

11 Medikamentöse Schmerztherapie

J. Sorge

Die Pharmakotherapie hat die weitaus größte Bedeutung für die Behandlung von akuten und chronischen Schmerzen. Es werden dabei nicht nur Analgetika eingesetzt, sondern auch unterschiedliche andere Pharmaka, wie z. B. Corticosteroide, Antidepressiva und Antikonvulsiva (siehe hierzu auch Abschnitt B „Pharmakologie“). Diese so genannten „Adjuvantien“ sind bei speziellen Schmerzsyndromen indiziert, entweder als alleinige Medikation oder aber zusätzlich zu einem Analgetikum. Welchen Stellenwert die Pharmakotherapie und die einzelnen Medikamente im Gesamtkontext der Behandlung haben, wird von der zugrunde liegenden Schmerzursache bestimmt, aber auch davon, ob es sich um akute oder chronische Beschwerden handelt: Akute Schmerzen sind eine Domäne der medikamentösen Therapie und erfordern – parallel zur Abklärung der Ursache und einer kausalen Therapie – vor allem Analgetika. Demgegenüber sollte bei allen chronischen Schmerzen, die kausal nicht zu behandeln sind (z. B. postzosterische Neuralgie) versucht werden, eine Besserung durch nichtmedikamentöse Therapieverfahren zu erreichen, um dadurch den erforderlichen zusätzlichen Bedarf an Medikamenten gering zu halten. Eine Sonderstellung nimmt der Krebschmerz ein, der zwar chronischen Charakter hat, bei dem aber im Unterschied zu den nicht-tumorbedingten Schmerzen in erster Linie eine medikamentöse Therapie mit Analgetika und Adjuvantien indiziert ist.

11.1 Analgetika

11.1.1 Grundlagen der Analgetikatherapie

Analgetika gehören in der Bundesrepublik seit Jahren zu den am häufigsten verordneten Medikamenten, und eine Vielzahl von Pharmaka mit unterschiedlichen Wirkungscharakteristika ist verfügbar (Schwabe u. Paffrath 1998). Der behandelnde Arzt sollte sich auf eine kleine, überschau-

bare Anzahl von Präparaten beschränken, die er gut handhaben kann, sowohl hinsichtlich ihrer Dosierung als auch hinsichtlich zu erwartender Nebenwirkungen und deren Prophylaxe bzw. Therapie. Für die Behandlung chronischer Schmerzen sollten außerdem ausschließlich Monopräparate verordnet werden.

Die Ursache der Schmerzen bestimmt im Einzelfall, welches Analgetikum eingesetzt wird: So sind z. B. bei entzündlichen Schmerzen nichtsteroidale Antirheumatika das Mittel der Wahl. Darüber hinaus ist aber auch die Intensität der Schmerzen für die Auswahl des Analgetikums von Bedeutung: Bei Kopfschmerzen werden schwächer wirkende Medikamente gegeben als beispielsweise bei dem vernichtenden Schmerz, der mit einem Myokardinfarkt einhergeht und den Einsatz von Opioiden erforderlich macht (Güttler 1994; WHO 1996; Zech et al. 1995).

Grundsätzliche Unterschiede bestehen zwischen den Behandlungsprinzipien bei akuten und bei chronischen Schmerzen (Tab. 1): Bei akut auf-

Tab. 1: Unterschiede in der Analgetikatherapie akuter und chronischer Schmerzen.

	Akute Schmerzen	Chronische Schmerzen
Behandlungsdauer	Kurz	Lang
Analgetika		
■ Applikationsform	Intravenös/ intramuskulär	Oral
■ Dosisintervall	Nach Bedarf	Nach Zeitplan
■ Pharmakokinetik	Kurze Wirkungs- dauer, schneller Wirkungseintritt	Lange Wirkungs- dauer
■ Dosis	„Standard“-Dosis, Dosisitration	Individuelle Dosisanpassung
■ WHO-Stufenplan	Nein	Ja
Adjuvante Medikation	Selten erforderlich	Häufig erforderlich

C11

Medikamentöse
Schmerztherapie

getretenen Schmerzen sind in aller Regel Analgetika nur kurzfristig notwendig. Es kommt vor allem darauf an, schnell eine ausreichende Schmerzlinderung zu erzielen, was in vielen Fällen nur mit der intravenösen Analgetikaapplikation möglich ist. Demgegenüber erfordern chronische Schmerzen meistens eine längerfristige Analgetikatherapie, und es ist wichtig, bestimmte Grundregeln bei der Behandlung zu beachten. So sind Medikamente in oraler Darreichungsform zu bevorzugen, die – im Falle von Dauerschmerzen – nicht nach Bedarf, sondern regelmäßig in festen Zeitabständen gegeben werden. Darüber hinaus ist ein Vorgehen nach dem „WHO-Stufenplan“ (WHO 1996) zu empfehlen (s. a. Kap. C 13).

Die einzelnen Analgetika können nach verschiedenen Gesichtspunkten klassifiziert und eingeteilt werden. Für die klinisch-therapeutischen Belange hat sich eine Unterteilung in Nichtopioidanalgetika und Opioide bewährt.

11.1.2 Nichtopioidanalgetika

In der Gruppe der Nichtopioidanalgetika werden eine Reihe von Substanzen zusammengefasst, die unterschiedlichen Stoffklassen entstammen, unterschiedliche klinische Wirkungen zeigen und deren genaue Wirkungsmechanismen im Detail nicht für alle Vertreter geklärt sind. Die Gemeinsamkeit dieser Präparate besteht darin, dass sie nicht am Opioidrezeptor angreifen, dass aber andererseits sehr wohl zentrale Effekte nachweisbar sind. Insofern sollte die früher gebräuchliche Bezeichnung „periphere Analgetika“ nicht mehr verwendet werden. Bei allen Präparaten ist weiterhin zu beachten, dass von einer bestimmten Dosis an keine Verbesserung der Analgesie zu erreichen ist. Die Medikation muss in einem solchen Fall auf potentere Analgetika umgestellt werden (Brune 1995; Rawlins 1993).

11.1.2.1 Nichtsteroidale Antirheumatika (s. Kap. B 1)

Typische Indikationen: Entzündliche Schmerzen, Krebschmerzen, Schmerzen bei Knochenmetastasen.

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) haben außer analgetischen und antipyretischen auch starke antiphlogistische Eigenschaften. Ihre Wirkungen im Organismus werden mit einer peripheren und zentralen Hemmung der Prostaglandinsynthese erklärt (Brune 1995; Krainick u. Schmidt

1991). Sie sind Mittel der Wahl bei allen akuten und chronischen Schmerzzuständen, bei denen das nozizeptive System über eine Freisetzung von Prostaglandinen aktiviert wird. Dies sind vor allem Entzündungsschmerzen, wie z. B. beim akuten Gichtanfall oder bei der chronischen Polyarthrit, aber auch entzündliche Reizzustände im Rahmen degenerativer Gelenkerkrankungen (Siegmeth 1994; Resch 1991). Darüber hinaus sind NSAR bei Tumorschmerzen indiziert, insbesondere beim Vorliegen von Knochenmetastasen (Twycross 1990; WHO 1996).

Alle NSAR werden nach oraler bzw. rektaler Gabe sehr rasch und in ausreichendem Maße resorbiert. Die parenterale Applikation von NSAR sollte nur in Ausnahmefällen und unter sorgfältiger Beobachtung des Patienten erfolgen, da mit dem Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen (z. B. anaphylaktische Reaktionen) zu rechnen ist (Arzneimittelkommission 1995). Besonders hohe Wirkstoffkonzentrationen werden im entzündeten Gewebe erreicht, ein Umstand, der für die gute antiphlogistische Wirksamkeit von Bedeutung ist. Die einzelnen Präparate weisen erhebliche Unterschiede hinsichtlich Pharmakokinetik, analgetisch-antiphlogistischer Potenz und der Ausprägung von Nebenwirkungen auf. Welches NSAR aus der Vielzahl der Präparate im Einzelfall eingesetzt wird, ist abhängig vom klinischen Gesamtzustand des Patienten, seinem Lebensalter und natürlich der Verträglichkeit des jeweiligen Pharmakons (Brune 1995; Sorge et al. 1992). Der Stellenwert der selektiven COX-2-Hemmer (s. Kap. B 1) für die Schmerztherapie lässt sich gegenwärtig noch nicht abschließend beurteilen. Einige erfolgversprechende Präparate befinden sich in der klinischen Anwendung bzw. wurden vor kurzem zugelassen (Celecoxib, Rofecoxib) (Brune u. Hinz 1998).

Acetylsalicylsäure (ASS) wird zur Akuttherapie banaler Schmerzen unterschiedlicher Genese (z. B. Kopfschmerzen, Dysmenorrhoe) eingesetzt, häufig auch im Rahmen der Selbstmedikation. Sie steht auch als Lösung zur intravenösen Injektion zur Verfügung. Bei einer regelmäßigen Einnahme von hohen ASS-Dosen treten allerdings Nebenwirkungen mit einer deutlich höheren Inzidenz auf, so dass auf andere NSAR ausgewichen werden sollte (Coggon et al. 1982; Levy 1984). Für die Behandlung akuter Schmerzen kommen in erster Linie kurz wirksame NSAR wie z. B. Diclofenac und Ibuprofen in Betracht, mit denen sich auch nach oraler bzw. rektaler Applikation schnell ein ausreichend hoher Wirkstoffspiegel erreichen

lässt. Für eine Dauermedikation bei chronischen Schmerzen sind Retardpräparate kurz wirksamer NSAR oder mittellang wirkende NSAR (z. B. Naproxen) zu empfehlen. Der Einsatz von NSAR mit langer Halbwertszeit (z. B. Piroxicam) ist dagegen nicht ganz unproblematisch. Von Vorteil ist, dass im „steady state“ die einmal tägliche Einnahme ausreicht. Selbst wenn eine Einzeldosis ausgelassen wird, sinkt der Plasmaspiegel nicht in den subtherapeutischen Bereich ab. Von Nachteil sind allerdings die Gefahren einer Kumulation und die verzögerte Ausscheidung des Pharmakons, falls z. B. wegen toxischer Erscheinungen ein Absetzen erforderlich ist. Bei alten Patienten sowie bei Patienten mit verminderten Plasmaproteinen und eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion sollte daher auf NSAR mit kurzer oder mittellanger Wirkungsdauer ausgewichen werden. Ebenso empfiehlt sich bei Schmerzen mit tageszeitlich oder belastungsabhängig wechselnder Intensität der Einsatz der besser steuerbaren kurz- bzw. mittellang wirkenden NSAR. Das Risiko einer Kumulation ist bei diesen Präparaten gering, allerdings unterliegt ihr Plasmaspiegel größeren Schwankungen, und es sind repetitive Medikamentengaben – je nach Präparat alle 6 bis 12 Stunden – erforderlich (Tab. 2) (Siegmeth 1994; Sunshine u. Olson 1989).

Nebenwirkungen

Die unerwünschten Begleiterscheinungen der NSAR sind zu einem Großteil ebenfalls mit der Hemmung der Prostaglandinsynthese zu erklären (Resch 1991). Nach Schätzungen treten bei jeder 3000. NSAR-Therapie eine Komplikation und bei

jeder 30000. Behandlung ein Todesfall auf. Aus diesem Grund sollte die Indikation für eine längerfristige NSAR-Medikation sehr streng gestellt werden. Von den Nebenwirkungen ist in erster Linie der Gastrointestinaltrakt betroffen. Es kann sich dabei um weniger gravierende Beschwerden handeln, wie z. B. Übelkeit, Magenschmerzen und okkulte Blutungen in der Magenschleimhaut, aber auch um Ulzerationen und lebensbedrohliche gastrointestinale Blutungen. Von besonderer Bedeutung ist daher die Prophylaxe dieser Medikamentennebenwirkung, vor allem bei einer Ulkusanamnese des Patienten durch Gabe von Protonenpumpenhemmern (Omeprazol 20 mg/Tag) oder orale Prostaglandin-Analoga (Misoprostol 4 × 200 µg/Tag). H₂-Rezeptor-Antagonisten (z. B. Ranitidin) sind deutlich schwächer wirksam (Blum et al. 1998). Weitere Nebenwirkungen der NSAR sind Störungen der Nierenfunktion, eine Hemmung der Thrombozytenaggregation, Hautreaktionen unterschiedlicher Ausprägung und pseudoallergische Reaktionen mit Bronchospasmus („Salicylatasthma“), so dass bei Asthmatikern Vorsicht geboten ist. Außerdem müssen Interaktionen mit anderen Pharmaka beachtet werden, insbesondere mit oralen Antikoagulantien und Antidiabetika, die von NSAR aus ihrer Plasmaeiweißbindung verdrängt werden, so dass eine erhöhte Blutungsgefahr bzw. die Gefahr einer Hypoglykämie besteht. Darüber hinaus gibt es Wechselwirkungen der NSAR mit verschiedenen Antihypertensiva, insbesondere mit ACE-Hemmern, deren blutdrucksenkender Effekt abgeschwächt wird (Güttler 1994; Verbeeck 1990). Kontraindiziert sind NSAR bei Patienten mit Magen-Darm-Ulzera und im 3. Trimenon einer Schwangerschaft (Gefahr intrakranieller Blutungen

Tab. 2: Dosierungen und Nebenwirkungen von Nichtopioidanalgetika (orale/rektale Applikationsform).

Präparat	Einzeldosis [mg]	Dosisintervall [Std.]	Nebenwirkungen
Acetylsalicylsäure	500–1000	4–6	gastrointestinale Beschwerden (Schmerzen, Ulzera, Blutungen), Hemmung der Thrombozytenaggregation, Nierenfunktionsstörungen, Hautreaktionen, pseudoallergische Reaktionen, Blutbildveränderung
Diclofenac	50–100	6–8	
Diclofenac retard	100	8–12	
Ibuprofen	400–600	6–8	
Ibuprofen retard	800	8–12	
Naproxen	250–500	8–12	
Piroxicam	20	24	
Paracetamol	500–1000	4–6	Lebertoxizität (> 10 g/Tag)
Metamizol	500–1000	4–6	Agranulozytose, allergische Reaktionen, Kreislaufschock

oder vorzeitiger Verschluss des Ductus botalli beim Feten). Für Acetylsalicylsäure gelten zusätzlich Anwendungsbeschränkungen bei Kindern bis zu 12 Jahren und einer gleichzeitig vorliegenden Virusinfektion, da ein kausaler Zusammenhang zwischen der Einnahme des Medikamentes und der Entwicklung des so genannten „Reye-Syndroms“ vermutet wird (Arrowsmith et al. 1987).

11.1.2.2 Anilinderivate (s. Kap. B 1)

Typische Indikationen: Nichtentzündliche Schmerzen geringer Intensität.

Paracetamol ist das einzige Analgetikum aus der Gruppe der Aniline, das in der Bundesrepublik Deutschland verfügbar ist. Es ist ein relativ schwaches Analgetikum und wirkt wie die nichtsteroidalen Antirheumatika antipyretisch, es besitzt aber keine entzündungshemmenden Eigenschaften. Der genaue Wirkungsmechanismus des Präparates ist unbekannt (Sunshine u. Olson 1989; Rawlins 1993).

Paracetamol steht in Tablettenform, als Saft und als Suppositorium zur Verfügung und ist das Mittel der ersten Wahl bei nichtentzündlichen Schmerzen geringer Intensität. Für die Behandlung starker Schmerzen ist Paracetamol nur von untergeordneter Bedeutung. Paracetamol ist auch für die Schmerztherapie bei Säuglingen und Kindern geeignet. Das Medikament hat eine Wirkungsdauer von etwa 4 Stunden und wird bei Erwachsenen mit Einzeldosen von 500 bis 1000 mg oral bzw. 1000 mg rektal gegeben (Tab. 2). Die Einzeldosis bei Kindern beträgt 10–15 mg/kg KG oral bzw. 15–20 mg/kg KG rektal, bei einer Tageshöchst-dosis von 90 mg/kg KG.

Nebenwirkungen

Paracetamol zeichnet sich durch eine sehr gute Verträglichkeit und ein geringes Nebenwirkungspotenzial aus. Wegen möglicher hepatotoxischer Effekte, die bei gesunden Erwachsenen erst bei Tagesdosen über 10 g zu erwarten sind, sollte Paracetamol bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen oder mit Alkoholabusus vorsichtig dosiert werden. Antidot bei einer Überdosierung ist Acetylcystein. Unklar ist, ob sich bei jahrelangem, hoch dosiertem Gebrauch des Medikamentes ebenfalls schwere Nierenschäden ausbilden können, wie bei dem vor einigen Jahren vom Markt genommenen Anilinderivat Phenacetin. Kontraindiziert ist Paracetamol bei einem genetisch be-

dingten Mangel an Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (Hackenthal 1997; Levy et al. 1995).

11.1.2.3 Nichtsaure Pyrazole (s. Kap. B 1)

Typische Indikationen: Krebschmerzen, starke nichtentzündliche Schmerzen, Koliken.

Die nichtsauren Pyrazole haben wie die NSAR und die Aniline analgetische und antipyretische Eigenschaften. Zusätzlich ist eine spasmolytische Wirkung vorhanden, antiphlogistische Effekte sind jedoch nicht bzw. nur in sehr geringem, therapeutisch unbedeutenden Ausmaß nachweisbar. Der genaue Wirkungsmechanismus ist ebenfalls unbekannt, neuere Untersuchungen haben Hinweise auf eine zentrale analgetische Wirkung erbracht (Jurna 1992; Sunshine u. Olson 1989). Zu den nichtsauren Pyrazolen gehören Phenazon und Propyphenazon, die beide in Deutschland allerdings nur eine geringe klinische Bedeutung erlangt haben. Der bedeutendste Vertreter ist *Metamizol*, das oral, rektal und als Injektionslösung eingesetzt werden kann. Es wirkt stärker analgetisch als Paracetamol. Anwendung findet es vor allem bei Schmerzen nichtentzündlicher Genese und aufgrund seiner spasmolytischen Wirkungskomponente bei Koliken. Parenteral verabreicht kann es dabei häufig sogar Opioide ersetzen. Ein weiteres Indikationsgebiet – vor allem für die orale Darreichungsform – ist die Krebschmerztherapie. Hierbei ist es, sofern keine Opioide indiziert sind, das Mittel der Wahl bei allen nichtentzündlichen Schmerzen. *Metamizol* kann aber auch alternativ zu NSAR eingesetzt werden, wenn eine Medikation mit diesen Präparaten wegen Kontraindikationen oder gravierenden Nebenwirkungen nicht durchführbar ist (Hackenthal 1997).

Nebenwirkungen

Mögliche Nebenwirkungen des *Metamizols* (Tab. 2) sind Blutbildveränderungen im Sinne einer toxischen Agranulozytose, die jedoch extrem selten auftreten, und zwar mit einer Inzidenz von 1 : 1 000 000, wie eine groß angelegte epidemiologische Studie, die so genannte „Boston-Studie“ gezeigt hat (Kewitz 1987; The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study 1986). Weiterhin kann es zu allergischen Reaktionen kommen sowie, insbesondere nach intravenöser Gabe, zum Kreislaufchock. Letzteres ist jedoch in aller Regel auf eine falsche Anwendung des Medikamentes zurückzuführen, nämlich auf

die zu schnelle Injektion zu hoher Dosen des Präparates. Am sichersten ist für die parenterale Applikation eine intravenöse Kurzinfusion. Kontraindikationen für den Einsatz des Metamizols sind eine bekannte Pyrazolallergie, eine akute hepatische Porphyrie sowie der angeborene Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel.

11.1.2.4 Andere Nichtopioidanalgetika

Flupirtin weist keine strukturelle Ähnlichkeit mit anderen Nichtopioidanalgetika und Opioiden auf. Der genaue Wirkungsmechanismus dieses Medikamentes ist unbekannt. Es hemmt nicht die Prostaglandinsynthese und hat daher auch keine anti-phlogistischen Eigenschaften. Von seiner analgetischen Wirksamkeit ist Flupirtin den schwachen Opioiden vergleichbar und zeigt ebenfalls einen zentralen Angriffspunkt, hat dabei aber keine Affinität zu den Opioidrezeptoren. Inwieweit die tierexperimentell nachgewiesene und an einzelnen Patienten beobachtete muskelrelaxierende Wirkung des Flupirtins für die breite therapeutische Anwendung Bedeutung erlangt, lässt sich noch nicht abschließend beurteilen (Herrman et al. 1993; Nickel et al. 1990).

Flupirtin hat eine Wirkungsdauer von 6 bis 8 Stunden und wird in Einzeldosen von 100 bis 200 mg oral und 150 bis 300 mg rektal eingesetzt. Die Tageshöchstdosis liegt bei 600 mg oral und 900 mg rektal.

11.1.3 Opioide (s. Kap. B 2)

Typische Indikationen: Akute und chronische Schmerzen, die mit schwächer wirkenden Analgetika nicht ausreichend zu therapieren sind.

Eine Indikation für Opioide besteht bei allen Schmerzzuständen, die mit schwächer wirkenden Analgetika nicht ausreichend zu behandeln sind. Dies können starke Schmerzen im Rahmen einer akut aufgetretenen Erkrankung sein, wie z. B. ein Myokardinfarkt oder ein akutes Abdomen, sowie Schmerzen nach schweren Verletzungen und ausgedehnten operativen Eingriffen. Darüber hinaus sind Opioide aber auch bei chronischen Schmerzen indiziert (Sorge et al. 1997). Ihr Haupteinsatzgebiet ist dabei der Tumorschmerz (Cherny et al. 1995; WHO 1996; Zech et al. 1995). Angesichts der guten Behandlungserfolge bei Krebspatienten werden sie zunehmend auch bei Patienten verordnet, die an chronischen Schmerzen leiden, die

nicht auf eine Krebserkrankung zurückzuführen sind. Beispiele hierfür sind u. a. Phantomschmerzen, entzündliche oder degenerative Erkrankungen des Bewegungsapparates und Neuralgien (Portenoy 1996; Schofferman 1993; Zenz et al. 1992). Voraussetzung für eine Opioidmedikation bei diesen Patienten ist, dass eine kausale Therapie nicht oder nicht mehr möglich ist und dass andere symptomatische Verfahren der Schmerztherapie keine oder nur unzureichende Effekte gezeigt haben (Willweber-Strumpf et al. 1995). Die Langzeiterfolge einer Opioidmedikation bei Patienten mit nichttumorbedingten Schmerzen sind allerdings mit einer Responder-Rate von 40–50 % deutlich schlechter als die bei Tumorpatienten. Die Gründe hierfür sind unbekannt, und es gibt leider auch keine Prädiktoren dafür, ob ein Schmerz opioidsensibel ist oder nicht (Moulin et al. 1996; Schulzeck et al. 1993). Auch die früher vertretene Ansicht, dass neuropathische Schmerzen nicht auf Opioide ansprechen, lässt sich nach den Ergebnissen neuerer Arbeiten nicht mehr aufrechterhalten (Portenoy 1990; s. Kap. B 2).

Die Entscheidung, welches Opioid in welcher Darreichungsform eingesetzt wird, muss – genau wie bei allen anderen Analgetika – anhand der konkreten klinischen Situation getroffen werden. Im Falle *akuter Schmerzen* sind vor allem parenteral zu applizierende Präparate indiziert, wie z. B. Tramadol, Pethidin, Morphin, Piritramid und Buprenorphin (Tab. 3). Für eine längerfristige Medikation beim Tumorpatienten, aber auch bei Patienten mit anderen *chronischen Schmerzen*, werden in erster Linie Opioide in oraler Darreichungsform mit langer Wirkungszeit nach den Richtlinien des „WHO-Schemas“ eingesetzt (WHO 1996). Das Behandlungsergebnis lässt sich unter Umständen dadurch verbessern, dass zusätzlich zum Opioid ein Nichtopioidanalgetikum verordnet wird. Pharma-

Tab. 3: Relative Wirkungsstärke im Vergleich mit Morphin; Dosierung und Wirkungsdauer von Opioiden bei parenteraler Gabe von Einzeldosen.

Präparat	Wirkungsstärke	Einzeldosis [mg]	Wirkungsdauer [Std.]
Tramadol	$\frac{1}{8}$ – $\frac{1}{12}$	50–100	2–3
Pethidin	$\frac{1}{8}$	50–100	2–3
Morphin	1	5–10	4
Piritramid	$\frac{2}{3}$ –1	7,5–15	6–8
Buprenorphin	20–40	0,3	6–8

kologisch unsinnig ist es hingegen, für die Dauermedikation verschiedene Opioide miteinander zu kombinieren, also z. B. gleichzeitig ein schwach und ein stark wirkendes Opioid zu verordnen oder einen Agonisten zusammen mit einem partiellen Agonisten. Wenn unter einer Medikation mit einem starken Opioid in oraler Darreichungsform nicht beherrschbare Nebenwirkungen auftreten oder nur eine geringe Opioidsensitivität vorliegt, ist es durchaus sinnvoll auf ein anderes Opioid umzustellen (s. Kap. B 2). Die Effekte einer Opioidmedikation sind nicht nur interindividuell verschieden, sondern können auch von Präparat zu Präparat unterschiedlich sein (Galer et al. 1992). Ein routinemäßiger Opioidwechsel in bestimmten Zeitabständen („opiod-rotation“) ist hingegen nicht sinnvoll (de Stoutz et al. 1995). Erst wenn alle Möglichkeiten einer oralen Medikation mit starken Opioiden beim chronischen Schmerzpatienten ausgeschöpft sind, sollte die Behandlung auf invasive Techniken umgestellt werden, also z. B. die rückenmarknahe Opioidanalgesie oder die subkutane bzw. intravenöse Dauerinfusion von Opioiden.

11.1.3.1 Schwach wirkende Opioidanalgetika. Opioidanalgetika gegen mäßige bzw. mittelstarke Schmerzen

Schwach wirkende Opioide gehören in Deutschland zu den am häufigsten verordneten Analgetika. Sie unterliegen nicht den Bestimmungen der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (BtMVV) und können auf normalen Kassen- und Privatrezepten verordnet werden. Sie sind bei akuten und chronischen Schmerzen mittlerer bis starker Intensität indiziert, und ihr klinischer Einsatz hat durchaus seine Berechtigung. Es muss allerdings dabei beachtet werden, dass sie – ähnlich wie die Nichtopioidanalgetika – eine Höchstdosis haben, die nicht überschritten werden darf, da dies keine Verbesserung der analgetischen Wirkung erbringen würde. In solchen Fällen – sowohl bei akuten als auch bei chronischen Schmerzen – muss die Medikation auf starke Opioide, wie z. B. Morphin, umgestellt werden. Für die Behandlung chronischer Schmerzen sind – bei gegebener Indikation für schwach wirkende Opioide – vor allem die Retardformulierungen von Tramadol, Tilidin-Naloxon und Dihydrocodein geeignet (Tab. 4) (Freynhagen et al. 1994; Grond u. Radbruch 1998).

Codein ist ein ausgezeichnetes Antitussivum und besitzt darüber hinaus eine analgetische Wirkung,

Tab. 4: Einzeldosen und Dosisintervalle für schwach wirkende Opioide (orale Applikationsform).

Präparat	Einzeldosis [mg]	Dosisintervall [Std.]
Codein	30–150	4
Dihydrocodein retard	60–180	8–12
Tramadol	50–100	2–3
Tramadol retard	100–200	8–12
Tilidin-Naloxon	50–100	2–3
Tilidin-Naloxon retard	100–200	8–12
Dextropropoxyphen retard	150–300	8–12

die etwa $\frac{1}{10}$ der des Morphins beträgt. Als Monopräparat hat Codein in Deutschland kaum eine Bedeutung für die Schmerztherapie, es wird allerdings sehr häufig als Analgetikum für die Behandlung akuter Schmerzen in fixer Kombination mit verschiedenen Nichtopioiden (Paracetamol, ASS) verordnet. Die Einzeldosis liegt bei 50–100 mg. Für die Behandlung chronischer Schmerzen ist es aufgrund seiner kurzen Wirkungsdauer von etwa 4 Stunden nicht geeignet (de Conno et al. 1991).

Dihydrocodein hat eine stärkere analgetische Wirksamkeit als Codein und verfügt ebenfalls über eine sehr gute antitussive Wirkung. Dihydrocodein ist als Retardtablette erhältlich und kann somit für die Behandlung chronischer Schmerzen eingesetzt werden. Insbesondere ist es bei Patienten geeignet, bei denen nicht nur Schmerzen, sondern zusätzlich ein nichtproduktiver, schmerzhafter Husten besteht (z. B. Patienten mit Bronchialkarzinom). Beachtet werden muss allerdings, dass Dihydrocodein – ähnlich wie Codein – eine ausgeprägt starke Obstipation verursacht, die meist gravierender ist als bei einer Medikation mit dem starken Opioid Morphin (Wotherspoon et al. 1991).

Tramadol bindet sich als Agonist an die Opioidrezeptoren. Ein zusätzlicher analgetischer Effekt kommt dadurch zustande, dass die absteigenden Hemmbahnen des nozizeptiven Systems aktiviert werden, indem die neuronale Wiederaufnahme der Überträgerstoffe Noradrenalin und Serotonin gehemmt und die Freisetzung von Serotonin stimuliert wird. Die analgetische Wirkstärke von Tramadol beträgt etwa $\frac{1}{10}$ der des Morphins (Raffa et al. 1992).

Tramadol ist in verschiedenen Darreichungsformen mit schneller Wirkstofffreisetzung (Tabletten, Tropfen, Suppositorien und Injektionslösung) und als Retardtablette verfügbar und wird zur

Behandlung akuter und chronischer Schmerzen eingesetzt. Die Tageshöchstdosis liegt bei 600–800 mg. Seit kurzem ist eine Tablette mit einem schnell und einem langsam freisetzenden Wirkstoffanteil im Handel. Ob durch diese besondere Galenik ein therapeutischer Zugewinn erzielt wird, ist fraglich, da der schnell freisetzende Anteil des Tramadols mit 25 mg sehr niedrig dosiert ist. Tramadol zeichnet sich durch eine große therapeutische Breite auch bei intravenöser Applikation aus. Die Nebenwirkungen entsprechen denen anderer Opioide, allerdings ist vermehrt mit Übelkeit und Erbrechen zu rechnen, insbesondere bei der Injektion. Die Obstipation ist hingegen weniger stark ausgeprägt (Barkin 1995).

Tilidin-Naloxon: Das Opioid Tilidin ist in Deutschland nur in fixer Kombination mit dem Opioidantagonisten Naloxon erhältlich. Dadurch soll einem missbräuchlichen intravenösen Einsatz des Präparates vorgebeugt werden. Für die orale Medikation im therapeutischen Dosisbereich hat der Naloxon-Zusatz keine Konsequenzen, da der Opioidantagonist sehr rasch in der Leber metabolisiert und damit unwirksam wird. Mit Sicherheit wird jedoch dadurch eine Obstipation verhindert oder abgeschwächt. Die analgetische Wirkstärke entspricht in etwa der des Tramadols. In der Darreichungsform als Tropflösung und Kapsel zeichnet sich Tilidin-Naloxon durch einen raschen Eintritt der analgetischen Wirkung aus. Für die Dauermedikation bei chronischen Schmerzen steht mittlerweile auch eine Retardtablette zur Verfügung. Die Tageshöchstdosis liegt bei 600 mg. Mögliche Nebenwirkungen, vor allem bei den schnell freisetzenden Darreichungsformen, sind insbesondere euphorisierende Effekte sowie Schwindel und Übelkeit (Wörz u. Wörz 1995).

Dextropropoxyphen hat in Deutschland als Analgetikum nur eine geringe Verbreitung gefunden. Bei einer Dauermedikation mit dem Präparat ist zu beachten, dass der aktive Metabolit Norpropoxyphen eine lange Halbwertszeit hat, so dass es zu einer Kumulation kommen kann (Kurz-Müller u. Zenz 1991).

11.1.3.2 Stark wirkende Opioidanalgetika. Opioidanalgetika gegen starke und intensivste Schmerzen

Stark wirksame Opioide werden zur Schmerztherapie eingesetzt, wenn unter einer Medikation mit

Tab. 5: Initialdosierungen und Dosisintervalle für stark wirkende Opioide (orale/rektale Applikationsform).

Präparat	Einzel-dosis [mg]	Dosisintervall [Std.]
Morphin (Tropfen, Tabl., Supp.)	5–10	4
Morphin retard (Tabl., Kps., Granulat)	10–30	8–12–24
Oxycodon	10–20	8–12
Hydromorphon	4	8–12
Levomethadon ¹⁾	5–10	6–8
Buprenorphin ²⁾	0,2–0,4	6–8

1) Bei regelmäßiger Gabe evtl. längeres Dosisintervall

2) „Ceiling-Effekt“ bei 4–5 mg/Tag

schwachen Opioiden in adäquater Dosis und Einnahmefrequenz (s. Tab. 4) keine ausreichende Analgesie zu erzielen ist. Für die Behandlung chronischer Schmerzen sind in erster Linie Präparate in oraler Darreichungsform mit langer Wirkungs-dauer (Buprenorphin, Levomethadon) und Retardformulierungen der starken Opioide Morphin, Oxycodon und Hydromorphon indiziert (Tab. 5). Eine Sonderstellung nimmt Fentanyl ein, das als so genanntes „Transdermales Therapeutisches System“ (Fentanyl-TTS) zur Verfügung steht.

Für die Verordnung der stark wirksamen Opioide müssen in Deutschland spezielle Rezeptformulare verwendet und die Bestimmungen der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (BtMVV) beachtet werden. Die BtMVV wurde in den vergangenen Jahren mehrfach novelliert, zuletzt am 1. Februar 1998, und dabei in verschiedenen Punkten „entschärft“, so dass mittlerweile die Verordnung von starken Opioiden zur Schmerztherapie auch im ambulanten Bereich wesentlich erleichtert ist (Bundesregierung 1998).

Morphin ist das am besten untersuchte starke Opioid und gilt als Referenzsubstanz für alle anderen Opioide. Es steht als Injektionslösung und in verschiedenen schnell freisetzenden Fertigarzneimitteln (Tropfen, Tabletten und Suppositorien) zur Verfügung. Die Wirkungs-dauer nach parenteraler und oraler bzw. rektaler Gabe liegt bei 4 Stunden. Die Einführung einer Morphin-Retard-Tablette (in Deutschland 1984), die aufgrund ihrer galenischen Aufbereitung über eine deutlich längere Wirkungs-dauer verfügt, hat entscheidende Verbesserungen und Erleichterungen für die Be-

handlung von Patienten mit chronischen Schmerzen gebracht. Mittlerweile gibt es verschiedene Retardpräparationen, die eine Wirkungsdauer zwischen 8 und 24 Stunden haben, so dass entsprechend lange Dosisintervalle bei einer Dauermedikation möglich sind. *Morphin-Retard-Tabletten* müssen als Ganzes geschluckt und dürfen nicht zermörsert und aufgelöst werden, da dann der Retardeffekt verloren geht. Dem gegenüber können *Retardkapseln* geöffnet und die darin enthaltenen Mikropellets mit Flüssigkeit oder breiiger Kost eingenommen werden. Der Retardeffekt bleibt erhalten. Dies ist als ein entscheidender Vorteil anzusehen, vor allem bei Tumorpatienten mit Schluckstörungen. Die Mikropellets können auch durch Ernährungssonden appliziert werden. Außerdem ist ein *Morphin-Retard-Granulat* im Handel, das als Trinklösung aufbereitet wird und ebenfalls bei Patienten mit Schluckstörungen oder mit Ernährungssonden eingesetzt werden kann (Hanks et al. 1996).

Obwohl bei retardiertem Morphin die Wirkung langsam eintritt, muss die Ersteinstellung eines Patienten mit chronischen Schmerzen nicht unbedingt mit schnell freisetzenden Präparationen (z. B. Morphin-Tropfen) erfolgen, sondern ist auch mit Retardtabletten bzw. -kapseln möglich und praktikabel. Ein Patient, der bisher noch keine Opioide erhalten hat, wird zu Beginn der Behandlung – je nach Schmerzintensität und Gesamtzustand – auf eine Dosis von 2×10 – 30 mg Morphin/Tag eingestellt. Bei Patienten mit schwachen oder anderen starken Opioiden in der Vormedikation kann die Morphindosis anhand der bekannten Äquivalenzdosen kalkuliert werden (s. Kap. B 2). Beachtet werden muss dabei allerdings, dass diese Umrechnung nur einen Richtwert liefert, der großen individuellen Schwankungen unterliegen kann. Im weiteren Verlauf der Behandlung wird die Morphindosis dann der jeweiligen Schmerzstärke angepasst, d. h. es erfolgt eine „Dosistitration am Schmerz“, natürlich immer unter Berücksichtigung möglicher Nebenwirkungen. Aufgrund seiner langsamen Resorptionskinetik ist retardiertes Morphin nicht dazu geeignet, Schmerzspitzen abzufangen, die unter einer Dauermedikation auftreten können („breakthrough pain“). Hierzu wird entweder ein Nichtopioid verordnet oder – falls dies nicht ausreichend sein sollte – eine nicht-retardierte Darreichungsform des Morphins. Beachtet werden muss dabei unbedingt, dass die zusätzliche Morphindosis („rescue dose“) ausreichend hoch gewählt wird. Sie sollte bei 30–50 % der basalen Einzeldosis liegen. Wenn

ein Patient regelmäßig zusätzliche Morphindosen benötigt, sollte die Dauermedikation entsprechend angepasst werden (Jage 1995; Portenoy u. Hagen 1990).

Oxycodon ist wie Morphin ein reiner Opioidagonist und in Deutschland seit 1998 als Retardtablette mit einer Wirkungszeit von 8–12 Stunden im Handel. Verglichen mit Morphin hat es eine höhere orale Bioverfügbarkeit und eine etwa 1,5–2-mal so hohe analgetische Potenz, d. h. 30–40 mg Oxycodon entsprechen 60 mg Morphin in oraler Darreichungsform. Die klinischen Erfahrungen in Deutschland sind noch begrenzt. In Studien aus dem anglo-amerikanischen Raum wurde Oxycodon mit gutem Erfolg sowohl bei tumorbedingten als auch nichttumorbedingten chronischen Schmerzen eingesetzt. Bei opioidnaiven Patienten sollte initial mit einer Dosis 2×10 mg/Tag begonnen werden. Die Inzidenz der opioidspezifischen zentralnervösen Nebenwirkungen sowie von Übelkeit und Erbrechen soll geringer sein als unter Morphin (Hagen u. Babul 1997; Poyhia et al. 1993).

Hydromorphon, ebenfalls ein reiner Opioidagonist, war bisher in Deutschland nur als Injektionslösung verfügbar. Seit 1999 ist eine Retardkapsel mit ebenfalls 8–12-stündiger Wirkungsdauer erhältlich. Hydromorphon hat – ähnlich wie Oxycodon – eine höhere orale Bioverfügbarkeit als Morphin und ist etwa 7,5-mal stärker analgetisch wirksam, d. h. 8 mg Hydromorphon entsprechen 60 mg oralem Morphin. Da bei der Metabolisierung kein aktiver Metabolit entsteht, der über die Niere ausgeschieden wird, besteht keine Kumulationsgefahr bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz. Erst im Laufe der breiteren Anwendung des Präparates wird sich zeigen, ob die Rate von Nebenwirkungen tatsächlich geringer ist als bei Morphin (Hagen u. Babul 1997; Lindena et al. 1998).

Levomethadon wird in Deutschland vor allem zur Substitutionsbehandlung von Drogenabhängigen eingesetzt und hat – anders als im anglo-amerikanischen Raum – bei uns bisher nur eine geringe Verbreitung als Analgetikum gefunden. Es wirkt am Opioidrezeptor als reiner Agonist, besitzt eine hohe orale Bioverfügbarkeit und ist etwa 4-mal potenter als Morphin, d. h. 5 mg Levomethadon entsprechen 20 mg oralem Morphin. In einigen Ländern ist das Opioid als *Methadon* im Handel, ein Razemat, das zu gleichen Teilen das analgetisch wirksame Linksisomer (= Levomethadon) und das an Opioidrezeptoren unwirksame Rechtsisomer enthält. Dementsprechend ist Levomethadon hinsichtlich seiner analgetischen Wir-

kung etwa doppelt so potent wie Methadon. Dies muss bei einem Dosisvergleich bzw. einer Dosisumrechnung beachtet werden.

Levomethadon hat eine Wirkungsdauer von 6–8 Stunden, so dass es in der Darreichungsform als Tropflösung auch für die Dauermedikation bei chronischen Schmerzen geeignet ist. Die Eliminationshalbwertszeit weist jedoch große individuelle Schwankungen auf und kann bei wiederholter Anwendung bis zu 75 Stunden betragen, so dass es bei regelmäßiger Einnahme infolge Kumulation zu toxischen Erscheinungen kommen kann. Betroffen hiervon sind in erster Linie alte Patienten und Patienten mit Leberfunktionsstörungen. Aus diesem Grund wird empfohlen, Levomethadon initial nach Bedarf zu dosieren (Einzeldosis: 5–10 mg) und erst nach etwa 1 Woche auf die regelmäßige 6–8-stündliche Einnahme umzustellen. Die Patienten müssen dabei besonders sorgfältig auf Symptome einer möglichen Überdosierung (starke Sedierung, Verwirrtheit) überwacht werden. Trotz der nicht ganz unproblematischen Handhabung in der Einstellungsphase und unter Umständen auch im weiteren Therapieverlauf hat Levomethadon auch in Deutschland in den letzten Jahren zunehmende Bedeutung als starkes Opioid der zweiten Wahl gewonnen, insbesondere bei therapieresistenten Nebenwirkungen unter oralem Morphin (Crews et al. 1994; Jage 1989; Ripamonti et al. 1997).

Buprenorphin unterscheidet sich von den anderen starken Opioiden dadurch, dass es ein partieller Agonist ist und am Opioidrezeptor dosisabhängig agonistisch bzw. antagonistisch wirkt. Aufgrund dieser pharmakologischen Besonderheit ist für die klinische Praxis zu erwarten, dass – im Unterschied zu den reinen Opioidagonisten – die Dosis des Buprenorphins nicht unbegrenzt gesteigert werden kann. Ab einer bestimmten Dosis ist mit dem Auftreten eines so genannten „Ceiling-Effekts“ zu rechnen, d. h. die analgetische Wirkung nimmt nicht mehr zu, wohl aber werden die Nebenwirkungen stärker, da die opioidantagonistischen Effekte des Buprenorphins überwiegen (s. Kap. B 2). Welche Bedeutung der „Ceiling-Effekt“ für die klinischen Belange hat, lässt sich allerdings noch nicht abschließend beurteilen, da die Datenlage hierzu in der Literatur nicht eindeutig ist (Heel et al. 1979; Jaffe u. Martin 1990).

Buprenorphin ist als Injektionslösung und als Sublingualtablette verfügbar. Ein transdermales Applikationssystem befindet sich gegenwärtig im Zulassungsverfahren. Aufgrund seiner sehr starken Bindung an den Opioidrezeptor hat Buprenorphin eine lange Wirkungsdauer von 6–8 Stunden,

so dass es in der Darreichungsform als Sublingualtablette auch für eine Dauermedikation bei chronischen Schmerzpatienten geeignet ist. Vorteilhaft ist dabei zusätzlich die sublinguale Applikationsform, die auch eine Anwendung bei Patienten mit Dysphagien oder Passaggestörungen im Gastrointestinaltrakt erlaubt. Zudem tritt eine Obstipation weniger häufig auf als bei anderen starken Opioiden. Der therapeutische Einsatz – speziell bei Tumorpatienten mit oftmals progredienten Schmerzen – scheint allerdings durch den „Ceiling-Effekt“ begrenzt zu sein, wenngleich zur endgültigen Beurteilung weitere klinische Untersuchungen erforderlich sind (Zenz et al. 1985). Eine gleichzeitige Medikation mit Buprenorphin und einem reinen Agonisten, wie z. B. Morphin, sollte wegen möglicher Interaktionen nicht erfolgen. Die Umstellung eines Patienten von Buprenorphin auf einen reinen Agonisten (und umgekehrt) ist allerdings ohne Probleme möglich. Eine weitere Besonderheit des Buprenorphins betrifft die Antagonisierung bei einer möglichen Überdosierung mit Atemdepression: Wegen der starken Rezeptorbindung des Buprenorphins lässt sie sich auch durch hohe Dosen von Naloxon nicht aufheben. Empfohlen wird in einer solchen Situation neben der intensivmedizinischen Überwachung und gegebenenfalls Beatmung des Patienten der versuchsweise Einsatz des zentralen Atemanaleptikums Doxapram (Jaffe u. Martin 1990).

Fentanyl ist ein potenter Opioidagonist und wird als intravenöse Injektionslösung vor allem zur Schmerztherapie in der Notfallmedizin sowie in der klinischen Anästhesie und Intensivmedizin eingesetzt. Es hat eine relativ kurze Wirkungsdauer von 30–45 Minuten. Seit einigen Jahren ist neben der Injektionslösung ein System zur transdermalen Applikation von Fentanyl (Fentanyl-TTS) im Handel, das auch einen Einsatz des Opioids bei chronischen Schmerzen ermöglicht.

Fentanyl-TTS besteht aus einem Wirkstoffreservoir und einer darunter angeordneten Kontrollmembran sowie einer Klebeschicht. Nach Aufkleben des Pflasters diffundiert das Fentanyl in die oberen Hautschichten. Die Kontrollmembran gewährleistet dabei unabhängig von der Beschaffenheit und Dicke der Haut an der Klebestelle und der lokalen Durchblutung eine kontinuierliche Wirkstofffreisetzung in einer Dosis von $2,5 \mu\text{g}/\text{Std}/\text{cm}^2$. Unter dem geklebten Pflaster bildet sich ein kutanes Fentanyldepot, von dem aus das Medikament in die tieferen Hautschichten diffundiert und über Kapillaren in die Blutbahn und damit zur systemischen Wirkung gelangt (Abb. 1).

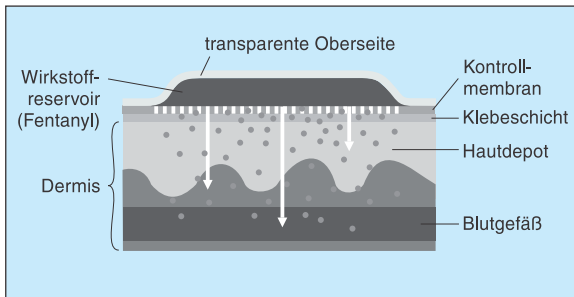


Abb. 1: Schematischer Aufbau von Fentanyl-TTS.

Das Pflaster muss auf ein intaktes, trockenes und möglichst wenig behaartes Hautareal (z. B. Thorax, Rücken, Oberarm) geklebt werden. Die Haut darf nicht vorbestrahlt sein. Falls eine starke Behaarung an der Klebestelle vorliegt, dürfen die Haare nicht abrasiert, sondern nur mit einer Schere zurückgeschnitten werden, damit keine Läsionen der Haut entstehen. Das Pflaster selber darf ebenfalls nicht beschädigt oder gar zerschnitten werden. Außerdem ist zu beachten, dass eine lokale Überwärmung an der Klebestelle vermieden wird (z. B. durch das Auflegen eines Heizkissens), da es ansonsten zu einer beschleunigten Resorption des Medikamentes kommen könnte. Gleiches gilt für hohes Fieber, so dass bei entsprechenden Patienten die Fentanyl-Dosierung unter Umständen reduziert werden muss (Grond et al. 1997).

Stabile Plasmaspiegel werden erst 12–14 Stunden nach dem erstmaligen Kleben des Fentanyls erreicht, d. h. es ist mit einem verzögerten Wirkungseintritt zu rechnen (s. Kap. B 2). Ein Pflasterwechsel ist in aller Regel nach 72 Stunden erforderlich, bei einzelnen Patienten kann sich das Intervall im Laufe der Behandlung auf 48 Stunden verkürzen. Das neue Pflaster wird auf eine andere Hautpartie geklebt. Beachtet werden muss, dass auch nach Entfernen des Pflasters aus dem Hautdepot über einen Zeitraum von 16–20 Stunden weiterhin Fentanyl freigesetzt wird. Patienten mit einer möglichen Überdosierung müssen für einen entsprechend langen Zeitraum klinisch überwacht werden.

Fentanyl-TTS ist als Opioid der WHO-Stufe III bei chronischen tumorbedingten Schmerzen indiziert. Wegen der Besonderheiten seiner Pharmakokinetik ist es dabei vor allem für Patienten mit einem stabilen Schmerzsyndrom geeignet. Außerdem ist es eine nichtinvasive, therapeutische Alternative bei Patienten mit nicht beherrschbaren gastrointestinalen Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Dysphagie) und/oder mit Passagestörun-

gen im Gastrointestinaltrakt. Weiterhin kann Fentanyl-TTS bei einer hartnäckigen Obstipation unter oralen Opioiden eingesetzt werden, da die Inzidenz und Intensität dieser opioidspezifischen Nebenwirkung deutlich geringer sind. Über den Einsatz des Fentanyl-TTS bei chronischen nicht tumorbedingten Schmerzen liegen ebenfalls erste Berichte vor, die Zulassung für diesen Indikationsbereich besteht in Deutschland allerdings erst seit kurzer Zeit (Grond et al. 1997).

Für die klinische Anwendung stehen 4 verschiedene Pflaster in den Größen 10, 20, 30 und 40 cm² zur Verfügung, entsprechend einer Abgaberate von 23, 50, 75 und 100 µg Fentanyl pro Stunde. Falls eine höhere Dosis erforderlich ist, können mehrere Pflaster gleichzeitig geklebt werden. Bei der Umstellung eines Patienten von oralem Morphin auf Fentanyl-TTS gilt ein Umrechnungsfaktor von 100:1 bezogen auf die jeweilige Tagesdosis, d. h. 60 mg Morphin oral pro Tag entsprechen 0,6 mg Fentanyl pro Tag (= 25 µg/Std.) (s. Tab. 6). Für die anderen schwach und stark wirkenden Opioide gibt es derzeit keine Umrechnungstabellen, so dass empfohlen wird, zunächst eine Rückrechnung auf die Morphinäquivalenzdosis vorzunehmen und dann auf Fentanyl-TTS umzurechnen (s. Kap. B 2). Wegen des verzögerten Wirkungseintritts ist nach dem erstmaligen Kleben von Fentanyl-TTS die bisherige (orale) Opioidmedikation für etwa 12 Stunden weiterzuführen. Außerdem muss zusätzlich ein schnell freisetzendes Opioid zur Kupierung von auftretenden Restschmerzen während der Einstellungsphase verordnet werden. Bewährt haben sich hierfür Morphin-Tropfen. Die erforderliche Dosis wird dann bei der Auswahl der nächsten Pflastergröße mit berücksichtigt. Die Medikation mit dem schnell freisetzenden Opioid bei Schmerzspitzen ist natürlich auch unter der Dauermedikation mit Fentanyl-TTS weiter erforderlich (Donner et al. 1996).

Tab. 6: Umrechnungstabelle von oralem Morphin auf Fentanyl-TTS.

Morphin oral [mg/Tag]	Fentanyl-TTS [µg/Std.]	Fentanyl-TTS [mg/Tag]	Pflastergröße [cm ²]
< 90	25	0,6	10
91–150	50	1,2	20
151–210	75	1,8	30
211–270	100	2,4	40
je weitere 60 mg/Tag	weitere 25 µg/Std.	weitere 0,6 mg/Tag	weitere 10 cm ²

Prinzipiell ist in der Einstellungsphase auch eine Dosistitration mit Fentanyl-TTS möglich, indem zunächst die kleinste Pflastergröße geklebt wird. Ein derartiges Vorgehen ist allerdings nicht ganz unproblematisch und für den Patienten potenziell gefährlich, da der individuelle Opioidbedarf nur schwer abzuschätzen ist. Dies gilt insbesondere für opioidnaive Patienten. Anders als bei oralen Opioiden wird bei einer Überdosierung des Fentanyl-TTS in der Einstellungsphase, z. B. mit einhergehender Sedierung, die Opioidzufuhr durch den Patienten nicht unterbrochen, sondern das Fentanyl aus dem Pflaster bzw. dem Hautdepot weiter freigesetzt (Korte et al. 1996).

11.1.3.3 Nebenwirkungen einer Opioidmedikation

Die erwünschte therapeutische Wirkung aller Opiode ist die Analgesie, die jedoch nicht als alleiniger Effekt auftritt. In unterschiedlicher Häufigkeit und Ausprägung können sich unerwünschte Medikamentenwirkungen einstellen. Allerdings werden Opiode, selbst hohe Dosen der stark wirksamen Präparate, wie z. B. Morphin, von Patienten mit Schmerzen gut toleriert, und schwerwiegende oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen treten nur sehr selten auf (Jaffe u. Martin 1990). So wurde z. B. noch nie eine Atemdepression bei einem Schmerzpatienten durch Opiode ausgelöst, sofern das Opioid wegen der Schmerzen indiziert war und korrekt dosiert wurde. Schmerzen können als der „physiologische Antagonist“ einer durch Opiode hervorgerufenen Atemdepression angesehen werden (Hanks et al. 1981). Darüber hinaus gibt es – anders als z. B. bei NSAR – keinen Anhalt für eine Organtoxizität von Opioiden, selbst bei einer Langzeitmedikation (Savage 1996). Probleme hinsichtlich der Entwicklung einer Toleranz bzw. psychischen Abhängigkeit („Sucht“) sind beim Schmerzpatienten ebenfalls nicht zu erwarten (Collin et al. 1994). Anders sieht es hingegen mit der physischen („körperlichen“) Abhängigkeit aus, die sich unter therapeutischen Dosen eines Opioids auch beim Schmerzpatienten einstellen kann. Dies ist während der Behandlung ohne Bedeutung, muss allerdings dann beachtet werden, wenn die Medikation beendet werden soll. Um eine (körperliche) Entzugssymptomatik zu vermeiden, darf ein Opioid niemals abrupt, sondern nur ausschleichend abgesetzt werden (Miser et al. 1986). Auch bei einem Wechsel von der oralen auf die rückenmarknahe Verabreichung von Opi-

iden muss die systemische Gabe aus diesem Grund für einige Tage überlappend fortgesetzt werden (s. Kap. B 2 und E 4).

Eine Opioidmedikation beim Schmerzpatienten ist allerdings keinesfalls frei von Nebenwirkungen. Klinische Bedeutung haben vor allem initial *Übelkeit* und *Erbrechen*, so dass prophylaktisch Antiemetika bzw. Neuroleptika verordnet werden sollten (Tab. 7), insbesondere beim Einsatz starker Opiode. Die antiemetische Begleitmedikation kann gegebenenfalls im Laufe der Therapie wieder abgesetzt werden. Häufig ist des Weiteren eine *Obstipation*, die in aller Regel über die Gesamtdauer der Behandlung bestehen bleibt. Die Patienten müssen über diese Nebenwirkung aufgeklärt werden und in der Mehrzahl der Fälle ist eine zusätzliche Medikation mit Laxantien erforderlich (Tab. 7). Darüber hinaus können – insbesondere zu Beginn der Therapie – *Müdigkeit*, *Sedierung* und andere *zentralnervöse Nebenwirkungen* auftreten. Diese Symptome verschwinden meistens nach einigen Tagen, falls sie jedoch persistieren, kann dies ein Hinweis auf eine zu hohe Opioiddosis sein. Es liegen unter Umständen Schmerzen vor, die nicht oder nur partiell opioidsensibel sind, so dass die Opioiddosis reduziert werden muss und andere Verfahren der Schmerztherapie einzusetzen sind oder ein Opioidwechsel vorgenommen werden muss. In Einzelfällen können die genannten Nebenwirkungen einer Opioidmedikation derart gravierend und therapieresistent sein, dass eine Umstellung der Schmerztherapie auf ein anderes Opioid, einen anderen Applikationsmodus oder ein gänzlich anderes Verfahren erforderlich wird (Ferrante 1996; Twycross 1990).

Tab. 7: Dosierung von Antiemetika und Laxantien zur Prophylaxe und Therapie opioidspezifischer Nebenwirkungen.

Präparat	Tagesdosis
Antiemetika	
Metoclopramid	3–4 × 10 mg
Domperidon	3–4 × 10 mg
Haloperidol	3–4 × 0,5–1 mg
Laxantien	
Lactulose	3 × 15–30 ml
Bisacodyl	10 mg abends
Natriumpicosulfat	10–40 Tropfen
Paraffin	10–30 ml

Absolute Kontraindikationen für Opioide gibt es aus klinischer Sicht nicht. Vorsichtig eingesetzt werden sollten sie allerdings bei Erkrankungen, bei denen eine Dämpfung des Atemzentrums vermieden werden muss, des Weiteren beim Säugling, bei Patienten mit akuter hepatischer Porphyrie sowie während Schwangerschaft und Stillzeit.

11.2 Psychopharmaka

Psychopharmaka sind bei akuten Schmerzen nur selten indiziert, sie haben jedoch einen festen Platz in der Behandlung chronischer Schmerzen und sind bei bestimmten Schmerzsyndromen sogar anderen Medikamenten, z. B. den Analgetika, überlegen. Dies gilt insbesondere für Antidepressiva. Vor einem unkritischen Einsatz muss allerdings dringend gewarnt werden, denn auch Psychopharmaka haben Nebenwirkungen, die u. U. gravierender sind als die von Analgetika und speziell von Opioiden (Monks 1994; Soyka 1996).

11.2.1 Antidepressiva (s. Kap. B 3)

Typische Indikationen: Neuropathische (Dauer-)Schmerzen, idiopathische Schmerzsyndrome, reaktive Depressionen.

Antidepressiva sind Mittel der Wahl bei Schmerzen im Rahmen einer endogenen Depression. Aber auch organisch begründete Schmerzen mit einer psychischen Komponente oder einer sich entwickelnden reaktiven Depression können durch eine Medikation mit Antidepressiva deut-

lich gebessert werden (z. B. Spannungskopfschmerzen, atypische Gesichtsschmerzen, chronische Lumboischialgien, Fibromyalgie-Syndrom und ähnliche, bedingt auch Tumorschmerzen). Bei allen diesen Krankheitsbildern haben Antidepressiva eine *indirekte analgetische Wirkung*, die auf einer Beeinflussung der affektiven Schmerzkomponente beruht. Darüber hinaus zeigen sie aber auch direkte analgetische Effekte unabhängig von ihrer antidepressiven Wirkung, vor allem bei neuropathischen Schmerzen, die ursächlich auf eine Schädigung peripherer oder zentraler Nerven zurückzuführen sind. Klinisch imponieren diese Schmerzen als Dysästhesien, Parästhesien und intensives Brennen. Entsprechende Beschwerden finden sich z. B. bei der diabetischen Polyneuropathie, der postzosterischen Neuralgie, der sympathischen Reflexdystrophie und bei einer Nerveninfiltration oder -kompression durch Tumorstadium. Mit Antidepressiva lassen sich bei diesen Beschwerdebildern häufig bessere therapeutische Ergebnisse erzielen als mit Analgetika, bzw. die unzureichende Wirkung einer alleinigen Analgetikamedikation kann komplettiert werden.

Anwendung finden fast ausschließlich trizyklische Antidepressiva (Tab. 8). Welches Präparat im Einzelfall zu bevorzugen ist, hängt u. a. auch von der psychischen Gesamtkonstellation des Patienten ab. Bei einer Hemmung psychischer Affekte werden vorwiegend antriebssteigernde Antidepressiva (z. B. Imipramin, Clomipramin) gegeben, bei agitierten Patienten hingegen eher dämpfende Pharmaka (z. B. Amitriptylin, Doxepin). Bei einzelnen Patienten kann die alleinige abendliche Gabe eines Retardpräparates ausreichend sein. Im Unterschied zu den antidepressiven Ef-

Tab. 8: Dosisempfehlungen für Psychopharmaka und Antikonvulsiva bei chronischen Schmerzen.

Präparat	Tagesdosis ¹⁾	Nebenwirkungen
Trizyklische Antidepressiva	■ Antriebssteigernd: Imipramin Clomipramin	} Mundtrockenheit, Obstipation, Miktionsstörungen, Glaukomauslösung, Herzrhythmusstörungen
	3 × 10–50 mg 3 × 10–50 mg	
	■ Dämpfend: Amitriptylin Doxepin	
	3 × 10–50 mg 3 × 10–50 mg	
Neuroleptika	Haloperidol Levomepromazin	} Sedierung, Dyskinesien, orthostatische Dysregulation, Mundtrockenheit, Obstipation
	3 × 0,5–2,0 mg 3 × 5–10 mg	
Antikonvulsiva	Carbamazepin Phenytoin Clonazepam Gabapentin	} Schwindel, Müdigkeit, allergische Reaktionen, Leberfunktionsstörungen
	3–4 × 200–300 mg 3 × 100 mg 3 × 0,5–1,0 mg 3 × 100–800 mg	

1) Einschleichender Dosisaufbau und individuelle Dosisanpassung.

fekten, die erst nach 2 bis 3 Wochen nachweisbar sind, tritt die analgetische Wirkung der Antidepressiva meist mit einer kürzeren Latenz von nur 3 bis 7 Tagen auf. Trotzdem sollte über den Erfolg oder Misserfolg einer antidepressiven Therapie bei chronischen Schmerzen frühestens nach 3 bis 4 Wochen entschieden werden, da im Einzelfall nicht immer differenziert werden kann, inwieweit den bestehenden Beschwerden nicht doch eine Depression zugrunde liegt. Es empfiehlt sich ein einschleichender Dosisaufbau, da Nebenwirkungen der Antidepressiva besonders zu Beginn der Behandlung auftreten (Feuerstein 1997; Monks 1994; Wörz 1992).

11.2.2 Neuroleptika (s. Kap. B 3)

Typische Indikationen: Chronische Schmerzen mit psychotischer Komponente, Übelkeit und Erbrechen unter Opioiden.

Die Bedeutung von Neuroleptika für die Schmerztherapie ist äußerst umstritten. Zwar liegen eine ganze Reihe von Berichten über ihren Einsatz bei unterschiedlichen Schmerzsyndromen vor (z. B. Tumorschmerzen, postzosterische Neuralgie, diabetische Polyneuropathie), es fehlen allerdings kontrollierte Studien und vor allem auch Langzeitbeobachtungen, die die Wirksamkeit einer derartigen Medikation zweifelsfrei belegen (Kocher u. Rohrer 1974). Der immer wieder in die Diskussion eingebrachte „analgetika- bzw. opioideinsparende Effekt“ von Neuroleptika ist nicht vorhanden (Nix 1998). Es sind offenbar lediglich die indirekten, sedativ-hypnotischen und anxiolytischen Effekte, die sich bei der Behandlung chronischer Schmerzen günstig auswirken können. Dementsprechend sind Neuroleptika vor allem bei Schmerzbildern mit psychotischen Elementen und erheblichen Schlafstörungen indiziert. Ein weiteres wichtiges Einsatzgebiet ist der Tumorschmerz, allerdings nicht zum Zweck der „Opioideinsparung“, sondern als adjuvante Medikation bei Übelkeit und Erbrechen sowie gegebenenfalls zur Sedierung in der Finalphase der Erkrankung. Die Indikation für eine Medikation mit Neuroleptika sollte auch aus dem Grunde sehr eng gestellt werden, da erhebliche Nebenwirkungen unter der Therapie auftreten können, wie z. B. eine ausgeprägte Sedierung, schwere Dyskinesien und Kreislaufregulationsstörungen (Tab. 8) (Monks 1994; Patt et al. 1994).

11.2.3 Tranquilizer (s. Kap. B 3)

Typische Indikationen: Angstzustände (v. a. bei akuten Schmerzen).

Bei akuten Schmerzen, die mit einer starken Angstsymptomatik einhergehen, sind u. U. Benzodiazepine oder andere Tranquilizer indiziert. So können z. B. beim Myokardinfarkt mit stabilem Herz-Kreislauf-Verhalten 5 bis 10 mg Diazepam langsam intravenös injiziert werden, wenn nach einer adäquaten Analgesie mit Morphin keine ausreichende Anxiolyse erzielt wurde. Bei chronischen Schmerzen hingegen sind Tranquilizer, vor allem Benzodiazepine, nur mit äußerster Zurückhaltung einzusetzen, da sie ein extrem hohes Abhängigkeitspotenzial haben. Die Dauer der Medikation, z. B. bei mit den Schmerzen einhergehenden Angstzuständen, sollte möglichst 4 Wochen nicht überschreiten (Delleijn u. Fields 1994; Keup 1986).

11.3 Antikonvulsiva (s. Kap. B 3)

Typische Indikationen: Neuropathische Schmerzen (v. a. mit anfallsartigem Charakter).

Die typische und bekannteste Indikation für Antikonvulsiva ist die idiopathische Trigeminusneuralgie (Tic douloureux). Aber auch andere neuropathische Schmerzen mit anfallsartigem Charakter, z. B. nach Amputationen, bei diabetischer Polyneuropathie, postzosterischer Neuralgie, Tabes dorsalis oder einer Tumordinvasion von Nervengewebe, sprechen gut auf eine derartige Medikation an. Es kann unter Umständen sinnvoll sein, bei neuropathischen Schmerzen Antidepressiva und Antikonvulsiva in Kombination zu verordnen. Eingesetzt werden in erster Linie *Carbamazepin* und *Phenytoin*, deren therapeutischer Nutzen am besten dokumentiert ist. Eine Dauermedikation mit *Clonazepam*, einem Benzodiazepin, ist meist wegen einer zu starken Müdigkeit und Sedierung nicht möglich, in Einzelfällen aber durchaus zu erwägen. Mittlerweile liegen auch erste Berichte über die Wirksamkeit des Antikonvulsivums *Gabapentin* bei neuropathischen Schmerzen vor. Besonders günstig scheint die geringe Rate von Nebenwirkungen zu sein (Tab. 8). Da insbesondere die zentralnervösen Nebenwirkungen der Antikonvulsiva vor allem initial auftreten, empfiehlt sich ein vorsichtiger, einschleichender Dosisaufbau. Bei unerwünschten Beglei-

terscheinungen muss die Dosis des Antikonvulsivums gegebenenfalls reduziert oder auf ein anderes Präparat umgestellt werden (Rosner et al. 1996; Swerdlow 1984).

11.4 Corticosteroide

Typische Indikationen: Krebschmerzen (v. a. bei Hirndruck, Nervenkompression, Lymphödem).

Corticosteroide haben antiphlogistische und antiödematöse Eigenschaften und verfügen daher auch über eine indirekte analgetische Wirkung. In der Rheumatologie werden sie bei entzündlichen oder immunologischen Erkrankungen eingesetzt, allerdings primär mit dem Zweck, einen akuten Schub zu stoppen, also z. B. die fortschreitende Gelenkerstörung bei einer Arthritis. Die Schmerzlinderung, die dabei ebenfalls erzielt wird, ist als ein sekundärer Effekt zu betrachten. Wegen der vielfältigen Nebenwirkungen sollte die Cortisonmedikation so kurzdauernd wie möglich sein, die gesamte Tagesdosis sollte einmalig morgens eingenommen und dabei die so genannte „Cushing-Schwelle“ nicht überschritten werden (7,5 mg Prednisolon/Tag bzw. bei anderen Präparaten die entsprechende Äquivalenzdosis). Eine Cortisondauermedikation zum ausschließlichen Zweck der Schmerztherapie ist beim Rheumapatienten abzulehnen (Kaiser 1986).

Eine weitere Indikation für Corticosteroide besteht bei Krebserkrankungen, wenn z. B. eine intrazerebrale Metastasierung mit Hirndruck, ausgehnte Lymphödeme, eine Kompression des Rückenmarks bzw. großer Nervenstämmen oder eine Leberkapselspannung vorliegen (Twycross 1990). In diesen Fällen bewirkt Cortison lokal eine Druckentlastung und damit auch Schmerzlinderung. Wahrscheinlich spielt jedoch für die Analgesie neben der Beseitigung des fokalen Ödems zusätzlich die Hemmung entzündlicher Vorgänge eine Rolle. Das Mittel der ersten Wahl für eine Cortisonmedikation beim Tumorpatienten ist Dexamethason. Die erforderliche Dosis, deren Höhe von der jeweiligen klinischen Situation abhängig ist, liegt initial bei 8 bis 24 mg/Tag und sollte nach etwa einer Woche auf ein möglichst niedriges Niveau, z. B. von 2 bis 4 mg pro Tag, reduziert werden. Unter der Medikation ist mit einer Reihe von unerwünschten Begleiterscheinungen zu rechnen (z. B. Suppression der Nebennierenfunktion, Magen-Darm-Ulzera, Entwicklung eines exogenen Cushing-Syndroms).

11.5 Sonstige Medikamente

Neben den ausführlich dargestellten Analgetika, Psychopharmaka, Antikonvulsiva und Corticosteroiden können in Einzelfällen weitere Medikamente zur Schmerztherapie indiziert sein.

Zentrale Muskelrelaxantien (Myotonolytika) (s. Kap. B 3) werden bei Erkrankungen eingesetzt, bei denen ein pathologisch erhöhter Muskeltonus mit entsprechenden Schmerzen oder eine Spastizität vorliegen. Eine therapeutische Wirkung, z. B. bei schmerzreflektorischer Muskelverspannung im Rahmen degenerativer Erkrankungen des Bewegungsapparates, ist für Tolperison (3×50 – 100 mg/Tag) sowie für die Benzodiazepine Diazepam (5 – 15 mg/Tag) und Tetrazepam (50 – 200 mg/Tag) beschrieben. Wegen ihres hohen Abhängigkeitspotenzials dürfen die Benzodiazepine allerdings nur kurzfristig eingesetzt werden. Bei einer zerebral oder spinal bedingten Spastizität, die im Rahmen verschiedener neurologischer Krankheitsbilder (z. B. Multiple Sklerose, amyotrophe Lateralsklerose) oder bei Paresen und Querschnittssyndromen auftreten kann, ist Baclofen indiziert. Es wird initial mit 3×5 mg/Tag und in der Erhaltungsdosis mit 30 – 75 mg/Tag, verteilt auf 3 – 4 Einzeldosen, gegeben. Bei oral nicht zu therapierender Spastik bzw. intolerablen Nebenwirkungen (Sedierung, Schwindel) kann auf die intrathekale Applikation von Baclofen umgestellt werden (Pongratz 1996).

Lokalanästhetika und Antiarrhythmika (s. Kap. B 4) hemmen den Natriumeinstrom in die Nervenzelle und bewirken dadurch eine Membranstabilisierung. Sie werden normalerweise bei interventionellen Techniken der Schmerztherapie („Nervenblockaden“) eingesetzt. Darüber hinaus sind sie systemisch gegeben bei bestimmten Formen von zentralen und neuropathischen Schmerzen indiziert. Durch eine intravenöse Infusion von Lidocain (2 – 4 mg/kg KG über 30 – 60 Minuten) kann zunächst ein Ansprechen der Schmerzen ausgetestet werden. Bei positivem Ergebnis erfolgt dann eine orale Einstellung des Patienten auf Mexiletin, das in einer Tagesdosierung von maximal 10 mg/kg KG gegeben wird. Bei der intravenösen Infusion von Lidocain können als Nebenwirkung allergische Reaktionen auftreten sowie im Falle einer Überdosierung toxische Herz-Kreislauf-Reaktionen (Bradykardie, Herzrhythmusstörungen, Hypotonie) und tonisch-klonische Krämpfe. Unerwünschte Begleiterscheinungen der oralen Medi-

kation mit Mexiletin sind Sedierung, Hypotonie und Herzrhythmusstörungen (Dejgard et al. 1988).

Für das Antihypertensivum *Clonidin* (s. Kap. B 3), einen α_2 -Adrenozeptor-Agonisten, ist ebenfalls eine analgetische Wirkung bei Deafferentierungsschmerzen bzw. neuropathischen Schmerzen beschrieben. Clonidin wird in erster Linie epidural oder intrathekal eingesetzt, meist in Kombination mit Morphin bei schwersten Tumorschmerzen, die durch die alleinige kontinuierliche rückenmarknahe Opioidgabe nicht zu beherrschen sind. Die Dosierung liegt bei 0,02–0,04 mg/Std epidural bzw. 0,01–0,02 mg/Std intrathekal. Langzeituntersuchungen zum Clonidin sind noch nicht greifbar. Nur für Einzelfälle belegt ist die Wirksamkeit von Clonidin in oraler Darreichungsform. Die wichtigsten Nebenwirkungen – auch nach rückenmarknaher Applikation – sind Hypotension, Bradykardie, Müdigkeit und Mundtrockenheit (Motsch 1991).

Calcitonin (s. Kap. B 5) wird in den so genannten C-Zellen der Schilddrüse gebildet und ist Antagonist des Parathormons im Regelkreis des Calciumstoffwechsels. Es hemmt die Aktivität der Osteoklasten und verhindert somit den Knochenabbau. Unabhängig von seiner Funktion im Knochenstoffwechsel hat Calcitonin eine eigenständige zentrale analgetische Wirkung. Das Präparat wird für die Behandlung von Knochenschmerzen bei Metastasen, aber auch bei der Osteoporose und dem Morbus Paget empfohlen. Darüber hinaus existieren Berichte über analgetische Effekte bei der sympathischen Reflexdystrophie und bei Phantomschmerzen, vor allem postoperativ in der Akutphase unmittelbar nach der Amputation. Klinische Verwendung findet fast ausschließlich das synthetisch hergestellte Lachs-Calcitonin, das als Injektionslösung und als Nasenspray zur Verfügung steht. Calcitonin wird initial als intravenöse Infusion mit 100–200 IE/Tag über 5–10 Tage verabreicht und daran anschließend mit 100 IE/Tag subkutan bzw. mit 200 IE/Tag intranasal. Der therapeutische Nutzen von Calcitonin ist nicht ganz unumstritten, da der Anteil der Non-Responder mit 40–50 % relativ hoch ist und gesicherte Langzeitergebnisse fehlen. Als Nebenwirkungen – vor allem bei der Infusion – können Übelkeit und Erbrechen sowie eine Gesichtsrötung („Flush“) auftreten (Maier 1990).

Bisphosphonate (s. Kap. B 5) sind Pharmaka, die direkt in den Knochenstoffwechsel eingreifen. Sie hemmen die Osteoklasten und sind somit als kausale Therapie bei Erkrankungen mit einem ge-

steigerten Knochenabbau indiziert, also z. B. bei Knochenmetastasen und beim Plasmozytom. Der Knochen wird stabilisiert, die Frakturrate gesenkt und über diesen Mechanismus sekundär eine Schmerzlinderung erzielt. In klinischen Studien wird gegenwärtig auch der Einsatz von Bisphosphonaten bei der Osteoporose untersucht. *Clodronsäure* wird oral mit 1600 mg/Tag gegeben. Wegen der geringen oralen Bioverfügbarkeit hat es sich als günstiger erwiesen, die Therapie zunächst parenteral mit 300 mg/Tag als intravenöse Infusion zu beginnen. Nach 5–10 Tagen kann auf die orale Medikation umgestellt werden, die dann über einen Zeitraum von 6 Monaten erfolgen sollte. Eine Alternative zur Clodronsäure ist *Pamidronsäure*, die initial als intravenöse Infusion mit 30–90 mg verabreicht wird. Repetitionsdosen sind alle 3–4 Wochen erforderlich, ohne dass zwischenzeitlich zusätzlich eine orale Medikation erfolgen muss. Bei beiden Präparaten ist es wichtig, unter der Therapie die Serumcalciumspiegel und die Nierenfunktion zu kontrollieren. Unter der oralen Medikation mit Clodronsäure können als seltene Nebenwirkung gastrointestinale Beschwerden auftreten (Jakob 1997).

Literatur

- Arrowsmith, J. B., Kennedy, D. L., Kuritsky, J. N., Faich, G. A.: National patterns of aspirin use and reye syndrome reporting, United States, 1980 to 1985. *Pediatrics* **79**, 858–863 (1987)
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Anaphylaktische Schockreaktionen nach parenteraler Gabe von Diclofenac. *Dt Ärztebl* **92** B, 55 (1995)
- Barkin, R. L.: Focus on tramadol: a centrally acting analgesic for moderate to moderately severe pain. *Formulary* **30**, 321–325 (1995)
- Blum, A. L., Bolten, W. W., Labenz, J., Stolte, M., Rösch, W.: Therapie und Prävention des ASS- und NSAR-Ulkus. *Dt Ärztebl* **95** A, 348–354 (1998)
- Brune, K.: Antipyretische Analgetika: Fieber-, Rheuma- oder Schmerzmittel. *Schmerz* **9**, 166–172 (1995)
- Brune, K., Hinz, B.: Zum aktuellen Stand der Zyklooxygenase-Forschung. *Dt Ärztebl* **95** A, 343–346 (1998)
- Bundesregierung: Zehnte Verordnung zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher Vorschriften (10. BtMÄndV), Bundesgesetzblatt Teil I Nr. 4, Bonn, S. 74–88 (1998)
- Cherny, N. I., Portenoy, R. K., Raber, M., Zenz, M.: Medikamentöse Therapie von Tumorschmerzen – Teil 2: Anwendung von Opioiden. *Schmerz* **9**, 3–19 (1995)
- Coggon, D., Langman, M. J. S., Spiegelhalter, D.: Aspirin, paracetamol and haematemesis and melena. *Gut* **23**, 340–344 (1982)
- Collin, E., Poulain, P., Gauvain-Piquard, A., Petit, G., Pichard-Leandri, E.: Is disease progression the major factor in morphine 'tolerance' in cancer pain treatment? *Pain* **55**, 319–326 (1993)

- Crews, J. C., Sweeney, N. J., Denson, D. D.: Clinical efficacy of methadone in patients refractory to other μ -opioid receptor agonist analgesics for management of terminal cancer pain. *Cancer* **72**, 2266–2272 (1994)
- De Conno, F., Ripamonti, C., Sbanotto, A., Barletta, L., Zecca, E., Martini, C., Ventafridda, V.: A clinical study on the use of codeine, oxycodone, dextropropoxyphen, buprenorphine, and pentazocine in cancer pain. *J Pain Symptom Manage* **7**, 423–427 (1991)
- Dejgard, A., Peterson, P., Kastrop, J.: Mexiletine for treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *Lancet* **1**, 9–11 (1988)
- Dellelmi, P. L. I., Fields, H. L.: Do benzodiazepines have a role in chronic pain managements? *Pain* **57**, 137–152 (1994)
- De Stoutz, N. D., Bruera, E., Suarez-Almazor, M.: Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* **10**, 378–384 (1995)
- Donner, B., Zenz, M., Tryba, M., Strumpf, M.: Direct conversion from oral morphine to transdermal fentanyl: a multicenter study in patients with cancer pain. *Pain* **64**, 527–534 (1996)
- Ferrante, F. M.: Principles of opioid pharmacotherapy: practical implications of basic mechanisms. *J Pain Symptom Manage* **11**, 265–273 (1996)
- Feuerstein, T. J.: Antidepressiva zur Therapie chronischer Schmerzen. *Schmerz* **11**, 213–226 (1997)
- Freyenhagen, R., Zenz, M., Strumpf, M.: WHO Stufe II – Klinische Realität oder didaktisches Instrument? *Schmerz* **8**, 210–215 (1994)
- Galer, B. S., Coyle, N., Pasternak, G. W., Portenoy, R. K.: Individual variability in the response to different opioids: report of five cases. *Pain* **49**, 87–91 (1992)
- Grond, S., Radbruch, L.: Schwach wirksame Opioide. Metaanalyse zur Therapie chronischer Schmerzen. *Schmerz* **12**, 142–155 (1998)
- Grond, S., Zech, D., Lehmann, K. A., Radbruch, L., Breitenbach, H., Hertel, D.: Transdermal fentanyl in the long-term treatment of cancer pain: a prospective study of 50 patients with advanced cancer of the gastrointestinal tract, of the head and neck region. *Pain* **69**, 191–198 (1997)
- Güttler, K.: Medikamentöse Schmerztherapie in der Inneren Medizin. In: Differenzierte medikamentöse Schmerztherapie, S. 99–195. Wörz, R. (Hrsg.). Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-Jena-New York 1994
- Hackenthal, E.: Paracetamol und Metamizol in der Therapie chronischer Schmerzen. Übersicht über klinische Studien. *Schmerz* **11**, 269–275 (1997)
- Hagen, N. A., Babul, N.: Comparative clinical efficacy and safety of a novel controlled-release oxycodone formulation and controlled-release hydromorphone in the treatment of cancer pain. *Cancer* **79**, 1428–1437 (1997)
- Hanks, G. W., Twycross, R. G., Lloyd, J. W.: Unexpected complication of successful nerve block. Morphine induced respiratory depression precipitated by removal of severe pain. *Anaesthesia* **36**, 37–39 (1981)
- Hanks, G. W., de Conno, F., Ripamonti, C., Ventafridda, V., Hanna, M., McQuay, H. J., Mercadante, S., Meynadier, J., Poulain, P., Roca i Casas, J., Sawe, J., Twycross, R. G., Vainio, A., Zech, D.: Morphine in cancer pain: modes of administration. *Br Med J* **312**, 823–826 (1996)
- Heel, R. C., Brogden, R. N., Speight, T. M., Avery, G. S.: Buprenorphine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* **17**, 81–110 (1979)
- Herman, W. M., Hiersemenzel, R., Aigner, M., Lobisch, M., Riethmüller-Winzen, M., Michel, I.: Die Langzeitverträglichkeit von Flupirtin. *Fortsch Med* **111**, 266–270 (1993)
- Jaffe, J. H., Martin, W. R.: Opioid analgesics and antagonists. In: The pharmacological basis of therapeutics, 8th ed., pp. 485–521. Goodman/Gilman, A., Rall, T. W., Nies, A. S., Taylor, P. (eds.). Pergamon Press, New York 1990
- Jage, J.: Methadon – Pharmakokinetik und Pharmakodynamik eines Opiates. *Anaesthesist* **38**, 159–166 (1989)
- Jage, J.: Medikamente gegen Krebs Schmerzen. 2. Aufl. Chapman & Hall, Weinheim 1995
- Jakob, F.: Bisphosphonate: Pharmakologie und molekulare Wirkprinzipien. *Kliniker* **26**, 131–135 (1997)
- Jurna, I.: Zentrale Schmerzdämpfung durch peripher wirkende Analgetika. *Schmerz* **6**, 61–66 (1992)
- Kaiser, H.: Praxis der Cortisontherapie, 2. Aufl. Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore 1986
- Keup, W.: Mißbrauch und Abhängigkeit von Sedativa und Hypnotika. *Internist* **27**, 746–756 (1986)
- Kewitz, H.: Metamizol – Führt die Indikationseinschränkung zu einem Rückgang der Agranulozytose? *Dt Arztebl* **84 B**, 1351–1356 (1987)
- Kocher, R., Rohrer, G.: Die Behandlung schwerer, chronischer Schmerzzustände mit einer Kombination von Thymoleptika und Neuroleptika. *Schweiz Rdsch Med* **63**, 1562–1567 (1974)
- Korte, W., de Stoutz, N., Morant, R.: Day-to-day titration to initiate transdermal fentanyl in patients with cancer pain: short-and long-term experiences in a prospective study of 39 patients. *J Pain Symptom Manage* **11**, 139–146 (1996)
- Krainick, J.-U., Schmidt, R. F.: Nozizeption und Schmerz. In: Pathophysiologie des Menschen, S. 29.1–29.23. Hierholzer, K., Schmidt, R. F. (Hrsg.). VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim 1991
- Kurz-Müller, K., Zenz, M.: Dextropropoxyphen retardiert. *Schmerz* **5**, 233–242 (1991)
- Levy, M.: Aspirin use in patients with major upper gastrointestinal bleeding and peptic ulcer disease. *N Engl J Med* **290**, 1158–1162 (1984)
- Levy, M., Zylber-Katz, E., Rosenkranz, B.: Clinical pharmacokinetics of dipyron and its metabolites. *Clin Pharmacokinet* **28**, 216–234 (1995)
- Lindena, G., Arnau, H., Liefhold, J.: Hydromorphon – pharmakologische Eigenschaften und therapeutische Wirksamkeit. *Schmerz* **12**, 195–204 (1998)
- Maier, C.: Calcitonin. *Schmerz* **4**, 47–53 (1990)
- Miser, A. W., Chayt, K. J., Sandlund, J. T., Cohen, P. S., Doherty, J. A., Miser, J. S.: Narcotic withdrawal syndrome in young adults after therapeutic use of opiates. *AJDC* **140**, 603–604 (1986)
- Monks, R.: Psychotropic drugs. In: Textbook of pain, 3rd ed., pp. 963–990. Wall, P. D., Melzack, R. (eds.). Churchill Livingstone, Edinburgh 1994
- Motsch, J.: Epidurale und intrathekale Applikation von Alpha-2-Agonisten zur Therapie akuter und tumorassoziierter Schmerzen. *Fortschr Anästh* **5**, 89–95 (1991)
- Moulin, D. E., Iezzi, A., Amireh, R., Sharpe, W. K. J., Boyd, D., Merskey, H.: Randomised trial of oral morphine for chronic non-cancer pain. *Lancet* **347**, 143–147 (1996)
- Nickel, B., Jakovlev, V., Szelenyi, I.: Einfluß von Flupirtin, verschiedener Analgetika und Muskelrelaxantien auf den Skelettmuskeltonus wacher Ratten. *Drug Res* **8**, 909–911 (1990)
- Nix, W. A.: Was ist gesichert in der Schmerztherapie? Haben Neuroleptika eine analgetische Potenz? Eine Metaanalyse. *Schmerz* **12**, 30–38 (1998)
- Patt, R. B., Proper, G., Reddy, S.: Neuroleptics as adjuvant analgesics. *J Pain Symptom Manage* **9**, 446–453 (1994)
- Pongratz, D.: Muskelrelaxantien bei unspezifischen Erkrankungen des Bewegungsapparates. *Münch Med Wsch* **138**, 580–582 (1996)

- Portenoy, R. K.: Opioid therapy for chronic nonmalignant pain. A review of the critical issues. *J Pain Symptom Manage* **11**, 203–217 (1996)
- Portenoy, R. K., Foley, K. M., Inturissi, C. E.: The nature of opioid responsiveness and its implications for neuropathic pain: new hypotheses derived from studies of opioid infusions. *Pain* **43**, 273–286 (1990)
- Portenoy, R. K., Hagen, N. A.: Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* **41**, 273–281 (1990)
- Poyhia, R., Vainio, A., Kalso, E.: A review of oxycodone's clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pain Symptom Manage* **8**, 63–67 (1993)
- Raffa, R. B., Friedrich, E., Reimann, W., Shank, R. P., Codd, E. E., Vaught, J. L.: Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action on tramadol, an „atypical“ opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther* **260**, 275–285 (1992)
- Rawlins, M. D.: Non-opioid analgesics. In: *Oxford Textbook of Palliative Medicine*, pp. 182–187. Doyle, D., Hanks, G. W. C., MacDonald, N. (eds.). Oxford University Press, Oxford 1993
- Resch, K.: Der entzündliche Gelenkschmerz. *Pathobiochemie und pharmakologische Grundlagen. Schmerz* **5**, 3–12 (1991)
- Ripamonti, C., Zecca, E., Bruera, E.: An update on the clinical use of methadone for cancer pain. *Pain* **70**, 109–115 (1997)
- Rosner, H., Rubin, L., Kestenbaum, A.: Gabapentin adjunctive therapy in neuropathic pain states. *Clin J Pain* **12**, 56–58 (1996)
- Savage, S. R.: Long-term opioid therapy: assessment of consequences and risks. *J Pain Symptom Manage* **11**, 274–286 (1996)
- Schofferman, J.: Long-term use of opioid analgesics for the treatment of chronic pain of nonmalignant origin. *J Pain Symptom Manage* **8**, 279–288 (1993)
- Schulzeck, S., Gleim, M., Maier, C.: Morphintabletten bei chronischen nichttumorbedingten Schmerzen. Welche Faktoren beeinflussen Erfolg und Misserfolg einer Langzeittherapie? *Anaesthesist* **42**, 545–556 (1993)
- Schwabe, U., Paffrath, D.: *Arzneiverordnungs-Report '98*. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-Jena 1998
- Siegmeth, W.: Medikamentöse Rheumatherapie. In: *Differenzierte medikamentöse Schmerztherapie*, S. 196–236. Wörz, R. (Hrsg.). Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-Jena-New York 1994
- Sorge, J., Menninger, H., Thoden, U., Hackenthal, E.: Medikamentöse Schmerztherapie bei rheumatischen Erkrankungen. *Schmerz* **6**, 212–218 (1992)
- Sorge, J., Werry, C., Pichlmayr, I.: Stark wirksame Opiode zur Therapie chronischer Schmerzen – Metaanalyse. *Schmerz* **11**, 400–410 (1997)
- Soyka, D.: Schmerztherapie mit Psychopharmaka. *Nervenheilkunde* **15**, 50–55 (1996)
- Sunshine, A., Olson, N. Z.: Non-narcotic analgesics. In: *Textbook of pain*, 2nd ed., pp. 670–685. Wall, P. D., Melzack, R. (eds.). Churchill Livingstone, Edinburgh-London-Melbourne-New York 1989
- Swerdlow, M.: Anticonvulsant drugs and chronic pain. *Clin Neuropharmacol* **7**, 51–82 (1984)
- The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study: Risks of agranulocytosis and aplastic anemia. *JAMA* **256**, 1749–1757 (1986)
- Twycross, R. G.: Schmerzbehandlung bei Karzinompatienten. *Schmerz* **4**, 65–74 (1990)
- Verbeeck, R. K.: Pharmacokinetic drug interactions with non-steroidal antiinflammatory drugs. *Clin Pharmacokinet* **19**, 44–66 (1990)
- WHO: Therapie tumorbedingter Schmerzen. 2. Aufl. Kilian Verlag, Marburg 1996
- Willweber-Strumpf, A., Zenz, M., Tryba, M.: Leitlinien zur Therapie chronischer Schmerzen mit Opioiden. *Anaesthesist* **44**, 719–723 (1995)
- Wörz, R.: Antidepressiva bei chronischen Schmerzen – Medikamente der ersten Wahl oder Adjuvantien? *Schmerz* **6**, 25–31 (1992)
- Wörz, R., Wörz, E.: Langzeitbehandlung chronischer Schmerzen mit Tilidin-Naloxon. *Fortschr Med* **113**, 388–392 (1995)
- Wotherspoon, H. A., Kenny, G. N. C., McArdle, C. S.: Analgesic efficacy of controlled-release dihydrocodeine. *Anaesthesia* **46**, 915–917 (1991)
- Zech, D. F. J., Grond, S., Lynch, J., Hertel, D., Lehmann, K. A.: Validation of World Health Organization guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain* **63**, 65–76 (1995)
- Zenz, M.: Morphine myths: sedation, tolerance, addiction. *Postgrad Med J* **67** (Suppl. 2), 100–102 (1991)
- Zenz, M., Piepenbrock, S., Tryba, M., Glocke, M., Everlin, M., Klauke, W.: Langzeittherapie von Krebschmerzen. Kontrollierte Studie mit Buprenorphin. *Dtsch Med Wochenschr* **110**, 448–453 (1985)
- Zenz, M., Strumpf, M., Tryba, M.: Long-term oral opioid therapy in patients with chronic nonmalignant pain. *J Pain Symptom Manage* **7**, 69–77 (1992)