 900 mg erreicht wird, wenn nicht zuvor Nebenwirkungen eine Dosissteigerung verbieten [41, 161].

Bisphosphonate [130]

Bisphosphonate hemmen die Osteoklastenaktivität, wobei drei Wirkmechanismen diskutiert werden: die direkte sowie die indirekte Hemmung der Osteoklastentätigkeit und die Reduktion der Anzahl der Osteoklasten.

Im Rahmen der palliativmedizinischen Behandlung von Tumorpatienten bestehen drei Indikationen für Bisphosphonate:

- Hyperkalzämie – hier sind Bisphosphonate neben der Basistherapie die Mittel der Wahl (► Kap. 4.10.6: »Hyperkalzämie«);
- Knochenschmerzen;
- Osteolysen.

Malignomassoziierte Hyperkalzämien sind besonders häufig beim Lungen- und Mammakarzinom und beim multiplen Myelom.

Hinweis: Die Infusionslösungen müssen kalziumfrei sein, sonst kommt es zu einer Ausfällung schwer lösbarer Kalziumkomplexe. Die Gesamtdosis pro Behandlungszyklus richtet sich nach dem anfänglichen Kalziumspiegel im Serum (■ Tab. 4.18).

Ibandronsäure (Bondronat)

Einmalinfusion von 2–4 mg in 500 ml 0,9%iger Kochsalzlösung. Normokalzämie wird innerhalb von 3–7 Tagen erreicht und hält etwa 11–12 Tage an; mit einem Wiederanstieg des Kalziumwertes ist nach 18 Tagen zu rechnen [45].

Pamidronsäure (Aredia)

Die Gesamtdosis (15–60–90 mg) von Pamidronsäure richtet sich nach dem anfänglichen Kalziumspiegel im Serum des Patienten. Sie kann als Einzelinfusion oder in mehreren Infusionen über 2–4 Tage gegeben werden. Eine Senkung des Kalziumspiegels tritt nach 24–48 h ein, eine Normalisierung

■ **Tab. 4.18.** Dosierungshinweise für verschiedene Bisphosphonate bei Hyperkalzämie

Bisphosphonat	Applikation (i.v.)	Infusionsdauer [h]	Gesamtdosis [mg]	Eintritt der Senkung des Kalziumspiegels (Tage)	Dauer der Wirkung (Tage)
Clodronsäure (Ostac)	300 mg in 500 ml 0,9%iger NaCl-Lösung	> 2	300–3000 an 1–10 Tagen	2–3	7–21
Ibandronsäure (Bondronat)	2–4 mg in 500 ml 0,9%iger NaCl-Lösung	> 2	2–4 an 1 Tag	3–7	18
Pamidronsäure (Aredia)	15 mg in 125 ml 0,9%iger NaCl-Lösung	> 1	15–90 an 2–4 Tagen	2	21–28

wird nach 3–7 Tagen erreicht. Bei Wiederansteigen des Kalziumspiegels kann die Pamidronbehandlung wiederholt werden. Jeweils 15 mg Pamidronsäure werden in 125 ml 0,9%igem NaCl gelöst. Die Lösung muss kalziumfrei sein, da es sonst zu einer Ausfällung schwer lösbarer Kalziumclodronatkomplexe kommt; 30 mg des Wirkstoffs können innerhalb von 2 h gegeben werden.

Clodronsäure (Ostac)

Pro Tag werden 300 mg (1 Amp.) bis zur Normalisierung des Kalziumspiegels gegeben; 300 mg Clodronsäure werden in 500 ml 0,9%iger Kochsalzlösung über mindestens 2 h langsam infundiert. Eine tägliche Wiederholung der Infusion erfolgt, bis der Kalziumwert sich normalisiert hat. Die Behandlung sollte nicht länger als 10 Tage erfolgen. Eine Kalziumsenkung tritt nach 2–3 Tagen ein; die volle Wirkung ist nach 4–8 Tagen erreicht und hält ca. 1–3 Wochen an.

4.8 Exemplarische Therapiepläne

In ► Kap. 4.3 ist die Pathophysiologie der Schmerztypen dargestellt worden. Anhand der Differenzierung in somatische und viszerale Nozizeptorschmerzen sowie in neuropathische Schmerzen mit ihrer neuralgiformen Erscheinungsform bzw. mit brennender Komponente ergeben sich therapeutische Strategien.

In aller Regel ist die Tumorschmerztherapie eine Kombinationstherapie aus Monosubstanzen. Die Kunst des Therapeuten besteht darin, die richtigen

Arzneimittel in der richtigen Kombination, der adäquaten Dosierung und Dosisanpassung und im richtigen Zeitintervall einzusetzen. Dies betrifft sowohl Analgetika als auch Begleitmedikamente.

Anhand der pathophysiologischen Einteilung der Schmerztypen lassen sich vier grundlegende schematische Therapiepläne erstellen. Bei Vorliegen von nozizeptiven und neuropathischen Schmerzen ergeben sich zusätzliche Medikationskombinationen, die von den dargestellten Therapieplänen abgeleitet werden können.

Somatischer Nozizeptorschmerz

- Starkes Opioid, z. B. Hydromorphon, Morphin
- Ibuprofen
- Metamizol
- Dexamethason
- Laxans
- Antiemetikum

Beispiel: Knochenmetastasen

Viszeraler Nozizeptorschmerz

- Mittelstarkes Opioid oder starkes Opioid niedrig dosiert
- Metamizol
- Dexamethason
- Laxans
- Antiemetikum

Beispiel: Leberkapselspannungsschmerz

Neuropathischer Schmerz (neuralgiform)

- Starkes Opioid, z. B. Hydromorphon, Morphin
- Ibuprofen
- Carbamazepin
- Dexamethason
- Laxans
- Antiemetikum

Beispiel: Plexus-brachialis-Infiltration



Neuropathischer Schmerz mit Brennschmerz

- Starkes Opioid, z. B. Hydromorphon, Morphin
- Ibuprofen
- Dexamethason
- Amitriptylin
- Laxans
- Antiemetikum

Beispiel: Plexus-brachialis-Infiltration

Anhand eines somatischen Nozizeptorschmerzes soll im Folgenden ein Schmerztherapieplan mit Zeitschema dargestellt werden.

➤ Beispiel aus der Praxis**Ossäre Nozizeptorschmerzen; Prostatakarzinom**

- Patient: H.S., männlich – 79 Jahre (■ Abb. 4.6).
- Diagnosen:
 - Prostatakarzinom,
 - multiple Knochenmetastasen,
 - pathologische Rippenfrakturen V–VIII rechts und IV–IX links,
 - gekammerter Pleuraerguss links bei Verdacht auf Pleurokarzinose,
 - COPD.
- Schmerzen:

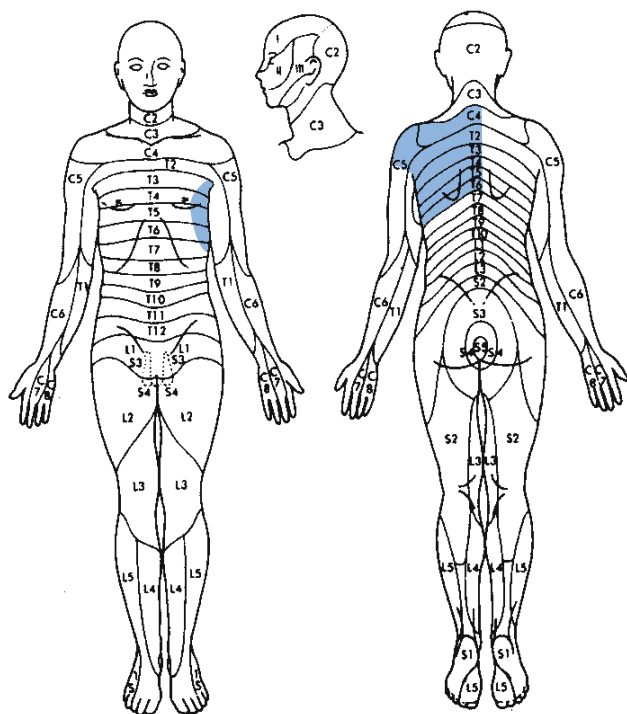
Seit einem halben Jahr zunehmende Schmerzen im Bereich des linken Thorax und der Schulter mit deutlicher Verstärkung in den letzten zwei Monaten. Die Schmerzen werden im Bereich der linken Thoraxseite bis paravertebral links als dumpf, drückend, nicht ausstrahlend, nicht einschneidend, nicht brennend angegeben.
- Bisherige Schmerztherapie:

Unregelmäßige Einnahme verschiedener mittelstarker Opiode (Tramadol, Tilidin N) und Nichtopioide. Schwierige Anamneseerhebung mit Unklarheiten bezüglich Wirkung und Nebenwirkungen der bisherigen Schmerztherapie.
- Jetzt eingeleitete Schmerztherapie:

Siehe ■ Tab. 4.19.

— Kommentar:

Zeitgleich mit Beginn der medikamentösen Schmerztherapie palliative Bestrahlung im Bereich der pathologischen Frakturen. Die Bestrahlungstherapie stellte allerdings für den Patienten eine so große Belastung dar, dass in Rücksprache mit dem behandelnden Kollegen auf eine Fortsetzung der Radiatio verzichtet wurde. Eine sukzessive Dosissteigerung bis auf 2-mal 40 mg Palladon führte zu einer deutlichen Schmerzreduktion, die für den Patienten zufrieden stellend war. Prophylaktische, antiemetische Medikation, die nach 5 bzw. 7 Tagen abgesetzt werden konnte, ohne dass es zum Auftreten von Übelkeit und Erbrechen kam.



■ Abb. 4.6. Patient H.S. aus dem Fallbeispiel

■ Tab. 4.19. Exemplarischer Therapieplan (→ wie zuvor; Ø abgesetzt)

	13.10.	15.10.	17.10.	19.10.	21.10.	27.10.	29.10.	03.11.	04.11.
Hydromorphon (Palladon) [mg]	16	24	→	48	→	72	96	120	→
Ibuprofen (Ibubeta 800) [mg]	2 400	→	→	→	→	→	→	→	→
Metamizol (Novalgin) [g]	5	→	→	→	→	→	→	→	→
Haloperidol (Haldol) [ggt]	5	→	→	→	→	→	→	Ø	
Flupirtin (Katadolon) [mg]					300	→	→	→	→
Dexamethason (Fortecortin) [mg]						8	→	6	→
Metoclopramid (MCP Retard) [mg]	60	→	→	→	→	Ø			
Natriumpicosulfat (Laxoberal) [ggt]	20	→	→	→	→	Ø			
Macrogl (Movicol) (Btl.)	1	→	→	→	→	→	→	→	→
VAS R	8	5	4	3	3	2	2	1	1
VAS B	8	6	6	6	4	3	4	2	2

4.9 Strahlentherapie in der Palliativmedizin

In der Praxis wird der Stellenwert der palliativen Strahlentherapie auch im Rahmen der palliativmedizinischen Betreuung leider häufig unterschätzt. Es geht nicht nur um die Behandlung von Schmerzen, sondern auch um die Besserung, Beseitigung oder Verhinderung unterschiedlichster Befindlichkeitsstörungen und Symptome [180].

Hauptindikationen zur palliativen Schmerztherapie sind lokalisierte oder diffuse osteolytisch-osteoplastische Knochenmetastasen, Wirbelkörper- oder epidurale Metastasen mit oder ohne Querschnittssymptomatik, Lymphknotenmetastasen, Hautmetastasen, Lymphangiosis cutis carcinomatosa, Hirnmetastasen, Orbita- und Aderhautmetastasen, obere Einflusstauung, Bronchuskompression und/oder -obstruktion, Rektumkarzinomrezidive, nur noch palliativ zu beeinflussende Primärtumoren bzw. Tumorrezidive in verschiedenen Organsystemen [180].

Darüber hinaus gibt es noch weitere Indikationen, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll.

Ausgedehnte Peritonealkarzinose mit Aszites und Pleuraergüssen stellt in der Regel *keine* Indikation zur Strahlenbehandlung dar [180].

Therapiefolgezustände (z. B. radiogene oder zytostatische Nervenschädigungen, Lymphödeme durch Fibrosen) lassen sich durch Bestrahlung *nicht* bessern [180].

4.10 Symptomkontrolle

4.10.1 Dyspnoe

Dyspnoe ist das subjektive Symptom der Atemnot, dessen Schwere nur der Patient allein beurteilen kann [35].

Dyspnoe ist wie der Schmerz ein duales Phänomen, nämlich zum einen die Wahrnehmung der Atemnot und zum anderen die Reaktion des Patienten auf die Atemnot. Palliativmedizinische Maßnahmen zielen deswegen darauf ab, sowohl die Wahrnehmung als auch die Verarbeitung der Atemnot durch den Patienten zu beeinflussen.

Etwa die Hälfte aller Patienten mit einem fortgeschrittenen Tumorleiden klagt über Dyspnoe [198]. Der Anteil steigt bei Patienten mit Lungentumoren

oder Lungenmetastasen auf 70% an. In den letzten 24 h vor dem Tod leiden ca. 80% der Patienten unter Atemnot [83].

Die Ursachen von Dyspnoe

- Pulmonal-obstruktiv
 - Asthma bronchiale
 - asthmoide Bronchitis
 - COLD
 - Bronchialobstruktion
 - Trachealstenose
 - tracheoösophageale Fistel
- Pulmonal-restriktiv
 - extrapulmonal:
 - Pleuraerguss
 - Pleuritis carcinomatosa
 - Thoraxwandtumor
 - Zwerchfelltumor
 - Pneumothorax
 - intrapulmonal:
 - Fibrose
 - Atelektase
 - Pneumonie
 - Resektion
- Kardial
- Neuromuskulär
- Psychogen

Häufige Ursachen einer Dyspnoe bei Tumorpatienten sind Lungentumoren, -metastasen, Pleuraergüsse, Aszites, Obstruktion der Atemwege, Schmerzen, Pneumonie und kardiale Probleme.

Da die Ursachen einer Dyspnoe vielfältig sind, muss jede neu aufgetretene Atemnot differentialdiagnostisch mit möglichst einfachen, den Patienten wenig belastenden Untersuchungen abgeklärt werden [2].

Wichtig ist die Unterscheidung, ob die Ursache der Dyspnoe reversibel oder irreversibel ist und ob der Patient sich in der Finalphase oder Rehabilitationsphase befindet.

Bei reversiblen Ursachen in der Rehabilitationsphase müssen neben medikamentösen Maßnahmen auch Strahlentherapie, interventionelle Radiologie, Laser- und Kryotherapie, Punktionen von Pleuraergüssen oder von Aszites in Erwägung gezogen werden.

Bei reversiblen Ursachen in der Finalphase werden Patienten fast ausschließlich von medikamentösen Maßnahmen wie Bronchodilatoren, Glukokortikoiden oder Diuretika profitieren. Indikationen für Glukokortikoide sind periphere und zentrale Obstruktionen, obere Einflusstauung und Lymphangitis carcinomatosa.

Irreversible Ursachen einer Dyspnoe werden durch symptomatische Strategien therapiert. Diese zielen darauf ab, die Wahrnehmung der Atemnot und die Reaktion auf diese zu beeinflussen.

Kompetente Begleitung des Patienten und der Angehörigen sind wichtige Grundelemente der Betreuung, wobei die Ausstrahlung von Ruhe und Sicherheit wichtig ist. Der Helfer selbst darf nicht panisch oder ängstlich wirken oder reagieren. Frische Luft, Befreiung von enger Kleidung, Entspannungstechniken und Atemübungen sind sinnvolle Maßnahmen, um Panikattacken beim Patienten zu vermeiden.

Für die medikamentöse, symptomatische Behandlung stehen uns Opioide und Nichtopioide zur Verfügung [3].

Morphin ist das Opioid, das am häufigsten zur Reduktion einer Atemnot verwendet wird. Opioidnaive Patienten erhalten initial 2,5–5–10–15 mg Morphinsulfattabletten oder Morphinlösung alle 4 h. Alternativ können 2,5–5 mg Morphin s.c. vierstündlich oder 1–2 mg i.v. in Abständen von 5–10 min gegeben werden, bis eine zufrieden stellende Erleichterung eingetreten, eine Atemfrequenz von 15–20/min erreicht ist und Nebenwirkungen nicht aufgetreten sind.

Bei Patienten, die bereits Morphin erhalten und über Atemnot klagen, sollte die Morphindosis um 50% erhöht werden. Die häufigste Nebenwirkung der Morphintherapie bei dieser Indikation ist eine Vigilanzminderung, welche evtl. eine Dosisreduktion notwendig macht. Neben den Opioiden, die zu einer symptomatischen Therapie der Dyspnoe eingesetzt werden, können ergänzend Phenothiazine und Benzodiazepine verabreicht werden.

Phenothiazine (Chlorpromazin 10–25 mg) und Benzodiazepine (Midazolam 5–10 mg i.v.) sind hilfreich, wenn eine akute schwere Dyspnoe,

4.10 · Symptomkontrolle

verbunden mit Angst oder Panik, durchbrochen werden muss. Wenn die Atemnot weitgehend unter Kontrolle ist, eine weitere Anxiolyse jedoch notwendig erscheint, kann die Therapie mit Lorazepam (Tavor expidet 1–2 mg) fortgeführt werden.

Barbiturate sollten nur zum Einsatz kommen, wenn ein ausgeprägt sedierender Effekt erwünscht ist. Der Einsatz von Barbituraten erfordert große klinische Erfahrung im Umgang mit dieser Substanzgruppe. Individuelle Dosierung bei engmaschiger klinischer Überwachung ist obligat.

Eine Atemnot durch »Lungenrasseln« in der Finalphase kann in der Regel gut beherrscht werden durch 0,2–0,4 mg Scopolamin s.c. alle 6–8 h.

Die Applikation von *Sauerstoff* über Maske oder Nasensonde wird den Patienten häufig angeboten, ohne dass man sich über den therapeutischen Nutzen im Klaren ist. Atemnot wird in der Regel durch Versagen der Atemmechanik und Ansteigen des arteriellen CO₂-Partialdrucks hervorgerufen. Die Gabe von Sauerstoff entspricht hier einem Placeboeffekt.

Eine Abnahme des arteriellen O₂-Partialdrucks – insbesondere bei chronischem Verlauf – ist erst bei sehr niedrigen Werten Ursache von Dyspnoe. Bei ausgeprägter Zyanose und gleichzeitig bestehender Atemnot ist eine O₂-Sonde (neben der medikamentösen symptomatischen Therapie) eine adjuvante Maßnahme zur Linderung der Dyspnoe.

4.10.2 Übelkeit und Erbrechen

Übelkeit und Erbrechen sind bei Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung Symptome, die häufig auftreten. Die Inzidenz liegt bei 40–70%. Während wir für die Therapie tumorbedingter Schmerzen über gute Leitlinien verfügen, fehlen diese für die Behandlung fast aller anderen körperlich begründbaren Symptome dieser Patienten.

Für die Auslösung und Vermittlung von Übelkeit und Erbrechen und die Koordination des Brechvorganges sind folgende Organstrukturen von Bedeutung:

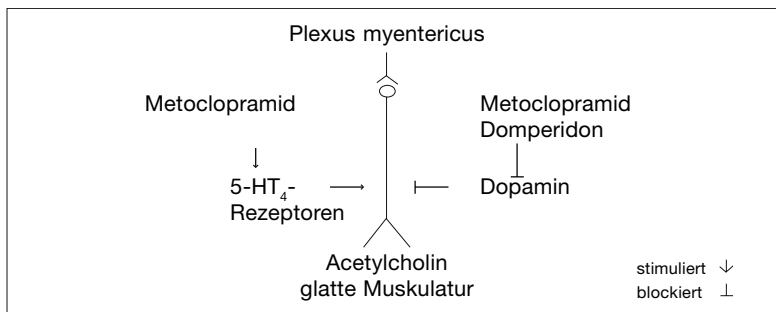
- vagale Afferenzen von Chemo- und/oder Mechanorezeptoren der Leber und des Darms;
- vagale Afferenzen von Mechanorezeptoren im Kopf-Hals-Bereich, Thorax, Abdomen und Becken;
- Vestibularapparat;

- zerebraler Kortex;
- Chemorezeptorentiggerzone; sie liegt in der Area postrema am Boden des 4. Ventrikels außerhalb der Blut-Hirn-Schranke;
- Brechzentrum, das in der Nähe der Area postrema innerhalb der Blut-Hirn-Schranke liegt.

Die Auslösung oder Verhinderung von Übelkeit und/oder Erbrechen ist in diesen Organstrukturen rezeptorvermittelt, wobei die Reizung dieser Rezeptoren zur Auslösung der Symptome führt. Eine Ausnahme sind die μ -Rezeptoren im Brechzentrum, die bei Aktivierung inhibitorisch auf das Brechzentrum wirken. Normalerweise überwiegt aber die stimulierende Wirkung der Opioide auf die D_2 -Rezeptoren in der Chemorezeptorentiggerzone mit der Folge, dass Übelkeit auftritt.

Veränderungen der Erregungsübertragung am Darm können für die Auslösung bzw. Unterdrückung von Übelkeit und Erbrechen eine Rolle spielen.

■ Abb. 4.7 zeigt, dass Reizung von 5-HT_4 -Rezeptoren die Erregungsübertragung von Acetylcholin auf die glatte Muskulatur fördert und Dopamin die Erregungsübertragung blockiert. Therapeutische Ansatzpunkte sind der ■ Abb. 4.7 zu entnehmen. Metoclopramid fördert die Peristaltik durch Blockade dopaminerger Rezeptoren und Aktivierung der 5-HT_4 -Rezeptoren; Domperidon wirkt selektiv an den D_2 -Rezeptoren und unterstützt so die cholinerge Erregungsübertragung (■ Abb. 4.7).



■ Abb. 4.7. Erregungsübertragung am Darm

Ursachen von Übelkeit und Erbrechen

Übelkeit und Erbrechen können durch sehr unterschiedliche Ursachen ausgelöst werden.


Dazu gehören:

- gastrointestinale Probleme (z. B. Gastrostase, Obstruktion),
- pharyngeale Ursachen (z. B. Candidainfektion, exulzierende Tumoren),
- Arzneimittel (z. B. Opioide, Antiphlogistika),
- metabolische Ursachen (z. B. Hyperkalzämie, Urämie),
- toxische Ursachen (z. B. Bestrahlung, Chemotherapie),
- Hirnmetastasen,
- psychosomatische Ursachen (z. B. Angst),
- Schmerzen.

Allgemeine Grundlagen zur Therapie von Übelkeit und Erbrechen

1. Kausale Behandlung (z. B. Geruchsbeseitigung, Therapie einer Hyperkalzämie).
2. Nichtmedikamentöse Basismaßnahmen:
 - ruhige Umgebung,
 - kleine Mahlzeiten,
 - keine Mahlzeiten anbieten, die durch Anblick oder Geruch Übelkeit oder Erbrechen bewirken.
3. Rezeptorbezogenes Antiemetikum 1. Wahl.
4. Rezeptorbezogenes Antiemetikum 2. Wahl.
5. Kombination von 1–4.
6. Breitspektrumantiemetikum als Ultima Ratio (z. B. Levopromazin).

Symptomatische Therapie von Übelkeit und Erbrechen

Zur antiemetischen Therapie stehen uns Antihistaminika, Neuroleptika, Anticholinergika, prokinetische Substanzen, 5-HT₃-Rezeptorantagonisten und Glukokortikoide zu Verfügung. Einzelheiten sind der  Tab. 4.8 zu entnehmen.

Die Therapie von Nausea und Emesis erfolgt unter folgenden Kautelen:

- Diagnose der Ursache; wenn möglich Kausaltherapie;
- rezeptorspezifisches Antiemetikum;
- Zeitschema;
- Bedarfsmedikation;
- Dosisanpassung nach 24 h;
- Kombination unterschiedlicher rezeptorspezifischer Antiemetika.

Die antiemetische Therapie sollte so lange wie nötig durchgeführt werden, d. h. bei einer opioidbedingten Indikation kann nach 8–10 Tagen ein Auslassversuch gemacht werden, da nach dieser Zeit die emetische Potenz der Opioide in der Regel nachlässt.

Die Wirkung der Antiemetika auf Rezeptoren des Vestibularapparats, der Chemorezeptoren-Triggerzone, des Brechzentrums und des Magen-Darm-Trakts kann den [Tab. 4.20–4.22](#) entnommen werden.

Tab. 4.20. Wirkungen von Antiemetika auf Rezeptoren des Vestibularapparats, der Chemorezeptorentriggerzone (CTZ), des Brechzentrums und des Magen-Darm-Trakts

	Achm-	D ₂ -	H ₁ -	5-HT ₂ - Rezeptoren	5-HT ₃ -	5-HT ₄ -	μ-
Vestibular- apparat	X			X			
CTZ		X			X		
Brech- zentrum	X		X	X			X
Magen- Darm-Trakt		X			X	X	
Achm = muscarinartige Azetylcholin- rezeptoren D ₂ = Dopamin-Typ-2-Rezeptoren H ₁ = Histamin-Typ-2-Rezeptoren 5-HT ₂ = 5-Hydroxytryptamin-2-Re- zeptoren				5-HT ₃ = 5-Hydroxytryptamin-3-Rezeptoren 5-HT ₄ = 5-Hydroxytryptamin-4-Rezeptoren μ = μ-Opioidrezeptoren CTZ = Chemorezeptorentriggerzone			

4.10 · Symptomkontrolle

Basisantiemetika

Als Basisantiemetika gelten die in **Tab. 4.23** genannten Substanzen.

In Abhängigkeit von der auslösenden Ursache sind unterschiedliche »Stufenschemata« zur Antiemese anzuwenden.

Tab. 4.21. Wirkungen von Antiemetika auf die D_2^- , $5-HT_3^-$ und $5-HT_4^-$ -Rezeptoren

		D_2^-	$5-HT_3^-$	$5-HT_4^-$
		Antagonisten		Agonist
Metoclopramid	Paspertin	++	(+)	++
Domperidon	Motilium	++	∅	∅
Ondansetron	Zofran	∅	+++	∅

Tab. 4.22. Wirkungen von Antiemetika auf $Achm^-$, D_2^- , H_1^- und $5-HT_2^-$ -Rezeptoren

	$Achm^-$	D_2^-	H_1^-	$5-HT_2^-$
	Antagonisten			
Cyclizin (Marzine)	++	∅	++	∅
Hyoscin (Buscopan)	+++	∅	∅	∅
Haloperidol (Haldol)	∅	+++	∅	∅
Promethazin (Atosil)	+	++	++	∅
Levomepromazin (Neurocil)	++	++	+++	+++

Tab. 4.23. Basisantiemetika

Basisantiemetikum	Wirkort
Metoclopramid	Darm
Haloperidol	Chemorezeptortrigerzone
Cyclizin	Brechzentrum

»Stufenschema« der Antiemese bei Gastrostase

- Metoclopramid,
- Domperidon.

»Stufenschema« der Antiemese bei Gabe von Opioiden

- Haloperidol,
- Metoclopramid,
- Haloperidol + Metoclopramid,
- Haloperidol + Domperidon,
- Haloperidol + Domperidon + Ondansetron.

»Stufenschema« der Antiemese bei gastrointestinaler Obstruktion

- Spezifische Maßnahmen (Scopolamin, Octreotid, Dexamethason),
- Haloperidol (Wirkung auf die Chemorezeptoretriggerzone),
- Cyclizin (Wirkung auf das Brechzentrum),
- 5-HT₃-Antagonist (vagale Rezeptorblockade),
- Levopromazin (Ultima Ratio als Breitspektrumantiemetikum).

4.10.3 Obstipation [102]

Schätzungen gehen davon aus, dass ein Drittel der Bevölkerung in den westlichen Industriestaaten an Obstipation leidet. Bis heute gibt es keine international verbindliche Definition und Klassifikation der Obstipation [80, 123, 186, 187, 189, 193].

Die Patienten klagen in der Regel über eine zu niedrige Stuhlfrequenz, zu geringe Stuhlmenge, zu harte Stuhlkonsistenz und eine als zu schwierig empfundene Stuhlentleerung [148].

Ursachen

Obstipation kann organisch oder funktionell bedingte Ursachen haben.

- Organische Ursachen können u. a. Tumoren, Divertikulitis, Megakolon, endokrine (z. B. Hypothyreoidismus), metabolische (z. B. Hyperkalzä-

4.10 · Symptomkontrolle

mie), rektio-anale Erkrankungen oder neurogene (z. B. M. Parkinson) Störungen sein.

Eine funktionell bedingte Obstipation kann u. a. durch verlangsamte Kolonpassage, Störungen der Defäkation, ballaststoffarme Kost, geringe Flüssigkeitsaufnahme, Immobilität und Arzneimittel hervorgerufen werden. Zu Letzteren gehören Opioide, trizyklische Antidepressiva, Anticholinergika, Antikonvulsiva, Phenothiazine, Kalziumantagonisten u. a. m.

Grundlagen der Behandlung einer Obstipation bei Tumorpatienten

Die Obstipation als Begleiterkrankung einer Grunderkrankung sollte kausal behandelt werden. Wenn Arzneimittel Ursache einer Obstipation sind, ist die Überlegung notwendig, ob diese Substanzen abgesetzt werden können. Dies ist im Rahmen einer Schmerztherapie mit Opioiden nicht sinnvoll. Vielmehr muss eine Obstipationsprophylaxe mit Laxanzien eingeleitet und aufrechterhalten werden, und zwar solange z. B. Morphin gegeben wird. Pathophysiologie und Therapie einer opioidbedingten Obstipation sind in ► Kap. 4.7.2, S. 233ff. beschrieben.

Eine Umstellung auf eine ballaststoffreiche Kost, Erhöhung der Trinkmenge und Steigerung der körperlichen Aktivität sind Maßnahmen, die bei Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung häufig nicht mehr möglich sind. Wenn diese allgemeinen Maßnahmen nicht erfolgreich sind oder nicht durchgeführt werden können, ist die Indikation für eine medikamentöse, symptomatische Therapie mit Laxanzien gegeben.

Laxanzien (lat. laxare – lockern) sind Substanzen, die die Defäkation beschleunigen. Sie entfalten ihre Wirkung über eine Beeinflussung des Wasser- und Elektrolyttransfers der Dünn- und Dickdarmmukosa, weichen eingedickte Fäzes auf und setzen die Defäkation in Gang [207].

Quellstoffe

sind Polysaccharide, die nicht verdaut oder resorbiert werden (■ Tab. 4.9). Voraussetzung für die Wirksamkeit ist eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme. Da dies bei Tumorpatienten häufig nicht möglich ist, sollten diese Substanzen nicht eingesetzt werden.

Osmotisch wirksame Laxanzien

werden in salinische Laxanzien, Zucker, Zuckeralkohole und Polyethylenglykole eingeteilt.

Die salinischen Laxanzien bewirken einen Einstrom von Wasser aus dem Gewebe in das Darmlumen und fördern damit eine Dehydratation. Da Tumorpatienten häufig bereits dehydriert sind, sollte auf diese Substanzgruppe verzichtet werden.

Lactulose

wird im Dünndarm nicht resorbiert und erst im Dickdarm durch Bakterien in kurzkettige Fettsäuren und Milchsäure abgebaut. Die kurzkettigen Fettsäuren führen über eine osmotische Aktivität zur erhöhten Wasserbindung mit der Folge der Volumenvergrößerung und Peristaltikförderung. Die fermentative Spaltung führt u. a. zur Gasbildung mit der Folge von Meteorismus und Flatulenz. Der süße Geschmack der Laktulose wird von den Patienten meist als unangenehm empfunden.

Polyethylenglykole

sind Polymere aus Ethylenoxid und Wasser. Polyethylenglykole mit einem Molekulargewicht über 1000 werden nicht aus dem Darmlumen resorbiert. Macrogol besitzt ein definiertes Wasserbindungsvermögen. Oral zugeführte Flüssigkeit gelangt in das Kolon zur Stuhlaufweichung, ohne Flüssigkeit aus dem Gewebe in das Darmlumen zu ziehen. Es kommt deswegen auch nicht zu einer Dehydratation. Macrogol wird unverändert mit dem Stuhl ausgeschieden. Eine fermentativ verursachte Gasbildung – wie bei der Lactulose – tritt nicht auf.

Amidotrizoesäure (Gastrografin)

ist ein hyperosmolares jodhaltiges Röntgenkontrastmittel mit starkem osmotischem Effekt, wasserbindend und ausgeprägt laxativ wirksam. Es wird bei uns in Ausnahmefällen verwendet, um eine Defäkation wieder in Gang zu bringen. Die Dosis liegt bei 50–100 ml oral appliziert, ggf. eine Repetitionsdosis nach 8–12 h.

Zu den antiresorptiv und hydragog wirkenden Laxanzien

gehören Natriumpicosulfat, Bisacodyl, Anthraglykoside und Rizinusöl. Aufgrund der peristaltikfördernden Wirkung am Plexus myentericus, der Hem-

4.10 · Symptomkontrolle

mung der Natrium- und Wasserresorption und vermehrten Wasser- und Elektrolytabgabe in das Darmlumen entwickeln sie eine ausgeprägt laxative Wirkung. Ihr Wirkmechanismus ist optimal für einen direkten Angriff auf die mophinininduzierte Obstipation. Der Wirkungseintritt ist mit 5-8 h relativ schnell.

Zu den **Gleitmitteln** gehören Paraffinöl und Glycerin. Obwohl dem Paraffin zahlreiche Nebenwirkungen (z. B. Hemmung der Resorption fettlöslicher Vitamine, Fremdkörperreaktion in Lymphknoten) angelastet werden, kommt es zur Therapie einer Obstipation in der Palliativmedizin sehr häufig zum Einsatz und ist hier keineswegs obsolet, wie dies aus allgemeinmedizinischer Sicht gesehen wird [63]. Durch Verbesserung der Gleitfähigkeit und Wasseranreicherung kommt es zum Absetzen eines weichen Stuhls.

Prokinetika

wie Metoclopramid und Domperidon werden in erster Linie als Antiemetika eingesetzt (► Kap. 4.10.2). Beide Substanzen sind zur Therapie einer Obstipation nicht geeignet, da sie am unteren Dünndarm und im Kolon keine Wirkung entfalten.

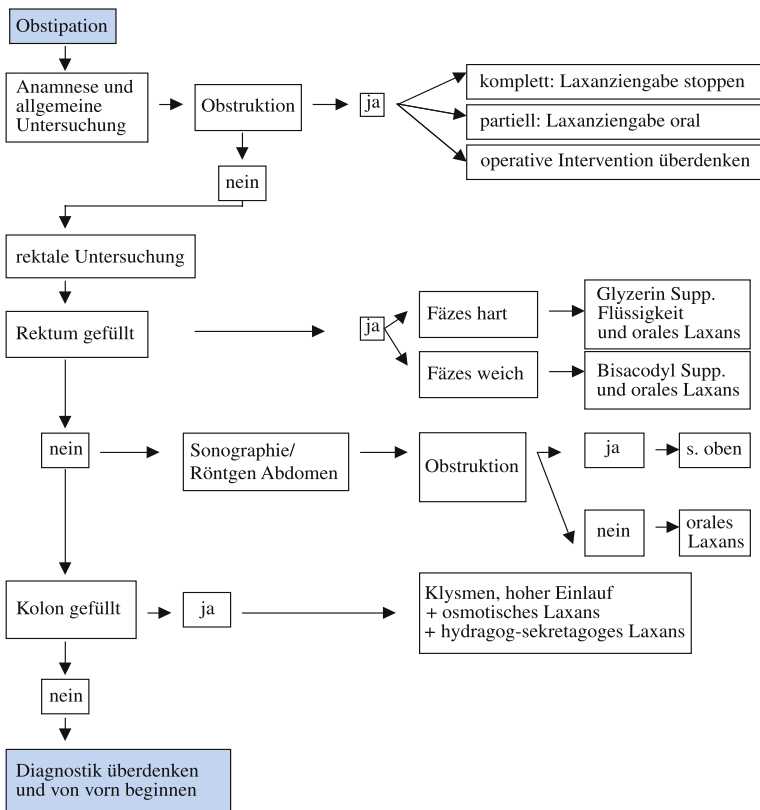
Laxanzien mit Wirkung auf den Defäkationsreflex

(Sorbit, Glycerol) werden in der Regel als Suppositorien verabreicht. Der Vorteil liegt im raschen Wirkungseintritt (■ Tab. 4.9). In der Regel werden diese Substanzen als adjuvante Maßnahmen gegeben, wenn die orale Laxanzienabgabe allein nicht erfolgreich ist.

Klysmen, Einläufe

verschiedener Zusammensetzung und *manuelle Ausräumung* sind sinnvolle und notwendige Maßnahmen, wenn die oralen Laxanzien entweder nicht indiziert sind oder nicht ausreichend wirksam sind. *Neostigmin* (Prostigmin) und *Ceruletid* (Takus), jeweils intravenös appliziert, kommen im Rahmen der Palliativmedizin nur selten zum Einsatz.

Grundsätzlich sollte – wenn möglich – eine kausale Therapie durchgeführt werden; so etwa operative Maßnahmen bei Fisteln oder Rektumprolaps, eine medikamentöse Substitution bei endokriner Erkrankung. Das Flussdiagramm (■ Abb. 4.8) zeigt ein systematisches Vorgehen zur Ermittlung der adäquaten therapeutischen Strategien.



■ Abb. 4.8. Flussdiagramm zur Therapie der Obstipation bei Patienten in der Palliativmedizin

4.10.4 Obstruktion

Eine intramurale und extramurale Kompression des Darms, ein paralytischer Ileus oder eine Obstipation können zum Syndrom der gastrointestinalen Obstruktion führen.

Der paralytische Ileus und die Obstipation sind klassische Indikationen für die medikamentöse Therapie, während der mechanische Ileus in der

Regel operativ angegangen werden muss. Bei weit fortgeschrittener Tumorerkrankung (z. B. bei ausgeprägter Peritonealkarzinose und/oder großen Tumorkonglomeraten) ist häufig eine entlastende Operation durch ein Stoma nicht mehr möglich, oder der Eingriff wird vom Patienten abgelehnt.

Symptome der Obstruktion sind ein aufgetriebenes Abdomen, Nausea, Emesis, kolikartige oder kontinuierliche Abdominalschmerzen und Obstipation. Erbrechen ist häufig, wenn die Obstruktion im oberen Gastrointestinaltrakt liegt, seltener wenn sie im distalen Ileum oder Kolon lokalisiert ist.

Ziel der palliativen Behandlung ist die Therapie von Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, die Vermeidung von Durst und Hunger und eine Verminderung der gastrointestinalen Sekretion.

Übelkeit und Erbrechen (► Kap. 4.10.2; [116]) werden bei uns in erster Linie mit *Cyclizin* (Valoid oder Marzine 50 mg alle 8 h s.c. bzw. p.o.) und *Haloperidol* (1–2 mg alle 8 h p.o. oder s.c.) therapiert.

Bei kolikartigen Schmerzen geben wir *Butyl-Scopolamin* (Buscopan) vierstündlich 10 mg. Als Alternative kann auch *Scopolamin* alle 6–8 h 0,5 mg gegeben werden, um die gastrointestinalen Spasmen und die gastrointestinale Sekretion zu vermindern.

Obwohl der Wirkmechanismus nicht ganz klar ist – evtl. Verminderung der Obstruktion durch antiödematöse Wirkung im peritumorösen Gewebe –, profitieren einige Patienten durch hochdosierte Gabe von *Dexamethason* (initial 20–60 mg und Reduktion in den nächsten Tagen auf die Erhaltungsdosis von 4 mg/Tag) [52, 161].

Die Entwicklung von **Octreotid** – ein zyklisches Octapeptid – ist ein wesentlicher Fortschritt in der symptomatischen Therapie einer Obstruktion. Octreotid führt zu einer Abnahme der gastrointestinalen Sekretion (Magen, Galle, Pankreas), der Darmmotilität und der Splanchnikusdurchblutung und zu einer Zunahme der Wasser- und Elektrolytresorption aus dem Darmlumen.

Indikationen für Octreotid sind neben dem inoperablen Ileus gastrointestinale Fisteln, das Short-Bowel-Syndrom, sekretorische Diarrhöen, Blutungen des oberen Gastrointestinaltraktes u. a.

Die palliative Therapie einer intestinalen Obstruktion beginnt mit der Gabe von 2- bis 3-mal täglich 0,05–0,1 mg s.c. oder i.v. In Abhängigkeit von der klinischen Wirkung kann die Dosis bis auf 0,6 mg als Tagesdosis gesteigert werden.

Octreotid beeinflusst den Circulus vitiosus von Darmüberdehnung und Sekretion. Klinisch zeigt sich dies in einer Abnahme von Übelkeit, Erbrechen und einer Reduktion der abdominellen Schmerzen.

Die Indikation zur *Flüssigkeitssubstitution* bei Patienten im terminalen Stadium einer Tumorerkrankung wird kontrovers diskutiert (s. unten; [48, 53, 51]).

Wenn Übelkeit und Erbrechen gut kontrolliert sind, die Obstruktion weit distal liegt, dann sollte man den Patienten ermutigen, zu essen und zu trinken, was ihm beliebt. In solchen Situationen ist eine ausreichende Hydratation kein Problem.

Können Übelkeit und Erbrechen für den Patienten nicht zufrieden stellend reduziert werden – besonders häufig bei proximal liegender Obstruktion – droht durch Dehydratation Somnolenz oder agitierte Verwirrtheit. Hier ist sowohl eine Magensonde oder PEG-Sonde als auch eine intravenöse – seltener subkutane – Hydratation indiziert.

Für eine gute Symptomkontrolle ist die Unterscheidung wichtig, ob es sich um eine komplette oder partielle Obstruktion handelt.

Bei *inkompletter Obstruktion* besteht die Kunst der Therapie in der Beherrschung von Übelkeit, Erbrechen und Schmerzen sowie der Vermeidung einer kompletten Obstruktion. Die richtige Balance zwischen laxativen Maßnahmen (Gabe von Weichmachern und nicht zu aggressiv propulsiven Substanzen), darmrelaxierenden Arzneimitteln und ausreichender Analgesie erfordert subtiles pharmakologisches Wissen, Kenntnisse der Pathophysiologie und engmaschige Kontrollen des klinischen Verlaufs.

Die palliativmedizinische Therapie einer *irreversiblen kompletten Obstruktion* ist insofern einfacher, da hier alle Maßnahmen ausschließlich auf eine gute Symptomkontrolle abzielen und eine arzneimittelbedingte Verstärkung der Ileussympomatik zur Vermeidung von Darmspasmen in Kauf genommen werden kann [172].

4.10.5 Flüssigkeitssubstitution in der Finalphase

Die Frage nach der ärztlichen Pflicht zur Flüssigkeitssubstitution in der Finalphase ist Gegenstand kontroverser öffentlicher, medizinischer und medizinethischer Diskussionen [15, 48, 51]. Die folgenden Ausführungen zu diesem Thema sollen Anregungen geben, sich mit der Problematik intensiv

4.10 · Symptomkontrolle

auseinanderzusetzen. Forschung auf diesem Gebiet ist unverzichtbar, um über unser Erfahrungswissen hinaus wissenschaftlich sicherere naturwissenschaftliche Erkenntnisse für medizinische Entscheidungen in diesem Bereich zu gewinnen.

Für eine Flüssigkeitssubstitution spricht:

- Exsikkose und Störungen des Elektrolythaushaltes können zu Unruhe, Bewusstseinsstörungen und Muskelkrämpfen führen. Neuroleptika oder Muskelrelaxanzien wären hier der falsche Weg, eine Symptomkontrolle zu erreichen. Da palliativmedizinisch betreute Patienten wegen ihrer begrenzten verbleibenden Lebenszeit oft großen Wert auf Erhaltung ihrer Bewusstseinsklarheit legen, ist bei oben aufgeführten Symptomen eine Rehydratation sinnvoll.
- Bisher gibt es keinen wissenschaftlich begründeten Nachweis, dass eine Flüssigkeitssubstitution das Sterben künstlich verlängert.
- Grundsätzlich ist wichtig zu hinterfragen, ob sich ein Patient überhaupt in der Finalphase befindet oder ob nicht z. B. eine ausgeprägte Dehydratation und Hypovolämie vorliegen und fälschlicherweise als Agonie interpretiert wurden.

Gegen eine Flüssigkeitssubstitution werden folgende Argumente ins Feld geführt:

- Bewusstseinsklare Sterbende haben selten Durst, solange die Mundschleimhaut feucht und sauber ist.
- Bisher gibt es keinen wissenschaftlich begründeten Nachweis, dass eine *minimale* Flüssigkeitszufuhr das Leben verkürzt oder Leiden vergrößert.
- Parenterale Flüssigkeitszufuhr erschwere die Betreuung zu Hause.
- Parenterale Flüssigkeitszufuhr kann zu peripheren und Lungenödemem führen.
- Es gibt bisher keinen wissenschaftlich begründeten Nachweis, dass Flüssigkeitsinfusionen dem Sterbenden Erleichterung bringen.

Grundsätzlich gilt es zu beachten:

- Jeder Patient hat das Recht auf Selbstbestimmung.
- Der bewusstseinsklare Patient hat das Recht, einer Behandlung zuzustimmen oder sie abzulehnen.
- Jeder Patient hat ein Recht auf individuelle Entscheidung und Behandlung.

Der behandelnde Arzt muss sich folgende **Fragen** stellen:

- Wo steht der Patient?
- Welche Prognose kann für den Krankheitsverlauf gestellt werden?
- Was ist das Ziel der Behandlung?
- Welche Behandlung ist die angemessene für den Patienten?

Für eine restriktive Handhabung der Flüssigkeitszufuhr wird häufig damit argumentiert, dass dann vermehrt Endorphine ausgeschüttet würden, was zu geringerer Schmerzempfindung und einer geringeren pulmonalen Sekretion führen soll. Atemnot trete dann seltener auf. Diesen beiden Argumenten muss man Folgendes entgegenhalten:

- Ist die Ausschüttung von Endorphinen eine Reaktion auf eine Leidenssituation (Durst, Atemnot, Schmerzen), widerspricht die Inkaufnahme des Leids den Grundregeln der Palliativmedizin.
- Eine Dehydratation vermindert sicher die natürlichen Sekretionen, aber bei bestehender Pneumonie oder Tumorinfiltration der Lunge ist die Kapillarmembran soweit defekt, dass mit einer Minderung der Sekretion in diesen Bereichen und mit einer Verminderung einer »Rasselatmung« durch Dehydratation nicht gerechnet werden kann. Zu berücksichtigen ist auch, dass eine Dehydratation zu einer verminderten Durchblutung und zu einer Niereninsuffizienz führen kann mit der Folge einer Kumulation von Morphin-6-Glukuronid und einer Gefahr der Morphinintoxikation.

Fazit

Eine individuelle Fallentscheidung ist zwingend notwendig.

- Die Autonomie des Patienten ist zu respektieren.
- Eine optimale Symptomkontrolle ist anzustreben.
- Bei bewusstlosen Patienten im Zweifelsfall Flüssigkeit substituieren.
- Klärung des Stadiums (final?).
- Die Indikationsstellung für parenterale Flüssigkeitszufuhr muss begründet werden.

Medizinische und ethische Indikationen für eine Flüssigkeitszufuhr sind:

- durch Dehydratation bedingte Unruhe, Delir, Muskelkrämpfe, toxische Konzentrationen von Arzneimitteln;
- Patient klagt über Durst, der durch enterale Zufuhr nicht gelindert werden kann;
- im Zweifelsfall für die Flüssigkeitssubstitution entscheiden.

4.10.6 Hyperkalzämie

Knochenmetastasen sind eine klinisch relevante Komplikation verschiedener Tumoren, da sie durch Verursachung von Knochenschmerzen, pathologischen Frakturen und Hyperkalzämie den Verlauf der Erkrankung erheblich beeinflussen können.

Besonders häufig gehen das Mammakarzinom, das Bronchialkarzinom und das Prostatakarzinom mit Knochenmetastasen einher.

Klinisch manifestiert sich eine Hyperkalzämie durch Müdigkeit, Verwirrtheit, Desorientiertheit, Depression, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Polyurie, Dehydratation und Schmerzen. Der klinische Verdacht auf Hyperkalzämie lässt sich leicht durch Bestimmung des ionisierten Serumkalziumspiegels verifizieren.

Die Therapie einer Hyperkalzämie hat vier unterschiedliche Ansatzpunkte:

1. Behandlung des Primärtumors,
2. Korrektur der Dehydratation,
3. Verbesserung der Kalziumausscheidung,
4. Verminderung der Osteoklastentätigkeit.

Glukokortikoide haben einen blockierenden Effekt auf den osteoklastenaktivierenden Faktor; sie verhindern eine erhöhte Kalziumabsorption aus dem Gastrointestinaltrakt und besitzen eine Antiprostaglandinaktivität durch Stabilisierung der Zellmembran [202].

Eine Inaktivierung und Hemmung der Neubildung von Osteoklasten ist durch Bisphosphonate möglich. Dies führt sekundär zu einer Abnahme des Kalziumspiegels.

Wir geben z. B. Clodronat (Ostac) ausschließlich intravenös in einer Dosierung von 300 mg/Tag. Die Behandlungsdauer richtet sich nach dem Serumkalziumspiegel (in der Regel sind 10 Tage notwendig; ► Kap. 4.7.3: »Bisphosphonate«).

4.10.7 Schmerztherapie und Symptomkontrolle bei Sterbenden [156]

Der *Weltärztebund* hat 1990 eine Erklärung herausgegeben, die sich dem Umgang mit Patienten im Endstadium einer zum Tode führenden Krankheit mit starken, chronischen Schmerzen widmet.

Darin heißt es:

- Der Arzt *muss* sich der Dynamik von Schmerzen bewusst sein.
- Alle Anstrengungen müssen darauf gerichtet sein, Leiden zu lindern.
- Die Behandlung muss auf die individuellen Bedürfnisse des Patienten abgestellt sein und den bestmöglichen Zustand des Wohlbefindens herbeiführen.
- Der Arzt muss Wirksamkeit, Wirkungsdauer und Nebenwirkungen der verfügbaren Analgetika kennen, um die richtige Wahl des Medikaments, der Dosierung, Verabreichungsart und Applikationsintervalle treffen zu können, damit ein Höchstmaß an Schmerzbefreiung für den Patienten sichergestellt werden kann.

Diese Erklärung verpflichtet uns Ärzte, uns intensiv mit dem Sterbeprozess auseinanderzusetzen und vertraut zu machen, damit wir individuellen Verläufen gerecht werden können.

In der Finalphase einer Tumorerkrankung sind die häufigsten Symptome, unter denen die Patienten leiden, Schmerz, Unruhe, Dyspnoe, präfinales Lungenödem (»Rasseln«), Übelkeit und Erbrechen [9].

Bei fast der Hälfte unserer Patienten (48%), die auf unserer Palliativstation starben, war eine Änderung der Analgetikadosis nicht notwendig. Bei 32% der Patienten musste bei Ansteigen der Schmerzintensität die Opioiddosis erhöht werden. Bei 20% der Patienten sahen wir die Notwendigkeit, die Schmerzmitteldosis zu reduzieren.

Wenn möglich, sollten die Arzneimittel bis zum Tod enteral gegeben werden; ist dies nicht mehr möglich (Patient nicht ansprechbar, klagt über Dysphagie, Übelkeit, Erbrechen, Obstruktion), erfolgt die Schmerztherapie in Anlehnung an die orale Äquivalenzdosis parenteral. Die prozentuale Häufigkeit der bei uns angewandten Applikationswege für Analgetika in der Finalphase ist wie folgt:

- i.v.: 45,
- s.c.: 30,
- oral/Supp.: 18,
- peridural: 2,
- keine Analgetika: 5.

Zur **Schmerztherapie** benötigen 90% unserer Patienten bis zu ihrem Tod, ihrem Schmerzniveau angepasst, Opioide.

Dyspnoe (► Kap. 4.10.1: »Dyspnoe«) ist ein weiteres wichtiges Symptom im Krankheitsverlauf einer Tumorerkrankung, besonders aber in der Finalphase. Für Patienten, die bisher kein Morphin oder ein anderes Opioid erhalten haben, liegt die Anfangsdosis bei 2,5–5–15 mg Morphinsulfattabletten oder Morphinlösung oral alle 4 h gegeben. Alternativ können 2,5–5 mg Morphin subkutan 4-stündlich oder 1–2 mg intravenös in Abständen von 5–7 min gegeben werden, bis eine zufrieden stellende Erleichterung eingetreten ist und eine Atemfrequenz von 15–20 min erreicht ist, ohne dass Nebenwirkungen aufgetreten sind.

Bei Patienten, die bereits Opioide erhalten und über Atemnot klagen, sollte die Opioiddosis um 50% erhöht werden.

Ist die Dyspnoe mit Angst, Unruhe oder Panik verbunden, die durch ein Opioid allein nicht zu therapieren sind, können zusätzlich Lorazepam (1–2 mg bukkal), Midazolam (5–10 mg intravenös) und in extremen Situationen Levopromazin (5–15 mg p.o. oder subkutan) gegeben werden.

»**Death Rattle**« ist eine geräuschvolle Atmung in den letzten Stunden oder Tagen des Lebens. Die Patienten sind nicht mehr in der Lage, Speichel reflektorisch zu schlucken oder Schleim aus der Trachea abzu husten. Die Sekretobstruktion liegt in den großen Luftwegen (Trachea und Hauptbronchien) und im Glottisbereich. Die Sekretproduktion erfolgt in den Speicheldrüsen und in der bronchialen Mukosa. Durch Verlust von Schluck- und Hustenreflex kommt es zu Ansammlung der Sekretion im Oropharynx, in der Trachea und in den Bronchien. Die Häufigkeit von »Death Rattle« wird in der Literatur mit 60–90% bei sterbenden Patienten angegeben.

Nach der Lokalisation der Schleimproduktion wird zwischen Typ I und II unterschieden.

Typ I entspricht der Speichelproduktion in den letzten Stunden eines bewusstseinsgetriebenen Patienten bei Verlust des Schluckreflexes.

Bei Typ II liegt eine bronchiale Sekretion vor, die der Patient durch zunehmende Schwäche nicht mehr ausreichend abhusten kann. Im Gegensatz zu Typ I entwickelt sich Typ II eher bei Patienten, bei denen ein größeres Zeitintervall zwischen der Unfähigkeit abzu husten und dem Versterben liegt.

Die medikamentöse Therapie besteht in dem Einsatz von Anticholinergika, wobei wir Scopolamin in einer Dosierung von 0,25–0,5 mg, alle 6–8 h subkutan appliziert, bevorzugen. Alternativen sind Butylscopolamin (40 mg pro Tag subkutan), Atropin (0,5 mg 6-stündlich subkutan) oder Glycopyrolat (0,2 mg 6-stündlich subkutan).

Scopolamin hat neben dem antisalivatorischen Effekt eine zentralnervös sedierende Wirkung.

Während die Patienten die geräuschvolle Atmung in der Regel nicht wahrnehmen, kann sie für Angehörige, Nachbarpatienten und das betreuende Team eine große Belastung darstellen. Deswegen sind Informationen über dieses Symptom und die Aufklärung über therapeutische Maßnahmen für die Angehörigen und Mitpatienten außerordentlich wichtig.

Eine der *schwierigsten Entscheidungen* in der Palliativmedizin ist diejenige, ob und ab wann ein Patient in der Finalphase **sediert** werden soll und darf [2, 37, 147]. Das Problem stellt sich zumeist dann, wenn Bewusstseinsstörungen, motorische Unruhe, terminale Agitation, delirante oder psychotische Syndrome keine klare Willensäußerung mehr erkennen lassen oder der geäußerte Wille – auch in einer Patientenverfügung niedergelegt – dem aus ärztlicher Sicht notwendigen oder gebotenen Handeln entgegensteht.

Ist eine medikamentöse, symptomatische Behandlung nach Ausschluss anderweitig zu behandelnder Ursachen bei terminaler Agitation oder motorischer Unruhe notwendig, geben wir Flunitrazepam (Rohypnol) individuell dosiert, intermittierend subkutan (ist für diese Applikationsform nicht zugelassen) oder als kontinuierliche Gabe in die Infusion.

Dosierungshinweise:

- 0,5 mg Flunitrazepam alle 4–6 h subkutan.
- 2–4 mg Flunitrazepam pro 24 h in die Infusion. Alternativ geben wir Lorazepam (Tavor expidet) 1–2 mg bukkal oder Levomepromazin (Neurocil) 5–15 mg p.o., s.c., mit Repetitionsdosen alle 6–8 h.

Bei deliranten Syndromen geben wir hochdosiert Haloperidol als Tagesdosis 4–8 mg p.o., s.c., i.v.; bei Erregungszuständen und motorischer Unruhe ist evtl. eine Steigerung bis 40 mg/Tag notwendig.

In der Finalphase muss sorgfältig geprüft werden, welche Arzneimittel fortgeführt, abgesetzt oder evtl. hinzugefügt werden müssen.

Ursache einer unbefriedigenden Symptomkontrolle bei uns waren respiratorische Probleme, akute Blutungen, Regurgitation und Unruhe.

Das Behandlungsziel bei Patienten in der Finalphase ist, ihnen ein gut symptomkontrolliertes, friedvolles Sterben zu ermöglichen. Dies kann in einem hohen Prozentsatz erreicht werden, der vom St. Christopher's Hospice mit 98% angegeben wird und bei uns auf der Palliativstation bei 93% liegt.

Literatur

1. Adamietz et al. (1999) Leitlinien zur Tumorschmerztherapie. Erstellt im Auftrag der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Schmerztherapie (DIVS). Tumordiagn. u. Ther. 20: 105-129
2. Ahmedzai S (1998) Palliation of respiratory symptoms. In: Doyle D, Hanks GWC, MacDonald N (eds) Oxford Textbook of Palliative Medicine, 2nd edition. Oxford Univ Press, Oxford New York, pp 583-616
3. Ajemian SG (1993) Palliative management of dyspnea. J Palliat Care 7/3: 44-45
4. Allan SG (1993) Nausea and vomiting. In: Doyle D, Hanks GWC, MacDonald N (eds) Oxford Textbook of Palliative Medicine. Oxford Univ Press, Oxford New York, pp 282-290
5. American Pain Society (1989) Principles of analgesic use in the treatment of acute pain and chronic cancer pain. A concise guide to medical practice, 2nd edn. American Pain Society, Skokie/IL
6. Anderson R, Saijers JH, Abram S, Schlicht C (2001) Accuracy in equianalgesic dosing: conversion dilemmas. J Pain Symptom Manage 21: 397-406
7. Angst MS, Bühler M, Lötsch J (2000) Insidious intoxication after morphine treatment in renal failure: delayed onset of morphine-6-glucuronide action. Anesthesiology 92: 1473-1476
8. Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogenes Krebsregister in Deutschland in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut (2004): Krebs in Deutschland – Häufigkeiten und Trends, 4. Auflage
9. Back IN (1992) Terminal restlessness in patients with advanced malignant disease. Palliat Med 6: 293-298
10. Baron R, Jänig W (2001) Neuropathische Schmerzen. In: Zenz M, Jurna I (Hrsg) Lehrbuch der Schmerztherapie, 2. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 65-87
11. Boas RA, Holford NHG, Villinger JW (1985) Clinical pharmacology of opiate analgesia. Adv Pain Res Ther 9: 695-708
12. Böger RH, Schmidt G (2002) Analgetika. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg) Arzneiverordnungsreport 2002. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, 89-103
13. Bonica JJ, Loeser JD, Chapman CR, Fordyce WE (1990) The management of pain. Lea & Febinger, Philadelphia London
14. Boston-Studie (1986) Risk of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. JAMA 256: 1749-1757
15. Bozetti et al. (1996) Guidelines on artificial nutrition versus hydration in terminal cancer patients. Nutrition 12/3: 163-167
16. Brennscheidt U, Seiler KU, Thomann P (2000) Pharmacokinetics of nortilidine and naloxone after administration of tilidine/naloxone solution and of tilidine/naloxone sustained release tablets. Arzneimittel.-Forsch/Drug Res 50: 1015-1022
17. Bruera E, Chadwick S, Brenneis C, Hanson J, MacDonald RM (1987) Methylphenidate associated with narcotics for the treatment of cancer pain. Cancer Treat Report 76: 17
18. Bruera E, Pereira J, Watanabe SE et al. (1996) Opioid rotation in patients with cancer pain. A retrospective comparison of dose ratios between methadone, hydromorphone, and morphine. Cancer 78: 852-857

19. Bruera E, Sweeney C (2002) Methadone use in cancer patients with pain: A review. *J Pall Med* 5: 127-138
20. Brune K, Hinz B (2001) Nichtopioidanalgetika (antipyretische Analgetika und andere). In: Zenz M, Jurna I (Hrsg) *Lehrbuch der Schmerztherapie*, 2. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 233-253
21. Brune K, Kalden J, Zacher J, Zeilhofer HU (2000) Selektive Inhibitoren der Zylooxygenase. 2. Evolution oder Revolution? *Dtsch Ärztebl* 97: B1540-1547
22. Buera E, Brenneis C, Paterson AH, MacDonald RM (1989) Use of methylphenidate as an adjuvant to narcotic analgesics in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 4:3
23. Bullingham R, McQuay H, Porter E, Weir L (1982) Sublingual buprenorphine used postoperatively: 10 hour plasma drug concentration analysis. *Br J Clin Pharmacol* 13: 665
24. Campbell JN (1996) *Pain 1996 – An updated review*. IASP Press, Seattle
25. Caraceni A, Zecca E, Martini C, De Conno F (1999) Gabapentin as an adjuvant to opioid analgesia for neuropathic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 17: 441-445
26. Chandler A, Williams JE (2000) Gabapentin, an adjuvant treatment for neuropathic pain in a cancer hospital. *J Pain Symptom Manage* 20: 82-86
27. Cherny N, Ripamonti C, Pereira J et al. (2001) Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. *J Clin Oncol* 19: 2542-2554
28. Cherny NI (1996) The medical treatment of pain in the terminal stages of cancer and other illnesses. In: Campbell JN (ed) *Pain 1996 – An updated review*. IASP Press, Seattle, pp 469-484
29. Cherny NI, Portenoy RK, Raber M, Zenz M (1994) Medikamentöse Therapie von Tumorschmerzen, Teil I: Eigenschaften von Nichtopioiden und Opioiden. *Der Schmerz* 8: 195-209
30. Cherny NI, Portenoy RK, Raber M, Zenz M (1994) Medikamentöse Therapie von Tumorschmerzen, Teil II: Anwendung von Opioiden. *Der Schmerz* 9: 3-1
31. Cherny NI, Portenoy RK, Raber M, Zenz M (1994) Medikamentöse Therapie von Tumorschmerzen, Teil III: Adjuvantien. *Der Schmerz* 9: 55-69
32. CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) (1998) Benefit-risk balance for marketed drugs: evaluating safety signals. Report of CIOMS Working Group IV. Geneva, 117-114
33. Collins SL, Faura CC, Moore A, McQuay HJ (1998) Peak plasma concentrations after oral morphine: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 16: 388-401
34. Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy Jr JD et al. (2001) Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSRI). *Pain* 91: 123-130
35. Comroe JH, Forster RE, Dubois AB, Briscoe WA, Carlsen E (1968) *Die Lunge*. Schattauer, Stuttgart
36. Cools HJM, Berkhout AMM, De Bock GH (1996) Subcutaneous morphine infusion by syringe driver for terminally ill patients. *Age Ageing* 25: 206-208
37. Coyle H, Ingham J (1996) Pain management in the imminently dying – Goals of care, ethical issues, and the role of sedation: An illustrative case. In: Campbell JN (ed) *Pain 1996 – An updated review*. IASP Press, Seattle, pp 567-57

38. Coyle N, Adelhardt J, Foley KM, Portenoy RK (1990) Character of terminal illness in the advanced cancer patient. *J Pain Symptom Manage* 5: 83
39. De Sio JM, Bacon DR, Peer G, Lema MJ (1993) Intravenous abuse of transdermal fentanyl therapy in a chronic pain patient. *Anesthesiology* 79: 1139-1141
40. De Stoutz ND, Bruera E, Suarez-Almazor M (1995) Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 10: 378-384
41. Dejgard A, Petersen P, Kastруп J (1988) Mexiletine for treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *Lancet* i: 9-11
42. Deutsche Krebsgesellschaft (2002) Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien. 3. Auflage, 2002
43. Devulder J, Ghys L, Dhondt W, Rholly G (1994) Spinal analgesia in terminal care: Risk versus benefit. *J Pain Symptom Manage* 9/2: 75-81
44. Donner B, Strumpf M, Dertwinkel R, Zenz M (1997) Neue Alternative in der Tumorthherapie. Richtige Anwendung von Fentanyl TTS entscheidend. *Dtsch Ärztebl* 94/10: A 598-599
45. Dooley M, Balfour JA (1999) Ibandronate. *Drugs* 57: 101-108
46. Drechsler S, Bauer R (1995) 5-HT-3-Rezeptorantagonisten. Der Weg zum therapeutischen Fortschritt in der supportiven Tumorthherapie. *Arzneimitteltherapie* 8: 224-235
47. Edinboro LE, Poklis A, Trautman D, Lowry S, Backer R, Harvey CH (1997) Fatal fentanyl intoxication following excessive transdermal application. *J Forensic Sci* 42: 741-743
48. Ellershaw JE, Suttcliffe JM, Saunders CM (1995) Dehydration and the dying patient. *J Pain Symptom Manage* 10/3: 192-197
49. Elsner F, Radbruch L, Sabatowski R et al. (1999) Opioidwechsel auf transdermales Fentanyl im klinischen Alltag. *Schmerz* 13: 273-278
50. Expert Working Group of the Research Network of the European Association for Palliative Care: Hanks GW, deConno F, Cherny N, Hanna M, Kalso E, McQuay HJ, Mercadante S, Meynadier J, Poulain P, Rpiamonti C, Radbruch L, Twycross R et al. (2001) Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 84: 587-593
51. Fainsinger RL, Bruera E (1994) The management of dehydration in terminally ill patients. *Palliat Care* 10: 55-59
52. Fainsinger RL, Spachynski K, Hanson J, Bruera E (1994) Symptom control in terminally ill patients with malignant bowel obstruction (MBO). *J Pain Symptom Manage* 9/1: 12-18
53. Fainsinger RL; Miller MJ, Bruera E (1991) Symptom control during the last weeks of life on a palliative care unit. *J Palliat Care* 7/1: 5-11
54. Farncombe M, Chater S (1993) Case studies outlining use of nebulized morphine for patients with end-stage chronic lung and cardiac disease. *J Pain Symptom Manage* 8/4: 221-225
55. Foley KM (1985) The treatment of cancer pain. *N Engl J Med* 313: 84
56. Foley KM (1989): Controversies in cancer pain: medical perspective. *Cancer* 63: 2257
57. Foley KM (1993) Opioid analgesics in clinical pain management. In: Herz A (ed) *Opioids. Handbook of experimental pharmacology*, vol 104/II. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, pp 697-743
58. Foley KM, Inturrisi CE (1987) Analgesic drug therapy in cancer pain: Principles and practice. *Med Clin North Am* 71: 107
59. Foley KM, Inturrisi CE (1989) Pharmacological approaches to cancer pain. In: Foley KM, Payne RM (eds) *Current therapy of pain*. Decker, Toronto, pp 303-331

60. Forman B, Portenoy RK, Yanagihara RH, Hunt WC, Kush R, Shepard K (1992) Elderly cancer patients with pain: response to oral morphine (MS) dose, pain and toxicity. *J Am Geriatr Soc* 40/10: SA 26
61. Freynhagen R, Zenz M, Strumpf M (1994) WHO Stufe II – Klinische Realität oder didaktisches Instrument. *Der Schmerz* 8: 210-215
62. Frolich M, Gianotti A, Modell JH (2002) Opioid overdose in a patient using a fentanyl patch during treatment with a warming blanket. *Anesth Analg* 93: 647-648
63. Füsgen I, Wanitschke R (2001) Obstipationsmanual. Diagnostik, Therapie und Rehabilitation. Schriftenreihe Geriatrie. Der ältere Patient in Praxis und Klinik. Vincentz Verlag, Hannover
64. Gestin Y, Vainio A, Pérugier AM (1997) Long-term intrathecal infusion of morphine in the home care of patients with advanced cancer. *Acta Anaesthesiol Scand* 41: 12-17
65. Goh CR (1996) Routes of opioid administration: The role of sublingual/buccal, transdermal and parenteral infusion therapy. In: Campbell JN (ed) *Pain 1996 – An updated review*. IASP Press, Seattle
66. Gorman DJ (1991) Opioid analgesics in the management of pain in patients with cancer: An update. *Palliat Med* 5: 277-29
67. Grond S, Zech D (1992) Aktuelle Strategien in der Behandlung von Tumorschmerzen. *Med Klinik* 87/4: 198-206
68. Grond S, Zech D, Dahlmann H, Schug SA, Stobbe B, Lehmann KA (1990) Überweisungsgrund »therapieresistente« Tumorschmerzen. *Schmerz* 4: 193-200
69. Grond S, Zech D, Meuser T, Radbruch L, Kasper M, Lehmann KA (1992) Prävalenz und Charakteristik neuropathischer Schmerzen bei malignen Erkrankungen. *Der Schmerz* 6: 99-104
70. Grond S, Zech D, Schug SA, Lynch J, Lehmann KA (1991) Validation of World Health Organisation Guidelines for cancer pain relief during the last days and hours of life. *J Pain Symptom Manage* 6/7: 411-412
71. Hackenthal E (1999) Therapie mit Analgetika/nicht steroidalen Antirheumatika. In: Platt D, Mutschler E (Hrsg) *Pharmakotherapie im Alter*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 377-401
72. Hagen N, Thirlwell MP, Dhaliwal HS, Babul N, Harsanyi Z, Darke AC (1995) Steady-state pharmacokinetics of hydromorphone and hydromorphone-3-glucuronide in cancer patients after immediate and controlled-release hydromorphone. *J Clin Pharmacol* 35: 37-44
73. Hagen NA, Babul N (1997) Comparative clinical efficacy and safety of a novel controlled-released oxycodone formulation and controlled-release hydromorphone in the treatment of cancer pain. *Cancer* 79: 1428-1437
74. Hamunen K, Olkola KT, Maunuksela EL (1993) Comparison of the ventilatory effects of morphine and buprenorphine in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 37: 449-453
75. Hankemeier U, Schüle-Hein K, Krizanits (Hrsg) (2001) *Tumorschmerztherapie, 2., völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage*. Springer Verlag, Berlin
76. Hanks GW (1996) Principles of system opioid pharmacotherapy. In: Campbell JN (ed) *Pain 1996 – An updated review*. IASP Press, Seattle, pp 219–238
77. Hanks GW, Justins DM (1992) Cancer pain: management. *Lancet* 39: 1031-1036
78. Hanks GW, Twycross RG, Lloyd JW (1981) Unexpected complication of successful nerve block. *Anaesthesia* 36: 37-39

79. Hardwick WR Jr, King WD, Palmisano PA (1997) Respiratory depression in a child unintentionally exposed to transdermal fentanyl patch. *South Med J* 90: 9962-964
80. Heaton KW, O'Donnell LJ, Braddon FE, Mountford RA, Hughes RO, Cripps PJ (1992) Symptoms of irritable bowel syndrome in a British urban community: consulters and nonconsulters. *Gastroenterology* 102: 1962-1967
81. Heidemann E (1999) Tumorpatienten in Deutschland: Was wissen wir über Schmerzprävalenzen? *Schmerz* 13: 249-252
82. Herz A, Stein C (1992) Opiode vermitteln antinozizeptive Wirkungen in der entzündeten Pfote von Ratten. *Der Schmerz* 5: 158-159
83. Heyse-Moore LH, Poss V, Mullee MA (1991) How much of a problem is dyspnoea in advanced cancer? *Palliat Med* 5: 20-26
84. Hildebrandt J (1994) Therapie chronischer Schmerzen. Jungjohann Verlagsgesellschaft, Neckarsulm
85. Hinz B, Brune K (1999) Spezifische COX-2-Inhibitoren: Perspektiven einer Therapie mit neuen analgetischen und antiinflammatorischen Wirkstoffen. *Wien Klein Wochenschr* 111: 103-112
86. Hinz B, Brune K (2002) Pharmakologie: Analgetika. In: Beck H, Martin E, Motsch J, Schulte am Esch J (Hrsg) Schmerztherapie. Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie, Band 42. Thieme, Stuttgart New York, S. 103-117
87. Hogan Q, Haddox JD, Abram S, Weissmann D, Taylor ML, Janjan N (1991) Epidural opiates and local anesthetics for the management of cancer pain. *Pain* 46: 271-279
88. Illes P, Jurna I, Kaefer V, Resch K (1998) Analgetika und Antiphlogistika. Schmerzbekämpfung und antirheumatische Therapie. In: Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K (Hrsg) Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 7., völlig neu bearbeitete Aufl. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg Berlin, 201-225
89. Indelicato RA, Portenoy RK (2002) Opioid rotation in the management of refractory cancer pain. *J Clin Oncol* 20: 348-352
90. International Narcotics Control Board (2002) Consumption of principal narcotic drugs (2001) Narcotic Drugs. Estimated world requirements for 2002, statistics for 2000. United Nations, New York, pp. 181
91. International Narcotics Control Board (2005) Consumption of principal narcotic drugs. Narcotic Drugs. Estimated world requirements 2005, statistics for 2003. United Nations, New York, p 159
92. Jage J (1995) Medikamente gegen Krebs Schmerzen. Chapman & Hall, London Weinheim
93. Jage J (2003) Medikamente gegen Krebs Schmerzen. 4., völlig neu bearbeitete Auflage. Thieme, Stuttgart
94. Jage J, Jurna I (2001) Opioidanalgetika. In: Zenz M, Jurna I (Hrsg) Lehrbuch der Schmerztherapie, 2. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 255-280
95. Jensen TS (2002) Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence. *Eur J Pain* 6 (Suppl A): 61-68
96. Jurna I (1997) Opioid and nonopioid agents: some aspects of central (spinal) and peripheral actions. *Pain Rev* 4: 205-224
97. Jurna I, Baldauf J (1993) Retardiert freigesetztes Naloxon oral: Aufhebung der Obstipation durch orales Morphin ohne Beseitigung der Analgesie. *Der Schmerz* 7: 314

98. Kaiko RF (1997) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of controlled-release opioids. *Acta Anaesthesiol Scand* 41: 166-174
99. Kalso E, Vainio A (1990) Morphine and oxycodone in the management of cancer pain. *Clin Pharmacol Ther* 47: 639-646
100. Karavelis A, Foroglou G, Selviaridis P, Fountzilias G (1996) Intraventricular administration of morphine for control of intractable cancer pain in 90 patients. *Neurosurgery* 39: 57-62
101. Kaufmann PN, Krevsky B, Malmud LS, Maurer AH, Sommers MB, Siegel JA, Fisher RS (1988) Role of opioid receptors in the regulation of colonic transit. *Gastroenterology* 94: 1351
102. Klaschik E (2003) Symptome in der Palliativmedizin: Obstipation. Schlütersche, Hannover
103. Klaschik E, Clemens KE (2005) Opiode in der Tumorschmerztherapie – Wirksamkeit und Nebenwirkungen. *Schmerz* 19: 395–403
104. Klockgether-Radke AP, Gaus P, Neumann P (2002) Opioidintoxikation durch transdermales Fentanyl. *Der Anaesthetist* 51: 269-271
105. Klockgether-Radke A, Hildebrandt J (1997) Opioidintoxikation. Unsachgemäße Anwendung von transdermalem Fentanyl. *Anaesthetist* 46: 428-429
106. Kramer C, Tawney H (1998) A fatal overdose of transdermally administered fentanyl. *J Am Osteopath Assoc* 98: 385-386
107. Krames ES (1993) Intrathecal infusional therapies for intractable pain: patient management guidelines. *J Pain Symp Manage* 8: 36-46
108. Larsen B, Otto H, Dorscheid E, Larsen R (1999) Aufmerksamkeitsbelastung und Reaktionszeiten unter Opioiddauertherapie. *Anaesthetist* 48: 613-624
109. Lawlor P, Turner K, Hanson J, Bruera E (1997) Dose ratio between morphine and hydromorphone in patients with cancer pain: a retrospective study. *Pain* 72: 79-85
110. Lee MA, Leng MEF, Tiernan EJJ (2001) Retrospective study of the use of hydromorphone in palliative care patients with normal and abnormal urea and creatinine. *Palliat Med* 15: 26-34
111. Lehmann KA (1994) *Der postoperative Schmerz*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio
112. Lehmann KA (Hrsg) (2002) *Analgetische Therapie mit Opioiden*. UNI-MED, Bremen
113. Lehmann KA, Zech D (1993) Morphine-6-glucuronide, a pharmacologically active morphine metabolite. *Eur J Pain* 14: 28-35
114. Lema MJ (1993) Cancer pain management: An overview of current therapeutic regimens. *Semin Anesth XII/2*: 109-11
115. Leutner V (1990) *Schlaf, Schlafstörungen, Schlafmittel*. Editiones Roches, Basel
116. Lichter I (1993) Results of antiemetic management in terminal illness. *J Palliat Care* 9/2: 19-21
117. Lichter I (1994) Accelerated titration of morphine for rapid relief of cancer pain. *NZ Med J* 107: 488-490
118. Lichter JL, Sevarino FB, Joshi GP, Busch MA, Nordbrock E, Ginsberg B (1999) The relative potency of oral transmucosal fentanyl citrate compared with intravenous morphine in the treatment of moderate to severe postoperative pain. *Anesth Analg* 89: 732-738
119. Likar R, Sittl R (2002) *Praxis der transdermalen Schmerztherapie*. UNI-MED, Bremen

120. Lindena G, Arnau H, Liefhold J (1998) Hydromorphon – pharmakologische Eigenschaften und therapeutische Wirksamkeit. *Schmerz* 12: 195-204
121. Lindena G, Müller S, Zenz T (1994) Opioidverschreibung durch niedergelassene Ärzte. *Der Schmerz* 8: 228-234
122. Lloyd JW, Barnard JDW, Glynn CJ (1976) Cryoanalgesia: a new approach to pain relief. *Lancet* II: 932-934
123. Locke GR III. (1996) The epidemiology of functional gastrointestinal disorders in North America. *Gastroenterol Clin North Am* 25: 1-19
124. Loick G, Radbruch L, Petzke F, Lehmann KA (1996) Tumorschmerztherapie bei geriatrischen Patienten im Vergleich mit jüngeren Patienten. *Der Schmerz* 10 (Suppl 1): 58
125. Lorenz J, Baumgärtner U, Zander AR, Bromm B (1996) Differenzierung von schmerz- und morphinbedingter Beeinträchtigung kognitiver Leistungen und subjektiver Befindlichkeit bei Knochenmarktransplantationspatienten. *Der Schmerz* 10: 80-88
126. Lorenz J, Beck H, Bromm B (1997) Cognitive performance, mood and experimental pain before and during morphin-induced analgesia in patients with chronic non-malignant pain. *Pain* 73: 189-195
127. Lötsch J, Geisslinger G, Tegeder I (2001) Opiode bei Leber- oder Nierenfunktionsstörung. In: Zenz M, Jurna I (Hrsg) *Lehrbuch der Schmerztherapie*, 2. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 329-34
128. Lynn AN, Slattery JT (1987) Morphine pharmacokinetics in early infancy. *Anesthesiology* 66: 136-139
129. MacDonald FC, Gough KJ, Nicoll RAG, Dow RJ (1989) Psychomotor effects of ketolorac in comparison with buprenorphine and diclofenac. *Br J Pharmacol* 27: 453-459
130. Maier C, Senne I (2001) Calcitonin und Bisphosphonate. In: Zenz M, Jurna I (Hrsg) *Lehrbuch der Schmerztherapie*, 2. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 309-321
131. Maloney CM, Kesner RK, Klein G, Bockenstette J (1989) The rectal administration of MS contin: Clinical implications of use in end stage cancer. *Am J Hospice Care* 6/4: 34-35
132. Mancini I, Lossignol DA, Body JJ (2000) Opioid switch to oral methadone in cancer pain. *Curr Opin Oncol* 12: 308-313
133. Mao J, Chen LL (2000) Gabapentin in pain management. *Anesth Analg* 91: 680-687
134. Mao J, Price D, Mayer DH (1995) Mechanisms of hyperalgesia and morphine tolerance: a current view of their possible interactions. *Pain* 66/2: 259-274
135. Marquardt KA, Tharrat RS (1994) Inhalation abuse of fentanyl patch. *J Toxikol Clin Toxikol* 32: 75-78
136. Mather LE (2001) Trends in the pharmacology of opioids: implications for the pharmacotherapy of pain. *Eur J Pain* 5 (Suppl A): 49-57
137. Maydell R von, Voltz R (1996) *Palliativmedizin: Neurologie und Psychiatrie*. Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin, München
138. McQuay HJ, Carroll D, Faura CC, Gavaghan DJ, Hand CW, Moore RA (1990) Oral morphine in cancer pain: influences on morphine and metabolite concentration. *Clin Pharmacol Ther* 48: 236
139. Melzack R, Mount BM, Gordon JM (1979) The Brompton mixture versus morphine solution given orally: effects on pain. *Can Med Assoc J* 120: 435-439

140. Mercadante S (1999a) Opioid rotation for cancer pain. Rational and clinical aspects. *Cancer* 96: 1856-1866
141. Mercadante S (1999b) Problems of long-term spinal opioid treatment in advanced cancer patients. *Pain* 79: 1-13
142. Mercadante S, Portenoy RK (2001a) Opioid poorly-responsive cancer pain. Part 1. Clinical considerations. *J Pain Symptom Manage* 21: 144-150
143. Mercadante S, Portenoy RK (2001b) Opioid poorly-responsive cancer pain. Part 2. Basic mechanisms that could shift dose response for analgesia. *J Pain Symptom Manage* 21: 255-264
144. Mercadante S, Portenoy RK (2001c) Opioid poorly-responsive cancer pain. Part 3. Clinical strategies to improve opioid responsiveness. *J Pain Symptom Manage* 21: 338-354
145. Meuser T, Pietruck C, Radbruch L et al. (2001) Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. *Pain* 93: 247-257
146. Müller H (2001) Spinale Opioidanalgetika. In: Zenz M, Jurna I (Hrsg) *Lehrbuch der Schmerztherapie*, 2. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 441-456
147. Müller-Busch HC (2004) Sterbende sedieren? *Z Palliativmed* 5: 107-112
148. Müller-Lissner S (1992) Nebenwirkungen von Laxantien. *Z Gastroenterol* 30: 418-427
149. Munzinger H, Horstkotte E, Hoffman W (2001) Opioidanalgetika in der Behandlung ambulanter Tumorpatienten 1993 bis 1996. *Schmerz* 2001 15: 26-32
150. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Schäfer-Korting M (2001) *Arzneimittelwirkungen*. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, 8. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart
151. Nauck F, Klaschik E (2002) *Schmerztherapie*. Kompendium für Ausbildung und Praxis. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart
152. Nauck F, Ostgathe C, Dickerson ED, Klaschik E (2002) Controlled-release hydromorphone: an alternative to morphine for cancer pain. *The Pain Clinic*, April 2002, 13-17
153. Nauck F (1994) Der Patient in der Finalphase. In: Klaschik E, Nauck F (Hrsg) *Palliativmedizin Heute*. Springer, Berlin, Heidelberg New York Tokio, pp 42-53
154. Newshan G (1998) Heat related toxicity with the fentanyl transdermal patch. *J Pain Symptom Manage* 16: 277-2
155. Nitescu P, Sjoberg M, Appelgren L, Curelaru I (1995) Complications of intrathecal opioids and bupivacaine in the treatment of »refractory« cancer pain. *Clin J Pain* 11: 45-62
156. Ostgathe C, Nauck F, Klaschik E (2003) Schmerztherapie heute. Stand der Schmerztherapie in Deutschland. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 38: 312-320
157. Patwardhan RV, Johnson RF, Hoyumpa A (1981) Normal metabolism of morphine in cirrhosis. *Gastroenterology* 81: 1006-1011
158. Payne R, Thomas J, Prithivi Raj P (1992) Pain due to cancer - epidemiology and pharmacological approach. In: Prithivi Raj P (ed) *Practical management of pain*. Mosby Year Book, St. Louis
159. Peireira J, Lawlor P, Virgano A et al. (2001) Equianalgesic dose ratios for opioids: a critical review and proposals for long-term dosing. *J Pain Symptom Manage* 22: 672-687
160. Petzke F, Radbruch L, Sabatowski R et al. (2000) Slow-release tramadol for treatment of chronic malignant pain – an open multicenter trial. *Support Care Cancer* 9: 48-54

161. Portenoy RK (1996) Nontraditional analgesics in the management of cancer pain. In: Campbell JN (ed) Pain 1996 – An updated review. IASP Press, Seattle
162. Portenoy RK (1999a) Management of cancer pain. *Lancet* 353: 1695-1700
163. Portenoy RK, Payne D, Coluzzi P et al. (1999b) Oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of breakthrough pain in cancer patients: a controlled dose titration study. *Pain* 79: 303-312
164. Portenoy RK, Payne D, Jacobsen P (1999c) Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain* 81: 129-134
165. Porter J, Jick H (1980) Addiction is rare in patients treated with narcotics (letter) *N Engl J Med* 302: 123
166. Poyhia R, Seppala T, Olkkola KT, Kalso E (1992) The pharmacokinetics and metabolism of oxycodone after intramuscular and oral administration to healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 33: 617-621
167. Poyhia R, Vaino, Kalso E (1993) A review of oxycodone's clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pain Symptom Manage* 8: 63-67
168. Radbruch L, Sabatowski R, Loick G et al. (2000) Constipation and the use of laxatives: a comparison between transdermal fentanyl and oral morphine. *Palliat Med* 14: 111-119
169. Radbruch L, Sabatowski R, Petzke F et al. (2001) Transdermal fentanyl for the management of cancer pain: a survey of 1005 patients. *Palliat Med* 15: 309-321
170. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W et al. (1992) Opioid and non-opioid components independently contribute to the mechanism of action in tramadol, an »atypical« opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther* 260: 275-285
171. Regnard C (1987) Nausea and vomiting – a flow diagram. *Palliat Med* 1: 62-6
172. Regnard C, Hockley J (1995) Flow diagrams in advanced cancer and other diseases. Edward Arnold, London Boston Melbourne Auckland
173. Ripamonti C, Dickerson ED (2001) Strategies for the treatment of cancer pain in the new millennium. *Drugs* 61: 955-977
174. Ripamonti C, Groff L, Brunelli O et al. (1998) Switching from morphine to oral methadone in treating cancer pain: what is the equianalgesic dose ratio? *J Clin Oncol* 16: 3216-3221
175. Rose MA, Kam PC (2002) Gabapentin: pharmacology and its use in pain management. *Anesthesia* 57: 451-46
176. Saarialho-Kere U, Mattila MJ, Paloheimo M, Seppälä T (1987) Psychomotor, respiratory and neuroendocrinological effects of buprenorphine and amitriptyline in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 33: 139-146
177. Sabatowski R, Arens ER, Waap I, Radbruch L (2001) Tumorschmerztherapie in Deutschland. Ergebnisse und Analysen einer Befragung von Ärzten. *Schmerz* 15: 241-247
178. Samuelsson H, Malmberg F, Eriksson M, Hedner T (1995) Outcomes of epidural morphine treatment in cancer pain: nine years of clinical experience. *J Pain Symptom Manage* 10/2: 105-112
179. Santiago-Palma J, Khojainova N, Kornick C et al. (2001) Intravenous methadone in the management of chronic cancer pain. *Cancer* 92: 1919-19
180. Schüle-Hein K (1989) Palliative Strahlenbehandlung. In: Hankemeier U, Bowdler J, Zech D (Hrsg) Tumorschmerztherapie. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, 102-123

181. Schuster CR (1989) Does treatment of cancer pain with narcotics produce junkies? In: Hill CS, Fields WS (eds) Drug treatment of cancer pain in a drug-oriented society. Raven, New York (Advances in pain research and therapy, vol 11,1)
182. Schwabe U (2002) Qualität der Arzneimittelversorgung. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg) Arzneiverordnungsreport 2002. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, 832–852
183. Seiler KU, Jähchen E, Trank D et al. (2001) Pharmacokinetics of tilidine in terminal renal failure. *J Clin Pharmacol* 41: 79–84
184. Sindrup SH, Jensen TS (2001) Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. In: Hansson PT, Fields RG, Hill RG, Marchetti P (eds) Neuropathic pain: pathophysiology and treatment. *Progr Pain Res Manage* Vol 21. IASP Press Seattle, 169–183
185. Smith MT, Watt JA (1990) Morphine-3-glucuronide – a potent antagonist of morphine analgesia. *Life Sci* 47: 57
186. Sonnenberg A, Koch TR (1989) Epidemiology of constipation in the United States. *Dis Colon Rectum* 1989; 32: 1–8
187. Stein C, Cabot PJ, Schäfer M (1999) Peripheral opioid analgesia: mechanisms and clinical implications. In: Stein C (ed) Opioid in pain control. Cambridge University Press, Cambridge, 96–108
188. Stein WM (1996) Cancer pain in the elderly. In: Ferrell BR, Ferrel BA (eds) Pain in the elderly. IASP Press, Seattle
189. Stewart WF, Liberman JN, Sandler RS, Woods MS, Sternhagen A, Chee E, Lipton RB, Farup CE (1999) Epidemiology of constipation (EPOC) Study in the United States: Relation of clinical subtypes to socioeconomic features. *Am J Gastroenterol* 94: 3530–3539
190. Striebel HW, Wessel A, Rieger A (1993) Intranasales Fentanyl zur Therapie akuter Schmerzspitzen bei Karzinompatienten. Eine Pilotstudie. *Der Schmerz* 7: 174–177
191. Strumpf M, Köhler A, Zenz M, Willweber-Strumpf A, Dertwinkel R, Donner B (1997) Opioide und Fahrtüchtigkeit. *Schmerz* 11: 233–240
192. Strumpf M, Willweber-Strumpf A, Zenz M (2005) Tumorschmerz. *Dtsch Ärztebl* 102: 916–924
193. Talley NJ, Weaver AL, Zinsmeister AR (1993) Functional constipation and outlet delay. A population-based study. *Gastroenterology* 105: 781–790
194. Teuscher E (1979) Pharmazeutische Biologie – Alkaloide. Vieweg, Braunschweig
195. Teuscher E (1987) Biogene Gifte – Isocholin. G. Fischer, Stuttgart
196. Tremont-Lukats IW, Megeff C, Backonja MM (2000) Anticonvulsants for neuropathic pain syndromes. *Drugs* 60: 1029–1052
197. Tronnier V, Winkelmüller W (2001) Neurochirurgische Methoden. In: Lehrbuch der Schmerztherapie, 2. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, S 373–382
198. Twycross R (1993) Symptom control: the problem areas. *Palliat Med* 7 (Suppl 1): 1–8
199. Twycross R (1994) Pain relief in advanced cancer. Churchill Livingstone, Edinburgh London
200. Twycross R (1998) Opioid rotation. Does it have a role? *Palliat Med* 12: 60–61
201. Twycross R (1999) Opioids. In: Wall PD, Melzack R (eds) Textbook of pain. 4th edition. Churchill Livingstone, Edinburgh London, 1187–1214
202. Twycross R, Lack SA (1984) Symptom control in far advanced cancer. Pain relief. Pitman, London

203. Twycross RG (1979) Effect of cocaine in the Brompton cocktail. In: Bonica JJ, Liebeskind JC, Albe-Fessard DG (eds) *Advances in pain research and therapy*, vol 3. Raven, New York, 927-932
204. Vainio A, Ollila J, Matikainen E, Rosenberg E, Kalso E (1995) Driving ability in cancer patients receiving long-term morphine analgesia. *Lancet* 346: 667-670
205. Vanderath TW, Ossipov MH, Lai J et al. (2001) Mechanisms of opioid-induced pain and antinociceptive tolerance: descending facilitation and spinal dynorphin. *Pain* 92: 5-10
206. Walsh TD (1984) Opiates and respiratory function in advanced cancer. In: Zimmermann M, Drings P, Wagner G (eds) *Pain in cancer patients*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, pp 115-117
207. Wanitschke R, Goerg KJ, Loew D (2003) Differential therapy of constipation a review. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 41: 14-21
208. Warfield CA (1993) Guidelines for routine use of controlled-release oral morphine sulphate tablets. *Semin Oncol* 20/2 (Suppl 1): 36-47
209. Watson CPN, Babul N (1998) Efficacy of oxycodone in neuropathic pain. A randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 50: 1837-1841
210. WHO (1996) *Cancer pain relief, with a guide to opioid availability*. World Health Organisation, Geneva
211. WHO Expert Committee Report (1990) *Cancer pain relief and palliative care*. Technical report service no. 804. World Health Organisation, Geneva
212. Willweber-Strumpf A, Zenz M, Tryba M (1995) Leitlinien zur Therapie chronischer Schmerzen mit Opioiden. *Anaesthesist* 44: 719-723
213. Winkelmüller W (1992) Neurostimulation: Einführung in die Thematik. *Der Schmerz* 6 (Suppl 1): 26
214. Yaksh TL (1996) Intrathecal and epidural opiates: A review. In: Campbell JN (ed) *Pain 1996 – An updated review*. IASP Press, Seattle, 381-393
215. Zech D, Grond S, Lehmann KA (1995) Transdermales Fentanyl zur Behandlung von Tumorschmerzen. *Dtsch Ärztebl* 92: 2554-2561
216. Zech D, Schug SA, Grond S (1992) *Therapiekompandium Tumorschmerz und Symptomkontrolle*. Perimed-Spitta, Erlangen
217. Zenz M (1993) *Taschenbuch der Schmerztherapie*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart
218. Zenz M (2001) Zu schön, um wahr zu sein. *Arzneimittelverordnungs-Report bescheinigt Deutschland Vollversorgung beim Tumorschmerz*. *Schmerz* 15: 409-410
219. Zenz M, Jurna I (1993) *Lehrbuch der Schmerztherapie*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart
220. Zenz M, Jurna I (Hrsg) (2001) *Lehrbuch der Schmerztherapie, 2. Auflage*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart
221. Zenz M, Zenz T, Tryba M, Strumpf M (1995) Severe undertreatment of cancer pain: a 3-year survey of the German situation. *J Pain Symptom Manage* 10 (3): 187-191