



SOP – Schmerztherapie bei Patienten mit einer Tumorerkrankung in Palliativsituation

Burkhard Dasch¹ · Ulrich Wedding² · Matthias Villalobos³ · Jan Gärtner⁴ · Barbara Schlisio⁵ · Ulrich Schuler⁶ · Esther Pogatzki-Zahn⁷ · Winfried Meißner⁸

¹ Zentrale Einrichtung Palliativmedizin, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland; ² Klinik für Innere Medizin (Palliativmedizin), Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland; ³ Thoraxklinik Heidelberg, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; ⁴ Palliativzentrum Hildegard, Basel, Schweiz; ⁵ Schmerzzambulanz Comprehensive Cancer Center Tübingen, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland; ⁶ PalliativCentrum und Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Dresden, Dresden, Deutschland; ⁷ Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland; ⁸ Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland

Infobox 1

SOP aus der Reihe „SOPs zur palliativen Versorgung von Patienten im Netzwerk der deutschen Comprehensive Cancer Center“, erstellt von der Arbeitsgemeinschaft (AG) Palliativmedizin der von der Deutschen Krebshilfe geförderten CCCs.

Einleitung

Die vorliegende SOP „Schmerztherapie bei Patienten mit einer Tumorerkrankung in Palliativsituation“ soll dem unerfahrenen Behandler einen kurzen Leitfaden zur Orientierung geben. Sie ersetzt weder Lehrbücher der Schmerzmedizin u./od. Palliativmedizin noch Fort- und Weiterbildung sowie persönliche klinische Erfahrungen.

Prävalenz

Bei einer Tumorerkrankung ist Schmerz ein häufig auftretendes Symptom. Eine Übersichtsstudie [9] stellt dar, dass unabhängig vom Krankheitsstadium 45 % (95 %-KI 41–48 %) der Tumorpatienten an Schmerzen leiden, wobei in 31 % (95 %-KI 27–34 %) der Fälle die Schmerzintensität als moderat bis schwer angegeben wurde. Die Schmerzprävalenz anderer Patientengruppen wurde wie folgt bestimmt:

a) kurativ behandelte Tumorpatienten: 36 % (95 %-KI 32–40 %), b) Tumorpatienten unter Krebsbehandlung: 50 % (95 %-KI 45–56 %), c) Tumorpatienten mit weit fortgeschrittenem Stadium: 55 % (95 %-KI 44–66 %).

Es existieren effektiv wirksame analgetische Behandlungsmöglichkeiten, sodass in den meisten Fällen Schmerzen bei Tumorpatienten adäquat gelindert werden können.

Schmerzursache

Eine Differenzierung zwischen tumorbedingten, tumortherapiebedingten und davon unabhängigen Schmerzen ist sinnvoll. In der Regel werden Tumorschmerzen durch das raumfordernde, infiltrative Wachstum des Tumors selbst ausgelöst, zum Beispiel durch

- Infiltration parenchymatöser Eingeweide,
- Verlegung von Hohlorganen,
- Verlegung von Blut- u./od. Lymphgefäßen,
- Kompression oder Infiltration von Nerven u./od. des Rückenmarks,
- Knochenmetastasen, primäre Knochentumoren,
- Ulzeration von Haut und Schleimhaut mit und ohne Infekt.

Schreibweise: Zur besseren Lesbarkeit (und Vereinfachung des Sprachduktus) wird hier nur eine Form der Geschlechter verwendet, nämlich die männliche. Dabei sind stets alle geschlechtlichen Identitäten mitgemeint.

Prüfer der SOP sind Matthias Villalobos, Jan Gärtner, Barbara Schlisio und Ulrich Schuler. Erstellt: 28.07.2023; Gültigkeit: 28.07.2026



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Jedoch können auch tumorspezifische Therapien direkt oder indirekt Schmerzen auslösen, zum Beispiel durch

- Chemo- od. Immuntherapie (Polyneuropathie, Mukositis, Zosterneuralgie, Dermatitis),
- Bestrahlung (Strahlenfibrose, radiogene Enteritis, Kolitis, Zystitis),
- Operationen (postoperative Schmerzen, Wundheilungsstörungen, Stumpf- od. Phantomschmerzen).

Abkürzungen

<i>BESD</i>	Beurteilung von Schmerz bei Demenz
<i>BtM</i>	Betäubungsmittel
<i>COX</i>	Cyclooxygenase
<i>CT</i>	Computertomographie
<i>ECOG</i>	Eastern Cooperative Oncology Group
<i>ESMO</i>	Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie
<i>GFR</i>	Glomeruläre Filtrationsrate
<i>GI-Trakt</i>	Gastrointestinaltrakt
<i>G-CSF</i>	Granulozytenkoloniestimulierender Faktor
<i>HWZ</i>	Halbwertszeit
<i>IASP</i>	International Association for the Study of Pain
<i>i.v.</i>	Intravenös
<i>KG</i>	Krankengymnastik
<i>LA</i>	Lokalanästhesie
<i>MRT</i>	Magnetresonanztomographie
<i>NCCN</i>	National Comprehensive Cancer Network (USA)
<i>NMDA-Rezeptor</i>	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor
<i>NOPA</i>	Nichtopioidanalgetika
<i>NRS</i>	Numerische Rating-Skala
<i>NSAID</i>	„Non-steroidal anti-inflammatory drug“
<i>NSAR</i>	Nichtsteroidale Antirheumatika
<i>PCEA</i>	Patientenkontrollierte Epiduralanalgesie
<i>PCIA</i>	Patientenkontrollierte intravenöse Analgesie
<i>PDK</i>	Periduralkatheter
<i>RAS</i>	Renin-Angiotensin-System
<i>RTx</i>	Radiatio
<i>SAPV</i>	Spezialisierte ambulante Palliativversorgung
<i>s.l.</i>	Sublingual
<i>SSRI</i>	Selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer
<i>TD</i>	Tagesdosis
<i>TENS</i>	Transkutane elektrische Nervenstimulation
<i>TIA</i>	Transitorische ischämische Attacke
<i>TTS</i>	Transdermales therapeutisches System
<i>VAS</i>	Visuelle Analogskala
<i>VRS</i>	Verbale Rating-Skala
<i>WHO</i>	World Health Organization

Zudem können zusätzlich tumorunabhängige Schmerzen existieren, zum Beispiel aufgrund von

- degenerativen Arthrosen,
- chronischen Kopfschmerzen,
- chronischen Rückenschmerzen,
- diabetischer Polyneuropathie.

In der Palliativsituation sind neben den oben genannten körperlichen Gründen auch häufig psychische, soziale und spirituelle Faktoren für die Schmerzerfahrung mitbestimmend. Diesen ganzheitlichen Ansatz des Schmerzerlebens verfolgt das „Total-Pain-Konzept“, welches von der Gründerin der modernen Hospizbewegung, Dame Cicely Saunders, entwickelt wurde [2].

Diagnostische Abklärung

Als Grundvoraussetzung einer Schmerztherapie müssen Schmerzen erkannt, ernstgenommen und richtig eingeordnet werden. Die Krankenbeobachtung ist hier von großer Bedeutung. Daher sollte bei der körperlichen Untersuchung gezielt die schmerzhafteste Region untersucht werden, um pathologische Veränderungen zu erfassen.

Die Extremitäten sollten vorsichtig aktiv und passiv bewegt werden, um Bewegungsdefizite zu entdecken. Im Bereich ossärer Strukturen sollte insbesondere bei einem perakuten Auftreten an die Möglichkeit pathologischer Frakturen gedacht werden. Im Zusammenhang einer ossären Metastasierung mit zunehmender Kraftlosigkeit der unteren Extremitäten und Gefühlsminderung in den Beinen – evtl. verbunden mit einer Störung der Blasen- u./od. Mastdarmfunktion – wäre an eine Myelonaffektion mit beginnendem Querschnitt zu denken. Inspektion und vorsichtige Palpation geben zudem Hinweise auf das Vorliegen einer peritonitischen Abwehrspannung, auf Wundinfekte, Lymphödem, periphere Zeichen der Ischämie etc.

Zur Differenzierung zwischen nozizeptiven und neuropathischen Schmerzen sollte auf sogenannte „Pluszeichen“ (z. B. Hyperalgesie, Allodynie, Dysästhesien) und „Minuszeichen“ (z. B. Hypästhesie, Paresen) geachtet werden. Begleitsymptome wie ein „Taubheitsgefühl“ u./od. Paresen im Versorgungsgebiet zentraler

oder peripherer Nervenstrukturen, Reflexauffälligkeiten und weitere vegetative Symptome können auf einen neuropathischen Schmerz hinweisen. Ebenfalls finden sich bei neuropathischer Schmerzkomponente häufig Brennschmerzen, Parästhesien, evozierte Schmerzen und spontane Schmerzattacken.

Auch banale Schmerzursachen beim „Blick unter die Bettdecke“ sollten abgeklärt werden, so z. B. ein okkludierter Dauerkatheter mit Entwicklung einer schmerzhaften Überlaufblase.

Im Rahmen der weiteren Schmerzdiagnose sollte abgeklärt werden, ob eine behandelbare Ursache vorliegt – inklusive der Indikation für eine tumorspezifische Therapie. Generell gilt, dass eine Verkleinerung der Tumormasse in aller Regel auch eine Abnahme der Schmerzen bedingt. So sollte bei schmerzhaften Knochenmetastasen die Möglichkeit einer Strahlentherapie überprüft werden, da hierdurch eine Schmerzlinderung erreicht werden kann. Allerdings ist bei den tumorspezifischen Verfahren auch mit einer gewissen Latenz in der Schmerzlinderung oder gar einer vorübergehenden Schmerzzunahme zu rechnen, sodass bis dahin immer auch eine ausreichende medikamentöse Analgesie gewährleistet werden sollte.

Die Beseitigung anderer Ursachen, z. B. die Punktion von Aszites bzw. eines Pleuraergusses oder die Reduktion von Leberkapselspannungs- oder Nervenkompressionsschmerz, kann ebenso zu einer akuten Entlastung von Schmerzen beitragen. Auch andere Formen der Druckentlastung, z. B. durch eine Ablaufsonde bei gastrointestinaler Obstruktion, können sinnvoll sein. Ebenso kann die Behandlung von Infektionen angezeigt sein, wenn dadurch Schmerzen – z. B. durch Schleimhautläsionen – reduziert werden können.

Liegt eine chronische Schmerzsymptomatik (> 6 Monate) vor, welche nicht hinreichend durch einen physiologischen Prozess oder eine körperliche Störung erklärt werden kann, dann sollte auch an eine somatoforme Schmerzstörung gedacht werden, welche häufig mit schweren psychosozialen oder emotionalen Belastungen assoziiert ist.

Tab. 1 Wichtige Zusatzinformationen zu Beginn einer Schmerztherapie
Aktueller ECOG-Status, Karnofsky-Index
Vigilanz (wach vs. somnolent/soporös/komatös)
Kognition (orientiert vs. teil- bzw. nicht orientiert)
Aktuelle Palliativphase (stabil, instabil, sich verschlechternd, sterbend)?
Bestehende Dysphagie?
Bestehende GI-Resorptionsstörungen (z. B. persistierender Durchfall, Ileus)?
Begleiterkrankungen (u. a. Nieren- u./od. Leberfunktionsstörung)?
Depressive Episode (akut bzw. vorbekannt)?
Neurologie (Paresen, Hyp-, Par-, Dysästhesie, Blasen-, Mastdarmfunktionsstörung, Epilepsie, etc.)?
Medikamentöse Unverträglichkeit?
Bisherige Schmerzmedikation und Koanalgetika?
Patient ist opioidnaiv?
Wann letzte analgetische Dosisänderung?
Bisherige nichtmedikamentöse Behandlungsansätze?
Ist eine chronische Schmerzerkrankung bekannt?

Schmerzerfassung

Schmerz ist eine subjektive Empfindung, daher ist die Schmerzanamnese für eine adäquate Schmerztherapie essenziell. Sofern es dem Betroffenen möglich ist zu antworten, sollten folgenden Aspekte des Schmerzes abgefragt werden:

- a) Lokalisation
Gefragt werden sollte nach dem Ort des Schmerzes, wobei von dem Patienten durchaus mehrere Orte gleichzeitig angegeben werden können. In diesem Fall ist zu klären, ob ein Hauptschmerz existiert und andere Nebenschmerzen beschrieben werden. Sinnvoll wäre es, die Lokalisation der Schmerzbereiche (mit/ohne Ausstrahlung) in einer Körperzeichnung zu dokumentieren.
- b) Zeit
Hier sollte nach dem erstmaligen Auftreten von Schmerzen, nach der Schmerzdauer (permanent vs. intermittierend [Sekunden, Minuten, Stunden?]) sowie nach Schmerzphasen am Tag oder in der Nacht gefragt werden. Auch sollten Schmerzexazerbationen abgefragt werden.
- c) Qualität
Die Schmerzqualität sollte zudem erfasst werden. In diesem Kontext ist es erfahrungsgemäß hilfreich, nach bekannten Schmerzqualitäten wie z. B. dumpf, drückend, schneidend direkt zu fragen. Auch sollte nach dem Vorliegen von Brennschmerzen oder der Existenz

von einschließenden, elektrisierenden Schmerzen gefragt werden, da dies auf neuropathische Schmerzen hindeutet und die Anwendung spezifischer (Ko-)Analgetika (z. B. die Verordnung eines Antidepressivums oder die Gabe eines Antikonvulsivums) triggern kann.

d) Intensität

Die Schmerzintensität wird häufig mit der elfstufigen numerischen Rating-Skala (NRS; 0–10/10) erfasst. Hier sollte der Patient kurz daran erinnert werden, dass die Zahl 0 „kein Schmerz“ und die Zahl 10 den „schlimmsten vorstellbaren Schmerz“ bedeutet. Die Schmerzintensität kann weiter differenziert werden in: aktuelle Schmerzstärke sowie Schmerzintensität (maximal vs. minimal) unter Ruhe- und Belastungsbedingungen (z. B. beim Aufstehen/Laufen).
Stehen angegebene Schmerzintensität (z. B. 9/10 NRS) und Körperhaltung sowie Gestik und Mimik in deutlichem Widerspruch, kann dies darauf hindeuten, dass der Patient entweder die Frage nach der Schmerzintensität nicht verstanden hat oder der Schmerz nicht nur organisch, sondern ganz wesentlich auch durch psychische, soziale und spirituelle Faktoren mitbestimmt wird. In diesem Kontext sei nochmals auf das „Total-Pain-Konzept“ verwiesen. Es existieren weitere Schmerzerfassungsinstrumente, z. B. die visuelle Analogskala (VAS; Einteilung der

Schmerzintensität mittels Schablone), verbale Rating-Skala (VRS; kein, mäßiger, mittelstarker, starker, stärkster vorstellbarer Schmerz), Faces Pain Scale-Revised (FPS-R; sechsstufig). Bei Patienten mit kognitiven Einschränkungen ist eine Selbsterfassung der Schmerzen oft nicht ausreichend möglich. In diesem Fall sollte eine Fremderfassung der Schmerzintensität erfolgen, entweder durch die Zu- bzw. Angehörigen oder durch das medizinische Personal. Hierbei kommt der Beobachtung von Mimik und Verhalten eine besondere Bedeutung zu. Weitere indirekte Hinweise auf das Vorhandensein von Schmerzen können Unruhe, Lautäußerungen, vegetative Reaktionen wie z. B. Schwitzen, Tachykardie und Blutdruckentgleisungen sein. Erwähnt werden sollte die Skala „Beurteilung von Schmerz bei Demenz“ (BESD), die aus fünf Kategorien (Atmung, negative Lautäußerungen, Gesichtsausdruck, Körpersprache, Trost) besteht und speziell zur Schmerzerfassung bei demenzerkrankten Personen entwickelt wurde.

Neben der aktuellen Erhebung der Schmerzintensität sollte auch der Verlauf beobachtet werden, um z. B. Veränderungen nach einer analgetischen Behandlung nachzuverfolgen. Vielleicht noch wichtiger als die Schmerzintensität ist die Erfassung der schmerzbedingten Beeinträchtigungen, beispielsweise von Mobilität, Schlaf, Nahrungsaufnahme. Vielen Patienten fällt die Beantwortung solcher Fragen leichter als die Beurteilung von Intensitätsskalen.

- e) Erhebung der Schmerzmedikation
Mit der Abfrage der aktuellen und bisherigen Schmerzmedikation sollte sich der Arzt einen Überblick zur analgetischen Medikation verschaffen (welches Analgetikum, aktuelle Dosis, wann letzte Dosiserhöhung, Einnahmedauer, Wirkeffekt?). In diesem Zusammenhang empfiehlt es sich, Patienten in „opioidnaiv“ vs. „mit Opioidgebrauch \geq 4 Wochen“ grob einzuteilen. Auch sollten medikamentöse Nebenwirkungen abgefragt werden.

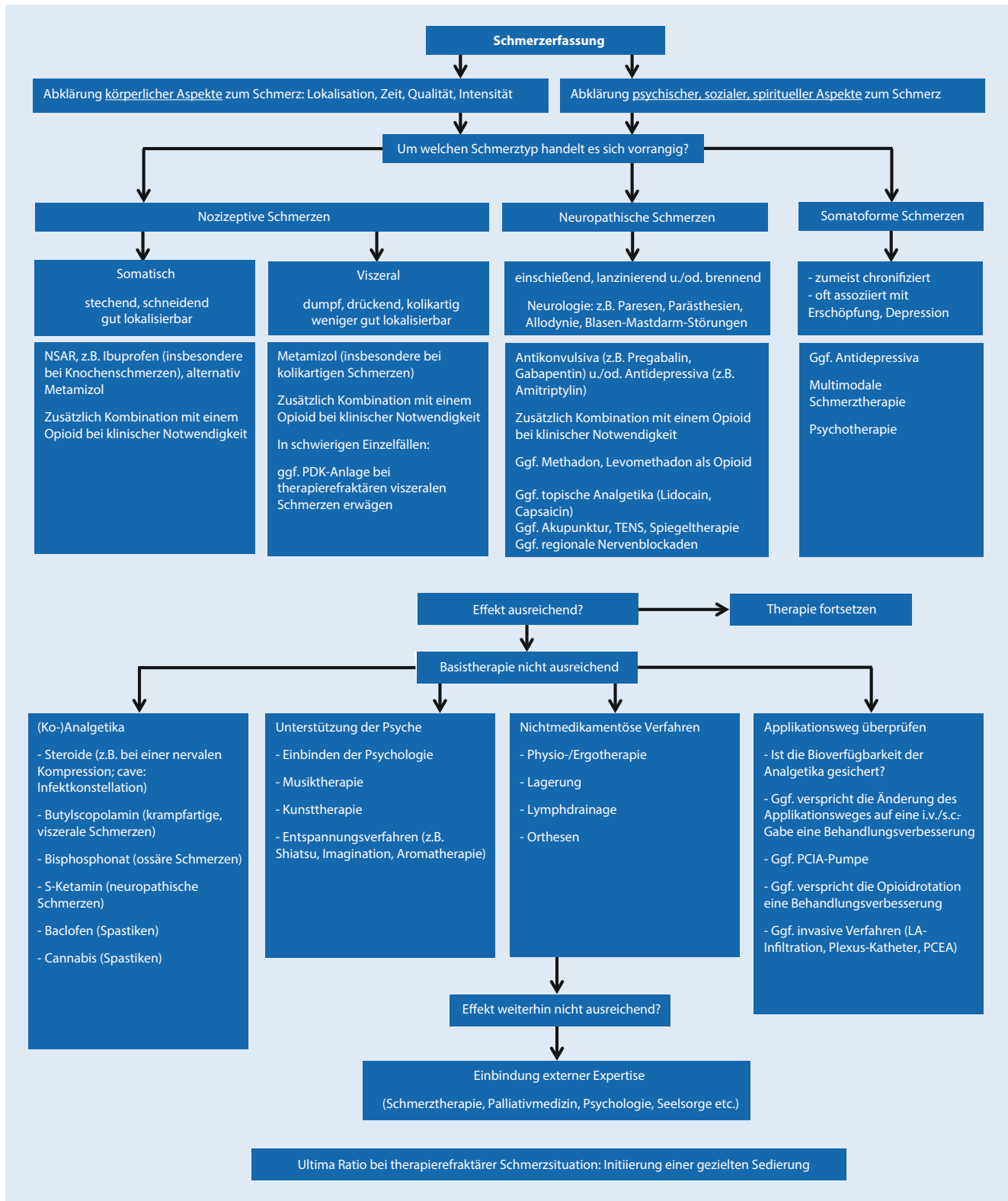


Abb. 1 ▲ Flussdiagramm – Schmerztherapie

Tab. 2 Nichtopioidanalgetika			
Wirkstoff	Dosierung – Erwachsene	Nebenwirkungen	Besonderheiten
Paracetamol	3–4 × 500–1000 mg [Max. Tagesdosis: 4 g]	Leberschädigung	Cave: eingeschränkte Leberfunktion
Metamizol	3–4 × 500–1000 mg [Max. Tagesdosis: 4 g]	Agranulozytose Hypotoner Schock bei schneller i.v.-Gabe Schwitzen Möglicherweise Verschlechterung einer eingeschränkten Nierenfunktion	Gute spasmolytische Wirkung Cave: Patienten mit Leukopenie Oft sind Halsschmerzen, Angina erste klinische Zeichen, die auf eine Agranulozytose hindeuten
Ibuprofen	3 × 400–600 mg [Max. Tagesdosis: 2400 mg]	Blutung, Ulzera, Perforation im GI-Trakt Nierenschädigung „Analgetikaasthma“ Erhöhtes Risiko für Herzinfarkt und ischämischen Schlaganfall Hinweis: Bei einer bestehenden Kombinationstherapie aus Diuretikum plus RAS-Blocker sollte die Anwendung von NSAID aufgrund eines erhöhten Risikos für ein akutes Nierenversagen vermieden werden	Gute Wirkung bei ossären Schmerzen Kontraindikation: Patienten mit manifester Blutung im GI-Trakt, mit Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min) Cave: Patienten mit peptischen Ulzera, eingeschränkter Nierenfunktion, koronarer Herzkrankung, TIA, ischämischem Schlaganfall
Diclofenac	2 × 50–75 mg [Max. Tagesdosis: 150 mg]		
Naproxen	2–3 × 250–500 mg [Max. Tagesdosis: 1250 mg]		
Celecoxib	2 × 100 mg [Max. Tagesdosis: 200 mg]		
Etoricoxib	1 × 60–90 (120) mg [Max. Tagesdosis: 90(–120) mg]		
Parecoxib (i.v.-Applikation)	(1–)2 × 40 mg [Max. Tagesdosis: 80 mg]		

■ **Abb. 1** skizziert in groben Umrissen den Ablauf einer Schmerztherapie bei Palliativpatienten.

Vervollständigung der Schmerzanamnese

In Zusammenschau des körperlichen Untersuchungsbefunds, der Schmerzanamnese und bisheriger diagnostischer Befunde sollte der Schmerztyp (somatischer, viszeraler, neuropathischer Schmerztyp bzw. „mixed pain“) bestmöglich bestimmt werden. Hierbei sollte überdacht werden, ob noch weitere Diagnostik (z. B. Labor, Sonographie, Röntgen, CT, MRT) zum besseren Schmerzverständnis durchgeführt werden sollte.

Diagnostische Maßnahmen sollten nur dann veranlasst werden, wenn dadurch therapeutische Konsequenzen zu erwarten sind und der Patient (ggf. bei eingeschränkter Kognition u./od. Vigilanz der Vorsorgebevollmächtigte) diesem Diagnostikvorschlag zustimmt.

Für die Erarbeitung eines adäquaten Schmerzregimes sollten weitere Informationen erfasst werden (■ **Tab. 1**). Hierzu zählt die Erfassung des aktuellen körperlichen Allgemeinzustands (ECOG-Status, Karnofsky-Index) mit besonderer

Berücksichtigung der Bewusstseinslage (wach, somnolent/soporös, komatös) und der Orientierung (vollorientiert, teilorientiert, nicht orientiert) sowie der Frage nach aktuellen Schluckbeschwerden u./od. massiver Diarrhö, da dies für die Wahl der Applikationsart von Analgetika von praktischer Bedeutung ist. Um Kontraindikationen spezieller Analgetika (z. B. NSAID) zu berücksichtigen, sollten bestimmte Vorerkrankungen erfasst werden (Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankung, ischämischer Schlaganfall, chronische Niereninsuffizienz, Dialyse, Ulcus ventriculi, Ulcus duodeni). Auch sollte bei der Auswahl und der Dosis eines Analgetikums das Vorhandensein bereits bestehender Symptome (z. B. Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Schwitzen, etc.) mitbedacht werden. Zudem sollte obligat nach einer medikamentösen Unverträglichkeit gefragt werden. Außerdem sollte die Existenz eines chronischen Schmerzsyndroms eruiert und nach vorbekannten depressiven Episoden gefragt werden. Ferner sollte die Tumorsituation dem behandelnden Arzt möglichst aktuell präsent sein (stabile Krankheitsphase vs. Tumorprogress).

Idealerweise wird eine laborchemische Blutuntersuchung durchgeführt, sodass

u. a. eine akute Infektsituation und eine höhergradige Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min) abgeklärt werden können.

Überarbeitetes WHO-Stufenschema

Über Jahrzehnte war das dreigliedrige WHO-Stufenschema (Stufe I > Nichtopioid, Stufe II > schwaches Opioid, Stufe III > starkes Opioid; vereinfachte Darstellung) der Standard in der Tumorschmerztherapie. Das änderte sich 2019 mit den neuen WHO-Empfehlungen zur Tumorschmerztherapie [10]. Dort heißt es nun, „zur Behandlung von Tumorschmerzen sollten alle Opioide in Betracht gezogen werden, mit denen eine nachhaltige, effektive und sichere Schmerzlinderung erreicht werden kann“. Die Schmerztherapie kann danach auch initial mit niedrig dosierten „starken“ Opioiden begonnen werden.

Nichtopioidanalgetika

Unter der Bezeichnung Nichtopioidanalgetika (NOPA) werden Schmerzmittel zusammengefasst, deren schmerzlindernde Wirkung nicht auf der Blockade von Opioidrezeptoren basiert. Daher wirken diese Analgetika nicht atemdepressiv.

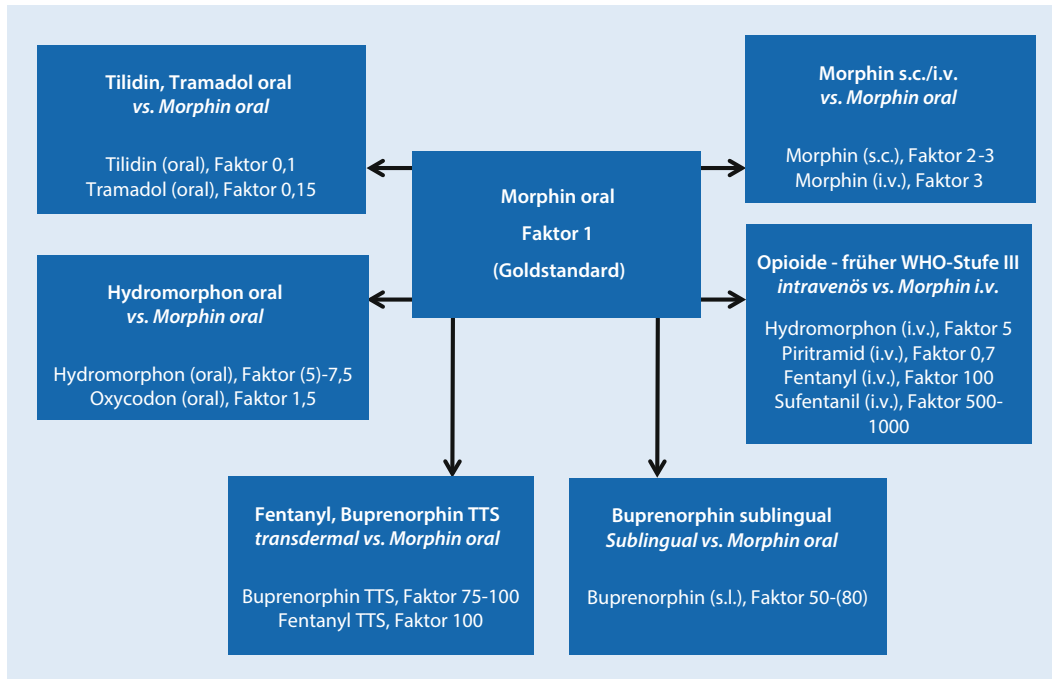


Abb. 2 ◀ Opiode – Umrechnungsfaktoren

Sogenannte antiphlogistische Nicht-opioidanalgetika wirken vorrangig über eine Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase (COX) und somit über eine periphere Prostaglandinsynthesehemmung analgetisch, antipyretisch und entzündungshemmend, jedoch sind auch zentrale Mechanismen bekannt. Sie werden zumeist bei leichten bis mittleren Schmerzen eingesetzt, können jedoch zudem die Wirkung von Opioiden ergänzen und dadurch zu einer Opioiddosisreduktion beitragen (▣ Tab. 2).

Paracetamol wirkt nur sehr schwach schmerzlindernd, jedoch gut fiebersenkend. Es wird in der Tumorschmerztherapie eher selten und dann bei Unverträglichkeit gegenüber anderen Nichtopioidanalgetika als Alternative eingesetzt. Die Gabe sollte nur fortgesetzt werden, wenn ein klarer Effekt erkennbar ist. Der Wirkstoff ist gut verträglich, kann jedoch bei Überdosierung zu einer akuten Leberschädigung führen. Darüber hinaus existieren Hinweise, die auf eine Wirkungsabschwächung einer onkologischen Immuntherapie mit Checkpointinhibitoren durch Paracetamol hindeuten [1].

Metamizol ist in Deutschland ein häufig verwendetes Medikament in der Palliativmedizin. Es wirkt gerade bei viszerale Schmerzen besonders effektiv, spasmolytisch und fiebersenkend. Daher wird es gerade bei kolikartigen Schmerzen einge-

setzt, wirkt aber auch sehr gut bei anderen Schmerzformen. Metamizol kann in sehr seltenen Fällen dosisunabhängig eine Agranulozytose hervorrufen, die bei septischem Krankheitsverlauf auch tödlich enden kann. Zusätzlich zum Absetzen des Medikaments kann als kausales Therapeutikum bei klinischer Notwendigkeit G-CSF (granulozytenkoloniestimulierende Faktor) eingesetzt werden.

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID) wirken durch eine Entzündungshemmung schmerzlindernd. Daher besitzen sie ihre primäre Indikation bei Schmerzen, die von Knochen, Gelenken oder entzündeten Muskeln bzw. Weichteilen ausgehen. Die Nebenwirkungen der NSAID lassen sich im Wesentlichen aus ihren Wirkmechanismen ableiten und sind dosisabhängig. Hierdurch können Magen-Darm-Blutungen sowie eine akute Niereninsuffizienz ausgelöst werden. Auch ist das Risiko für einen Herzinfarkt sowie einen ischämischen Schlaganfall erhöht. Besonders bei Patienten, die noch längere Zeit ein Nichtopioid benötigen und entsprechende Vorerkrankungen (auch Alter) haben und Komedikationen (nephrotoxische Chemotherapie) erhalten, sollten sie mit größter Vorsicht eingesetzt werden.

Opioidanalgetika

Die Bezeichnung „Opioid“ ist ein Sammelbegriff für eine chemisch heterogene Gruppe natürlicher und synthetischer sowie semisynthetischer Substanzen, die morphinartige Eigenschaften aufweisen und an endogenen Opioidrezeptoren wirksam sind (▣ Tab. 3). Es handelt sich um hochpotente Wirkstoffe.

Die Anwendung von Opioiden braucht klinische Erfahrung. Bei unsachgemäßer Dosierung ist eine Beeinträchtigung der Atmung möglich. Alle Opiode bergen ein Missbrauchspotenzial. Eine Suchtentwicklung oder eine lebensbedrohliche Atemdepression ist bei Palliativpatienten mit Schmerzen, die regelmäßig ein Opioid für eine adäquate Schmerzbehandlung benötigen, aber in der klinischen Praxis selten. Eine sehr häufige und belastende Nebenwirkung dagegen ist eine Obstipation, die die regelmäßige Gabe von Stuhlregulanzien (z.B. Macrogol in Kombination mit oraler Flüssigkeitsaufnahme) notwendig macht und ggf. durch die Gabe eines Laxans und weitere Abführmaßnahmen ergänzt werden muss.

Morphin ist der Prototyp des Opioidanalgetikums und auch heute noch die erste Wahl, jedoch eher aus Gewohnheits-, Verfügbarkeits- und Kostengründen und nicht aufgrund einer nachgewiesenen

Tab. 3 Opioide			
Wirkstoff	Dosierung – Erwachsene	Nebenwirkungen	Besonderheiten
Tilidin	2 × 50/4 mg retard (Tilidin/Naloxon) [Max. Tagesdosis: 600/48 mg] Umstellung auf ein starkes Opioid WHO-Stufe III bei TD > 400/32 mg sinnvoll	Übelkeit/Erbrechen (zu Beginn, „erste Woche“) Obstipation Müdigkeit, Konzentrationsstörung Schwindel Miosis Juckreiz Miktionsstörungen Euphorie/Dysphorie Toleranzentwicklung Abhängigkeit Verwirrtheit Muskelzuckungen Atemdepression	Retardierte Form kombiniert mit Naloxon (nicht BtM-pflichtig) Tilidintropfen (BtM-pflichtig) Bei Patienten mit höhergradiger Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min) anwendbar Cave: eingeschränkte Leberfunktion
Tramadol	2 × 50 mg retard [Max. Tagesdosis: 400 mg]		Tramadoltropfen und retardierte Form (nicht BtM-pflichtig) Senkt die Krampfschwelle Cave: Patienten mit Einnahme von SSRI (Antidepressiva), Epilepsie
Tapentadol	2 × 50 mg retard [Max. Tagesdosis: 500 mg]		Wirkung als Agonist am μ -Opioidrezeptor sowie präsynaptisch als Noradrenalin-reuptake-Hemmer (BtM-pflichtig)
Morphin	Beginn, i. d. R. 2 × 10 mg retard oral [Max. Tagesdosis: keine] WHO-Stufe III bei Tagesdosis > 30 mg oral		Hauptmetaboliten: Morphin-3-Glucuronid, Morphin-6-Glucuronid (aktiver Metabolit) Cave: Kumulationsgefahr bei Niereninsuffizienz (BtM-pflichtig)
Hydromorphon	Beginn, i. d. R. 2 × 2 mg retard oral [Max. Tagesdosis: keine] WHO-Stufe III bei Tagesdosis > 4 mg oral	Hinweis: Erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Serotoninsyndroms (Tramadol, Tapentadol, Fentanyl, Methadon), insbesondere in der Kombination mit SSRI (Antidepressiva)	Hauptmetabolit: Hydromorphon-3-Glucuronid (nichtaktiver Metabolit) Geringe Plasmaproteinbindung (7 %) > daher geringes Risiko für Arzneimittelinteraktionen Geringe Kumulationsgefahr bei Niereninsuffizienz (BtM-pflichtig)
Oxycodon	Beginn, i. d. R. 2 × 5 mg retard oral [Max. Tagesdosis: keine] WHO-Stufe III bei Tagesdosis > 20 mg oral		Rascher Wirkungseintritt als bei anderen starken Opioiden In Kombination mit Naloxon auf dem Markt (etwas geringeres Obstipationsrisiko) Eine Tagesdosis von Naloxon oral > 40 mg wird nicht empfohlen (ggf. Systemeffekt) Cave: Patienten mit Leberfunktionsstörung (BtM-pflichtig)
Piritramid	i. d. R. 3,75(-7,5) mg als i.v.-Kurzinfusion [Max. Tagesdosis: keine]		Häufig als starkes Opioid WHO III im Krankenhaus eingesetzt Eher geringe Kumulationsgefahr bei Niereninsuffizienz Chemisch inkompatibel bei gleichzeitiger Gabe von Piritramid und Metamizol in einer Perfusionsspritze (BtM-pflichtig)
Levomethadon	20 Tropfen = 1 ml = 5 mg Injektionslösung(en): a) 2,5 mg/ml, b) 5 mg/ml [Max. Tagesdosis: keine]		Linksdrehendes Enantiomer von Methadon ist doppelt so stark wirksam wie Methadon (L/R-Gemisch) Doppelt so stark wirksam wie Methadon Hemmender Effekt am NMDA-Rezeptor Wirksam auch bei neuropathischen Schmerzen Individuelle HWZ (bis zu 55 h) Steuerbarkeit schwer einschätzbar Im Falle einer Anurie erfolgt die Elimination über den Fäzes (BtM-pflichtig)
Buprenorphin (transdermal)	Dosis: 5(-20) μ g/h Wechselhäufigkeit: 7 Tage Dosis: 35-70 μ g/h Wechselhäufigkeit: 4 Tage		Partieller μ -Agonist, κ -Antagonist (10 % intrinsische Affinität), δ -Antagonist (keine intrinsische Affinität) Hohe Rezeptoraffinität (schwer antagonisierbar) Ceiling-Effekt bei hohen Dosen (ab 3-5 mg) Geringeres Risiko einer Atemdepression Enterohepatischer Kreislauf, Ausscheidung zu 70-80 % enteral Gut anwendbar bei Patienten mit Niereninsuffizienz (insbes. bei Dialysepatienten) Buprenorphin TTS 5 μ g/h = Opioidniedrigdosisbereich, gut anwendbar insbes. bei geriatrischen Patienten (BtM-pflichtig)
Buprenorphin (sublingual)	Beginn, i. d. R. 3 × 0,2 mg [Max. Tagesdosis: keine]		

Tab. 3 (Fortsetzung)		Besonderheiten
Wirkstoff	Dosierung – Erwachsene	Nebenwirkungen
Fentanyl (trans-dermal)	Dosis: 12–150 µg/h Wechselfrequenz: 3 Tage Eine Fentanyl-TTS-Dosierung > 150 µg/h ist i. d. R. nicht sinnvoll (ggf. Umstieg auf PCIA-Pumpe mit anderem Opioid WHO-Stufe III)	Günstig bei Patienten mit Dysphagie, gastrointestinales Resorptionsstörungen Cave: Patienten mit starkem Schwitzen, Kachexie (BtM-pflichtig)
Fentanyl (s. l., bukkal, nasal)	Dosis: 50(–800) µg	Als schnell wirksames Medikament bei Durchbruchschmerzen Hohes Suchtpotenzial 1/10- bis 1/6-Regel greift nicht gut (> vorsichtiges individuelles Titrieren der adäquaten analgetischen Bedarfsdosis) (BtM-pflichtig)

klinischen Überlegenheit. Häufig werden in der Behandlung von Tumorschmerzen auch andere Opiode (z. B. Hydromorphon) angewendet, welche teilweise Morphin als Opioid der ersten Wahl bereits verdrängt haben. Es gibt jedoch keine wissenschaftliche Evidenz für die Überlegenheit eines Opioids in der palliativen Schmerztherapie.

Die meisten Opioidanalgetika unterliegen betäubungsmittelrechtlichen Vorschriften. Eine adäquate Opioidtherapie setzt die Kenntnis dieser Verordnungen voraus.

Es existieren Umrechnungstabellen, um die einzelnen Opiode in ihrer Dosis und Wirkstärke vergleichen zu können. Traditionell gilt hierbei Morphin – als ältestes verfügbares Opioid – als Referenzsubstanz. Die Äquivalenzdosen weisen häufig eine größere Spannweite auf, welche in der Praxis je nach Morbidität des Patienten mitberücksichtigt werden muss (Abb. 2, Tab. 4).

Praxisempfehlungen

- a) Opioidwechsel:
Bei einem geplanten Opioidwechsel („Opioidrotation“) sollte zu Beginn die Gesamttagesdosis des bisher verordneten Opioids ermittelt werden. Hierbei ist die analgetische Bedarfsmedikation miteinzurechnen. In einem zweiten Schritt erfolgt dann die Bestimmung der Morphinäquivalenz gemäß Tabelle. Die so bestimmte Dosis wird auf das neue Opioid umgerechnet. Grundsätzlich sollte bei jeder Rotation das neu verordnete Opioid etwas niedriger als die äquivalent berechnete Dosis angesetzt werden (Empfehlung: Dosisreduktion um bis zu 30%). Ggf. empfiehlt sich eine Überwachung (Bestimmung der Atemfrequenz, Messung der Sauerstoffsättigung, Beobachtung der Vigilanz).
- b) Levomethadon:
Levomethadon ist eine sehr lipophile Substanz und reichert sich stark im peripheren Gewebe an. Durch die unterschiedliche individuelle Eliminationszeit ergeben sich für den Zeitpunkt des Steady State im Verteilungsvolumen weit abweichende Werte. Die pharmakodynamische Besonderheit

ist, dass Levomethadon teilweise die Opioidresistenz umgeht, vermutlich NMDA-vermittelt. Diese Besonderheiten haben zu einer dosisabhängigen Umrechnungsempfehlung geführt [5, 8].

- Bis 30–90 mg Äquivalenzdosis Morphin oral pro Tag > Umrechnungsfaktor 4–6(–8), d. h. Tagesdosis Morphin oral geteilt durch 6 = Levomethadon oral in mg (Tagesdosis)
- Bis 91–300 mg Äquivalenzdosis Morphin oral pro Tag > Umrechnungsfaktor 8–10(–12), d. h. Tagesdosis Morphin oral geteilt durch 10 = Levomethadon oral in mg (Tagesdosis)
- 301–600 mg Äquivalenzdosis Morphin oral pro Tag > Umrechnungsfaktor 12–14(–16), d. h. Tagesdosis Morphin oral geteilt durch 14 = Levomethadon oral in mg (Tagesdosis)
- > 600 mg Äquivalenzdosis Morphin oral pro Tag > Umrechnungsfaktor 16–20(–24), d. h. Tagesdosis Morphin oral geteilt durch 20 = Levomethadon oral in mg (Tagesdosis)

Nachfolgend ist das Schema von Nauck et al. [6] aufgeführt, welches einen dosisunabhängigen Vorschlag zur medikamentösen Umstellung auf Levomethadon beinhaltet.

Tag 1:

- Absetzen des starken Opioids (z. B. Morphin)
- Beginn mit Levomethadon 2,5–5 mg oral – 4-stündliche Gabe, unabhängig von der Dosierung des starken Opioids (z. B. Morphin) vor dem Opioidwechsel
- Bedarfsmedikation analog der Einzeldosis max. alle 1 h

Tag 2 bis 3:

- Bei unzureichender Schmerzreduktion: Dosissteigerung bis zu 30% – 4-stündliche Gabe
- Bedarfsmedikation max. alle 1 h – bis eine suffiziente Schmerzlinderung erreicht ist oder Nebenwirkungen auftreten

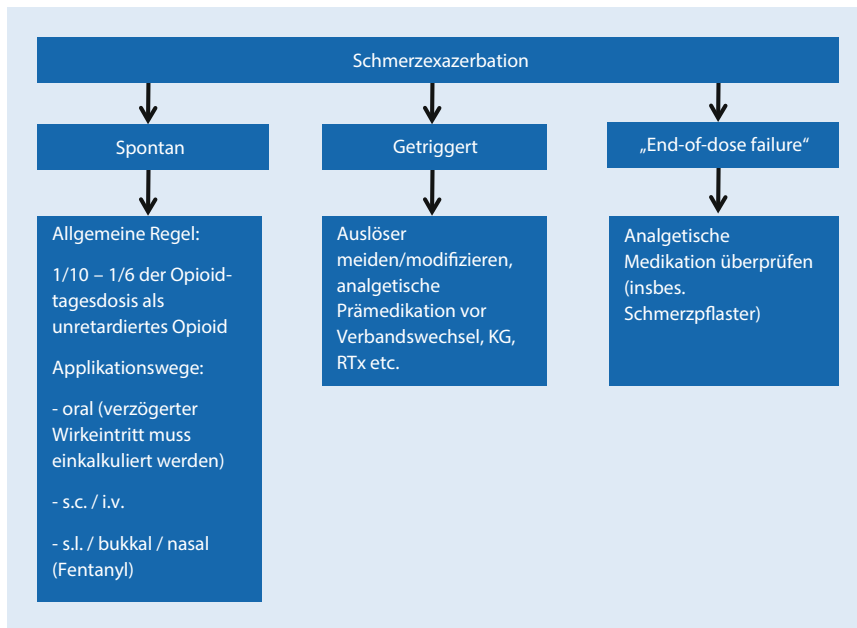


Abb. 3 ▲ Analgetische Bedarfsmedikation

Tag 4:

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

≥ Tag 4:

- Bei nicht ausreichender Schmerzlinderung: Dosissteigerung von Levomethadon bis zu 30% der Tagesdosis
- Bedarfsmedikation analog der Einzeldosis max. alle 3 h – bis eine ausreichende Schmerzlinderung erreicht ist oder Nebenwirkungen auftreten

Koanalgetika

Bei Koanalgetika handelt es sich um Wirkstoffe, die nicht primär für die Schmerztherapie vorgesehen sind, die aber direkte oder indirekte schmerzlindernde Eigenschaften aufweisen oder die Effekte der klassischen Schmerzmedikamente (Nichtopioid, Opioid) verstärken (Tab. 5). Insbesondere bei neuropathischen Schmerzen besitzen trizyklische Antidepressiva (z. B. Amitriptylin) und Antikonvulsiva (z. B. Pregabalin, Gabapentin) ihren therapeutischen Stellenwert.

Antidepressiva wirken analgetisch, indem sie die präsynaptische Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin hemmen und so die deszendierenden,

schmerzhemmenden Bahnen verstärken. Sie können auch eine Hemmung von Ionenkanälen hervorrufen und haben dadurch einen Stellenwert in der Therapie neuropathischer Schmerzen.

Amitriptylin sollte vorsichtig eindosiert werden. Es empfiehlt sich eine Initialdosis von 10 mg (bei geriatrischen Patienten ggf. < 10 mg [Amitriptylintropfen]) für einige Tage und dann eine weitere Dositration mit einer Zieldosis von 25 (bis 75) mg. Als Nebenwirkungen können Gewichtszunahme, Müdigkeit, Schwindel, trockener Mund, Harnretention, orthostatische Hypotonie, Schwitzen und Sexualfunktionsstörungen auftreten. Eine analgetische Wirkung tritt in der Regel erst nach 1–2 Wochen ein; dies ist insbesondere bei Patienten mit begrenzter Lebenserwartung zu beachten.

Auch andere Antidepressiva (z. B. Duloxetine, Mirtazapin) werden in der Therapie chronischer Schmerzen zur Schmerzmodulation eingesetzt. Der Nutzen ihrer Anwendung ist darin begründet, dass sich nach einigen Wochen Behandlungszeit ein sog. schmerzdistanzierender Effekt einstellen kann. Zudem lassen sich hierdurch schmerzassoziierte Beschwerden wie Schlafstörungen, Antriebslosigkeit, innere Unruhe und Verstimmungszustände medikamentös lindern.

Antikonvulsiva (z. B. Pregabalin, Gabapentin) wirken über die Blockade spannungsabhängiger Kalziumkanäle im peripheren und zentralen Nervensystem. Hierdurch wird die Weiterleitung peripher entstandener Schmerzimpulse an das ZNS vermindert. Gerade bei attackenförmigen, einschließenden, elektrisierenden Nervenschmerzen macht der Einsatz dieser Wirkstoffe Sinn. Die Aufdosierung sollte schrittweise und vorsichtig erfolgen – Anfangsdosierung Gabapentin: (2–)3 × 100 mg; Pregabalin: (1–)2 × 25 mg. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min) muss die Dosis reduziert/angepasst werden. Pregabalin besitzt auch anxiolytische Eigenschaften, was von zusätzlichem therapeutischem Nutzen sein kann. Die Nebenwirkungen von Pregabalin und Gabapentin umfassen Müdigkeit, Übelkeit, Schwindel, Ataxie und Ödeme.

Der vorübergehende Einsatz von *Glukokortikoiden* (z. B. Dexamethason) eignet sich vor allem bei Schmerzen infolge eines peritumorösen Ödems, z. B. Kompression von Nervenstrukturen. Es sollte jedoch abgeklärt werden, ob nicht eine Infektsituation vorliegt, die durch die immunsuppressive Wirkung von Glukokortikoiden aggraviert werden kann. Es muss mit Blutzuckerschwankungen gerechnet werden. Bei Langzeitanwendung sind Gewichtszunahme und Veränderungen der Körperproportionen („Cushing-Syndrom“) nicht selten. Bei längerfristiger (> 14 Tage) Applikation sollten Glukokortikoide zur Verhinderung einer Addison-Krise langsam ausgeschlichen werden.

Bisphosphonate (z. B. Pamidronat, Zoledronat, Ibandronat, Denosumab) sind bei schmerzhaften Knochenmetastasen eine medikamentöse Option. Die Substanzen stabilisieren den Knochen, indem sie die Osteoklastenaktivität hemmen. Der schmerzlindernde Effekt ist eher moderat, jedoch kann einem weiteren Abbau des Knochens entgegengewirkt werden. Im Zusammenhang mit der Anwendung von Bisphosphonaten ist die Entwicklung einer Kiefernekrose möglich. Um das Risiko zu minimieren, sollte der Zahnstatus des Patienten vorweg abgeklärt werden. Manche Patienten berichten auch über passagere grippeähnliche Symptome unter Bisphosphonatanwendung.

Tab. 4 Opiode – Äquivalenztabelle													
Tilidin mg p.o.	50	100	150	200	300	–	–	–	–	–	–	–	–
Tramadol mg p.o.	50	100	150	200	300	–	–	–	–	–	–	–	–
Tapentadol mg p.o.	–	25	–	50	75	150	225	300	400	500	500	–	–
Morphin mg p.o.	5	10	15	20	30	60	90	120	150	180	210	300	600
Morphin mg i.v.	2	3	5	7	10	20	30	40	50	60	70	100	200
Hydromorphon mg p.o.	–	–	2	–	4	8	12	16	20	24	28	40	80
Hydromorphon mg i.v.	0,5	–	1	1,5	2	4	6	8	10	12	14	20	40
Oxycodon mg p.o.	–	–	10	–	20	40	60	80	100	120	140	200	400
Levomethadon mg p.o.	1	–	3	Individuelle Titration									
Buprenorphin mg s.l.	–	0,2	–	0,4	–	0,8	1,2	1,6	2,0	2,4	3,2	4	–
Buprenorphin TTS µg/h td.*	–	5	10			35	52,2	70	87,5	105	140	–	–
Fentanyl TTS µg/h td.	–	–	–	–	12,5	25	37,5	50	62,5	75	82,5	125	–
Piritramid mg i.v.	3,75	–	7,5	–	15	30	45	60	75	90	105	150	300
Sufentanil µg i.v.	–	–	–	5	7,5	15	22,5	30	37,5	45	–	–	–

p.o. per os, s.c. subkutan, i.v. intravenös, s.l. sublingual, td transdermal, TTS transdermales therapeutisches System
*In der WHO-Empfehlung als äquivalent zu Fentanyl TTS aufgeführt

Der analgetische Effekt von *Cannabinoïden* (Delta-9-Tetrahydrocannabinol [THC], Cannabidiol [CBD]) ist vergleichsweise gering, jedoch bei spastischen Schmerzen durchaus vorhanden. Die Behandlung sollte keine Monotherapie sein, sondern immer einen additiven Baustein im Gesamtgefüge der Behandlung chronischer Schmerzen darstellen. Als Nebenwirkungen können Schwindel, Benommenheit, Tachykardie, Orthostase, aber auch Panikattacken und psychotische Symptome auftreten. Getrocknete Cannabisblüten und -extrakte sowie Arzneimittel mit Dronabinol und Nabilon werden auf einem Betäubungsmittelrezept verordnet. Vor der erstmaligen Verordnung eines Cannabispräparats muss der Patient die Genehmigung seiner Krankenkasse einholen. Cannabisverordnungen im Rahmen der spezialisierten ambulanten Palliativversorgung (SAPV) bedürfen grundsätzlich keiner Genehmigung [4].

Lidocainpflaster sind für die Behandlung der postherpetischen Neuralgie zugelassen. Eine Oberflächenanästhesie von ca. 5 mm Tiefe kann für die Dauer von 12 h erreicht werden. Das Pflaster sollte maximal 12 h verbleiben, danach wird eine 12-stündige pflasterfreie Phase empfohlen. *Capsaicin* kann in niedriger Konzentration (0,075 %) als Salbe mehrmals täglich angewendet werden und kann besonders bei peripheren neuropathischen Beschwerden wie Postzoster-, postoperativer oder posttraumatischer Neuralgie und

diabetischer Polyneuropathie lindern. Ein Pflaster mit hohem (8 %) Wirkstoffgehalt (z. B. Qutenza®) ist 14–30 cm groß und entspricht 179 mg Capsaicin. Maximal 4 Pflaster dürfen gleichzeitig verwendet werden. Das Pflaster bleibt für 60 min auf der Haut, am Fuß für 30 min, danach gründliche Reinigung mit Spezialgel und Wasser und Seife.

Schmerzexazerbationen

Schmerzspitzen – der Begriff „Durchbruchschmerzen“ sollte wegen seiner negativen Konnotation gegenüber Patienten nicht verwendet werden – sind akute und vorübergehende Schmerzen, die vor dem Hintergrund einer kontinuierlichen Schmerztherapie auftreten. Auch im palliativen Bereich muss bei einem Anstieg der Schmerzen zwischen einem neu aufgetretenen Schmerzgeschehen und einer Schmerzexazerbation differenziert werden, um zum Beispiel pathologische Frakturen, einen beginnenden Querschnitt oder eine tumorbedingte Darmobstruktion rechtzeitig erkennen und behandeln zu können. Oft können Schmerzexazerbationen auch Zeichen dafür sein, dass der Patient analgetisch nicht optimal eingestellt wurde. Treten mehr als drei Schmerzepisoden pro Tag auf, sollte die Dosis des bisherigen medikamentösen Basisregimes (z. B. retardiertes Opioid) angepasst werden. Davon zu unterscheiden ist ein sog. „end-of-dose failure“ –

darunter werden Schmerzexazerbationen verstanden, die regelhaft vor Einnahme der nächsten Dosis bzw. des nächsten Pflasterwechsels der Basismedikation auftreten. In diesem Fall sollte das Intervall der Basismedikation verkürzt oder ihre Dosis erhöht werden (■ Abb. 3).

Gefragt werden sollte, ob der Schmerz spontan auftritt oder durch spezielle Maßnahmen (z. B. durch pflegerische Lagerungsmaßnahmen, Verbandswechsel, Mobilisierung etc.) hervorgerufen wird (■ Abb. 3). Bei „getriggerten“ Schmerzen ist es ratsam, etwa 20–30 min vor der entsprechenden schmerzhaften Aktion eine analgetische Bedarfsmedikation zu verabreichen, um Schmerzen so möglichst nicht aufkommen zu lassen.

Schmerzmittel der ersten Wahl gegen Schmerzexazerbationen sind stark wirksame Opiode (früher WHO-Stufe III) mit schnellem Wirkungseintritt („rapid onset opioids“). Damit sind die nichtretardierten Opiode gemeint. Jedoch werden auch Nichtopioidanalgetika (z. B. Metamizol, Ibuprofen) als Bedarfsmedikation im Einzelfall verordnet.

Im Idealfall sollten gleiche Wirksubstanzen retardiert (Basistherapie) und mit schnellem Wirkeintritt sowie mit kurzer Wirkdauer und ausreichender Wirkung (Bedarfsmedikation) zur Verfügung gestellt werden. Üblicherweise gilt hier die 1/10- bis 1/6-Regel (Dosis der analgetischen Bedarfsmedikation = 1/10 bis 1/16 der Opioidretardtagesdosis).

Tab. 5 Koanalgetika			
Wirkstoff	Dosierung – Erwachsene [Höchstdosis]	Nebenwirkungen	Besonderheiten
Amitriptylin	10–25(–50) mg [Max. Tagesdosis: 50(–75) mg]	Sedierung, Mundtrockenheit Schwindel, orthostatische Dysregulation, Miktionsstörungen Schwitzen Sexualfunktionsstörung Erniedrigung der Krampfschwelle Gewichtszunahme	Auch in Tropfenform erhältlich (Feindosierung möglich)
Duloxetin	30–60 mg [Max. Tagesdosis: 120 mg]	Hypertonie Tachykardie Mydriasis Akathisie Psychomotorische Unruhe Erniedrigung der Krampfschwelle	Cave: potenzielles Risiko eines Serotoninsyndroms
Mirtazapin	(7,5–)15–30(–45) mg [Max. Tagesdosis: 45 mg]	Schläfrigkeit Sedierung Mundtrockenheit Verstärkter Appetit Schwindel Gewichtszunahme	Wird „off label“ auch bei Schlafstörungen eingesetzt Insbesondere in niedriger Dosierung (7,5 mg)
Gabapentin	3 × (100–)300–600(–900) mg [Max. Tagesdosis: 3600 mg]	Müdigkeit Übelkeit	Cave: Dosisreduktion bei eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min)
Pregabalin	3 × (25–)50–100(–200) mg [Max. Tagesdosis: 600 mg]	Schwindel Ataxie Ödeme	
S-Ketamin	Nasale Anwendung (analgetische Eigenrezeptur): Sprühstoß 2,8 mg bei Sprühvolumen von 0,14 ml (4,8 ml S-Ketamin 25 mg/ml plus 1,2 ml NaCl 0,9 % in einer Sprühflasche mit 6 ml Fassungsvermögen entspricht 120 mg S-Ketamin in 6 ml) Anwendung alle 4–6 h oder bei Bedarf Cave: Spravato (S-Ketamin-Nasenspray) ist nur zur Depressionsbehandlung zugelassen Intravenöse Anwendung: 0,05–0,1 mg/kgKG/h	Schwindel Übelkeit Dissoziationen Lebhafte Träume, inklusive Alpträume Tachykardie Blutdruckanstieg	Insbesondere bei lanzinierenden, neuralgiformen Schmerzen
Pamidronat, Ibandronat, Zoledronat, Denosumab	60–90 mg i.v. 2 mg i.v. 4 mg i.v. 120 mg s.c	Nierenversagen GI-Ulzera Fieber, Hypokalzämie, grippearartige Symptome, Kiefernekrose	Bei Knochenmetastasen
Prednisolon, Dexamethason	(10–)25–50(–100) mg 4–12(–24) mg	Hyperglykämie GI-Blutung Osteoporose Gewichtszunahme Cushing-Syndrom Delir	Bei peritumorösem Ödem mit Kompression von Nerven oder Hohlorganen sowie bei Leberkapselschmerz
Dronabinol	(2–)3 × 2,5–5(–7,5) mg	Schwindel, Benommenheit, Tachykardie Orthostase Panikattacken, psychotische Symptome	Bei Erstverordnung muss die Genehmigung der Krankenkasse eingeholt werden Cannabisverordnungen im Rahmen der spezialisierten ambulanten Palliativversorgung (SAPV) bedürfen grundsätzlich keiner Genehmigung BtM-Rezeptpflichtig
Lidocainpflaster 5 %	12 h kleben, 12 h weglassen Max. 3 Pflaster gleichzeitig	Evtl. hautreizend	Nicht auf Wunden/Schleimhäute
Capsaicin-pflaster 8 % (Qutenza®)	179 mg/280 cm ² , max. 4 Pflaster auf einmal Einwirkzeit: 60 min (Fuß: 30 min)	Augen- und schleimhautreizend Brennen Rötung Schmerzen an der Applikationsstelle	Lokale Vorbehandlung mit Lidocain Schmerzmittelgabe nach Bedarf Behandler trägt Nitrilhandschuhe Schutzbrille und Mundschutz

In den letzten Jahren wurden verschiedene Formulierungen mit Fentanyl (u. a. bukkal, sublingual, nasal), einem Opioid mit sehr schnellem Wirkeintritt, für die trans mukosale Behandlung von Schmerzexazerbationen auf den Markt gebracht. Bei diesem Wirkstoff trifft die 1/10- bis 1/6-Regel nicht zu. Gemäß Fachinformation sollte mit der niedrigsten Fentanyl dosis begonnen werden (z. B. 50–100 µg Einzeldosis) und diese individuell angepasst und ggf. schrittweise gesteigert werden. Einige Studien lassen auch ein Überspringen der niedrigsten Fentanyl dosis im Bereich eines höheren analgetischen Basisbedarfs zu.

Opioide bei Niereninsuffizienz

Eine Nierenfunktionsstörung kann die Elimination von bestimmten Opioiden und ihren Metaboliten reduzieren. Es kann zu Akkumulation und Toxizität kommen.

Als starkes Opioid der Wahl bei schwerer Funktionseinschränkung der Niere (GFR < 30 ml/min) gilt Buprenorphin. Die Pharmakokinetik des Wirkstoffs bleibt bei einer Niereninsuffizienz unverändert. Buprenorphin selbst wird nicht über die Niere ausgeschieden und über die Leber zu inaktiven Metaboliten (Norbuprenorphin) abgebaut. Es wird nicht im relevanten Umfang durch Hämodialyse eliminiert. Der Wirkstoff liegt als transdermales Schmerzpflaster in retardierter Form und als Sublingualtablette vor.

In der Praxis wird nicht selten Tilidin oder (in der Dosis reduziertes) Hydromorphon eingesetzt. Allgemein gelten die Opiode Tilidin, Hydromorphon und Fentanyl als relativ sichere Wirkstoffe bei Patienten mit Niereninsuffizienz, wobei eine potenzielle Akkumulation nicht auszuschließen ist und deshalb eine Dosisreduktion empfohlen wird. Auch gilt Methadon als empfohlenes Opioid bei eingeschränkter Nierenfunktion, wobei auch hier zu einer Dosisreduktion geraten wird. In einzelnen Fallberichten wurde Methadon bei dialysepflichtigen Patienten gut vertragen. Die Ausscheidung erfolgt sowohl renal als auch hepatisch. Eine kompensatorische Ausscheidungsfunktion bei der Organsysteme ist beschrieben. Leitlinien (z. B. S3, ESMO, NCCN) empfehlen, den Einsatz von Levomethadon auf die Gabe

durch hinreichend erfahrene ärztliche Kollegen zu beschränken.

Morphin wird in der Leber hauptsächlich zu Morphin-3-Glucuronid (55 %) und Morphin-6-Glucuronid (10 %) metabolisiert und über die Niere ausgeschieden. Im Rahmen einer Niereninsuffizienz spielt die Akkumulation des aktiven Metaboliten Morphin-6-Glucuronid eine wichtige Rolle. Da die Ausscheidungskapazität der Niere für Morphin-3- und Morphin-6-Glucuronid bei eingeschränkter Nierenfunktion schnell überschritten werden kann, können diese Substanzen mit dem Effekt zunehmender Sedierung und potenzieller Ateminsuffizienz im Körper kumulieren. Daher sollte Morphin bei Patienten mit höhergradiger Niereninsuffizienz möglichst vermieden werden.

Informationen zur korrekten und sicheren Arzneimittelanwendung bei Niereninsuffizienz liefert die Datenbank „DOSING“ der Abteilung Klinische Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie des Universitätsklinikums Heidelberg (<https://dosing.de/nierebck.php>; [3]).

Interventionelle Schmerztherapie

Interventionelle Schmerzverfahren können bei komplexen Schmerzsyndromen als Ultima Ratio zur Anwendung kommen, wenn konventionelle medikamentöse Schmerzregime an ihre Grenzen stoßen.

Eine lokale Blockade eines peripheren Nervs oder eines Nervenplexus macht Sinn, wenn sich die Schmerzursache auf das entsprechende nervale Versorgungsgebiet bezieht. Die Blockade wird i. d. R. unter sonographischer Steuerung mit einem Lokalanästhetikum durchgeführt. Gegebenenfalls kann die Blockade wiederholt oder ein dünner Schmerzkatheter eingebracht werden, der einige Tage liegen bleiben kann. Dieses Verfahren eignet sich jedoch nicht für eine längerfristige Anwendung über Wochen. Hier würde die Menge an appliziertem Lokalanästhetikum zunehmend Druck auf die umgebenden Gewebestrukturen aufbauen, auch würde das Infektionsrisiko deutlich zunehmen.

Die Anlage eines Periduralkatheters macht insbesondere bei therapierefraktären viszeralen Schmerzen Sinn. Klassisches Beispiel sind Schmerzen aufgrund eines

mechanischen Ileus. Eingesetzt wird Bupivacain oder Ropivacain, ggf. kombiniert mit Sufentanil. Die Liegedauer des Katheters sollte i. d. R. eine Woche nicht überschreiten, kann im palliativen Einzelfall jedoch über Wochen bis hin sogar zur Sterbesituation ausgedehnt werden. Hier ist eine gute Überwachung des Patienten notwendig, um Komplikationen wie ein epidurales Hämatom oder Infektionen möglichst zu vermeiden.

Gezielte Sedierung

Bei therapierefraktären, maximal belastenden Tumorschmerzen kann als letztmögliche Behandlungsmöglichkeit eine „gezielte Sedierung“ als Ultima Ratio in Erwägung gezogen werden. Da Schmerzen i. d. R. gut medikamentös zu behandeln sind und zu meist zufriedenstellend gelindert werden können, ist das Beschwerdebild „therapierefraktärer Schmerz“ relativ selten.

Die „gezielte Sedierung“ wird im palliativmedizinischen Kontext verstanden als der überwachte Einsatz von Medikamenten mit dem Ziel einer verminderten oder aufgehobenen Bewusstseinslage (Bewusstlosigkeit), um die Symptomlast in anderweitig therapierefraktären Situationen in einer für Patienten, Angehörige und Mitarbeiter ethisch akzeptablen Weise zu reduzieren. Die palliative Sedierung sollte erst dann eingesetzt werden, wenn alle anderen therapeutischen Maßnahmen versagt haben, und nur unter Zuzug spezialisierter palliativmedizinischer Expertise erfolgen (SAPV, Station, Konsildienst ...).

Eine „gezielte Sedierung“ kann nicht nur für Patienten, sondern auch für Familienangehörige und Mitarbeiter belastend sein. So spielt die Sorge eine Rolle, dass die Sedierung direkt oder indirekt das Eintreten des Todes beschleunigen könnte [7].

Korrespondenzadresse

PD Dr. Burkhard Dasch
Zentrale Einrichtung Palliativmedizin,
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude W30,
48149 Münster, Deutschland
Burkhard.Dasch@ukmuenster.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. B. Dasch, U. Wedding, M. Villalobos, J. Gärtner, B. Schlisio, U. Schuler, E. Pogatzki-Zahn und W. Meißner geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Bessede A, Marabelle A, Guégan JP, Danlos FX, Cousin S, Peyraud F, Chaput N, Spalato M, Roubaud G, Cabart M, Khettab M, Chaibi A, Rey C, Nafia I, Mahon FX, Soria JC, Italiano A (2022) Impact of acetaminophen on the efficacy of immunotherapy in cancer patients. *Ann Oncol* 33(9):909–915. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.05.010>
2. Clark D (1999) 'total pain', disciplinary power and the body in the work of Cicely Saunders, 1958–1967. *Soc Sci Med* 49(6):727–736. [https://doi.org/10.1016/s0277-9536\(99\)00098-2](https://doi.org/10.1016/s0277-9536(99)00098-2)
3. DOSING Informationen zur Arzneimittel-Anwendung und Sicherheit. Abteilung Klinische Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie des Universitätsklinikums Heidelberg. <https://dosing.de/nierebeck.php>. Zugegriffen: 25. Juli 2023
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) Pressemitteilung vom 16.03.2023. G-BA regelt Verordnung von medizinischem Cannabis bei schweren Erkrankungen: Keine zusätzlichen Anforderungen, die über die gesetzlich zwingenden und für den G-BA verbindlichen Verordnungsvoraussetzungen hinausgehen. <https://www.g-ba.de/presse/pressemitteilungen-meldungen/1098/>. Zugegriffen: 1. Juni 2023
5. Moksnes K, Dale O, Rosland JH, Paulsen O, Klepstad P, Kaasa S (2011) How to switch from morphine or oxycodone to methadone in cancer patients? A randomised clinical phase II trial. *Eur J Cancer* 47(16):2463–2470. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.06.047>
6. Nauck F, Ostgathe C, Klaschik E (2003) Methadon/Levomethadon – Ein altes Medikament mit neuen Möglichkeiten. *Palliativmedizin* 4(01):9–12. <https://doi.org/10.1055/s-2003-39801>
7. Ostgathe C, Klein C, Kurkowski S, Heckel M, Cavaroz JLT, Bausewein C, Schildmann E, Meesters S, Schildmann J, Kremling A, Jäger C, Ziegler K, Erlangen PPI, München PPI Handlungsempfehlung – Einsatz sedierender Medikamente in der Spezialisierten Palliativversorgung. <https://www.dgpalliativmedizin.de/dgp-aktuell/handlungsempfehlung-zum-einsatz-sedierender-medikamente-in-der-spezialisierten-palliativversorgung-erschienen.html>. Zugegriffen: 25. Juli 2023 (In Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP))
8. Ripamonti C, Groff L, Brunelli C, Polastri D, Stavrakis A, DeConno F (1998) Switching from morphine to oral methadone in treating cancer pain: what is the equianalgesic dose ratio? *J Clin Oncol* 16:3216–3221
9. Snijders RAH, Brom L, Theunissen M, van den Beuken-van Everdingen MHJ (2023) Update on prevalence of pain in patients with cancer 2022: a systematic literature review and meta-analysis. *Cancers (Basel)* 15(3):591. <https://doi.org/10.3390/cancers15030591>
10. World Health Organization (WHO) WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. <https://www.who.int/publications/item/9789241550390>. Zugegriffen: 25. Juli 2023

Weiterführende Literatur

11. Baron R, Koppert W, Strumpf M, Willweber-Strumpf A (Hrsg) (2019) *Praktische Schmerzmedizin: Interdisziplinäre Diagnostik – Multimodale Therapie*, 4. Aufl. Springer
12. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, Dale O, De Conno F, Fallon M, Hanna M, Haugen DF, Juhl G, King S, Klepstad P, Laugsand EA, Maltoni M, Mercadante S, Nabal M, Pigni A, Radbruch L, Reid C, Sjogren P, Stone PC, Tassinari D, Zeppetella G (2012) Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 13(2):e58–e68. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70040-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70040-2)
13. Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin e.V. (DGS) DGS-Praxisleitlinie Tumorschmerz V3.0. <https://dgs-praxisleitlinien.de/download/praxisleitlinie-tumorschmerz-v3/>. Zugegriffen: 25. Juli 2023
14. Deutsche Krebshilfe (DKH) *Krebsschmerzen*. <https://www.krebshilfe.de/informieren/ueber-krebs/krebsschmerzen/>. Zugegriffen: 25. Juli 2023
15. European Society for Medical Oncology (ESMO) *Tumorschmerz – Eine ESMO Patientenleitlinie*. <https://www.esmo.org/content/download/310712/6338480/1/DE-Tumorschmerz-Patientenleitlinie.pdf>. Zugegriffen: 25. Juli 2023
16. Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, Ripamonti CI (2018) Management of cancer pain in adult patients: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 29:166–191. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy152>
17. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutschen Krebshilfe (DKH) *Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung*. Version 2.2. AWMF-Registernummer: 128/001 OL. Langversion. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>. Zugegriffen: 25. Juli 2023 (Kapitel 9. Tumorschmerzen. Seite 158–193)
18. Mayer C, Bingel U, Diener HC (Hrsg) (2017) *Schmerzmedizin. Interdisziplinäre Diagnose- und Behandlungsstrategien*, 5. Aufl. Urban und Fischer, Elsevier
19. Meißner W, Wiese C (Hrsg) (2022) *Aktuelle Schmerzmedizin und Palliativmedizin*. ecomed Medizin
20. Paice JA, Bohlke K, Barton D, Craig DS, El-Jawahri A, Hershman DL, Kong LR, Kurita GP, LeBlanc TW, Mercadante S, Novick KLM, Sedhorn R, Seigel C, Stimmel J, Bruera E (2023) Use of Opioids for adults with pain from cancer or cancer treatment: a SCO guidelines. *J Clin Oncol* 41(4):914–930. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.02198>
21. Remi C, Bausewein C, Wilcock A, Howard P, Charlesworth S (Hrsg) (2022) *Arzneimitteltherapie in der Palliativmedizin*, 4. Aufl. Urban und Fischer