

## Übersicht

Aus der Abteilung B der Universitätsklinik für Anästhesie und Allgemeine Intensivmedizin, Wien

# Aktuelle Schmerztherapie onkologischer Patienten

Anna Spacek und H. G. Kress

**Schlüsselwörter:** Krebschmerz – Schmerztherapie – WHO-Stufenschema.

**Key-words:** Cancer pain – pain management – WHO guidelines.

**Zusammenfassung: Grundlagen:** Wenngleich Schmerz eines der häufigsten Symptome bei Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung ist, gibt es den „Krebsschmerz“ als solchen nicht. Schmerzen bei Krebspatienten können verschiedene Ursachen und pathogenetische Mechanismen zugrunde liegen und sowohl akuter als auch chronischer Natur sein.

**Methodik:** In einer Übersicht werden die aktuellen Schmerztherapiekonzepte bei onkologischen Patienten zusammengestellt.

**Ergebnisse:** Vor dem Beginn jeder Schmerzbehandlung muß eine genaue Schmerzanalyse erfolgen und eine Schmerzdiagnose gestellt werden, bevor ein Behandlungskonzept entwickelt werden kann. Wegen der besonderen Situation des Krebskranken sollte die Schmerztherapie nach Möglichkeit von psychosozialen Maßnahmen begleitet sein. Das multimodale und interdisziplinäre Therapiekonzept beinhaltet daher meist eine Kombination mehrerer Verfahren, sowohl palliative Maßnahmen am erkrankten Organ (Operation, Chemo-, Radio- und Hormontherapie) als auch die symptomatische Schmerzbekämpfung. Wichtig ist ein rechtzeitiger Behandlungsbeginn nach WHO-Stufenschema mit oraler Analgetikagabe. Gegebenenfalls können Opioide auch parenteral bzw. rückenmarksnah mittels Katheders (epidural, intrathekal oder intraventrikulär) appliziert werden. Wenn der Schmerz segmental begrenzt auftritt, sollten bereits frühzeitig entsprechende temporäre oder definitive (neurolytische) regionale Blockaden eingesetzt werden.

**Schlußfolgerungen:** Nur noch in äußerst seltenen Fällen müssen dekomprimierende und destruiierende neurochirurgische Eingriffe als letzter Ausweg zur Schmerztherapie durchgeführt werden. Nichtinvasive Verfahren wie TENS (transkutane elektrische Nervenstimulation), physikalische Therapie, Akupunktur und psychologische Verfahren können mit gutem Erfolg begleitend zur Symptomlinderung beitragen.

(Acta chir. Austriaca 1999;31:91-94)

## Current Pain Management in Cancer Patients

**Summary: Background:** Pain often occurs in cancer patients and its treatment has to be according to the general guidelines for pain relief. As so-called cancer pain maybe caused by various mechanisms and can have both acute and chronic components, a detailed pain assessment followed by an at least preliminary pain diagnosis is necessary prior to symptomatic treatment. Many options for the therapy of cancer pain exist, and in most cases a proper combination of invasive and non-invasive approaches has to be chosen.

**Methods:** The current concepts of pain management in cancer patients are reviewed.

Korrespondenzanschrift: Prof. Dr. H. G. Kress, Universitätsklinik für Anästhesie und Allgemeine Intensivmedizin (B), Währinger Gürtel 18-20, A-1090 Wien.

Fax: ++43/1/40400 – 6422

E-mail: hans-georg.kress@univie.ac.at

**Results:** Pain relief in cancer patients is commonly achieved by a multimodal, multidisciplinary concept, which includes palliative therapy of the malign process (surgery, radiation, etc.) and palliative symptomatic pain management. If the pain is well localized and restricted to certain peripheral parts of the body, spinal, peripheral or symphathic nerve blocking (temporary using local anesthetics) or permanent (using neurodestructive methods) may results in very good therapeutic effects. Analgesic pharmacotherapy should be carried out orally according to WHO guidelines for the treatment of cancer pain (so-called WHO analgesic ladder). In case of side effects, opioids may be alternatively applied via epidural or spinal catheters.

**Conclusions:** In any case additional options such as TENS, SCS, physiotherapy, acupuncture or psychological approaches may be beneficial. Only if all these options fail, also neurosurgical destructive procedures are to be considered a last resort.

## Einleitung

Schmerz ist ein häufiges und gefürchtetes Begleitsymptom zumindest bei fortgeschrittener Krebserkrankung. Häufigkeit und Intensität variieren in Abhängigkeit von Art und Stadium der malignen Erkrankung. Bei 30 bis 40% der Patienten sind Schmerzen bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vorhanden, in fortgeschrittenem Stadium erhöht sich die Häufigkeit auf 60 bis 100%. Bestimmte Malignome sind häufiger als andere mit Schmerzen vergesellschaftet (3, 10, 39).

„Krebsschmerz“ ist jedoch keine Diagnose. Schmerzen bei Krebspatienten können verschiedene Ursachen und pathogenetische Mechanismen zugrunde liegen und sie können sowohl akut als auch chronisch auftreten. Daher muß vor Beginn der Schmerzbehandlung eine genaue Schmerzanalyse durchgeführt und eine Schmerzdiagnose gestellt werden, bevor ein Behandlungskonzept entwickelt werden kann. Nach ausführlicher Anamnese und körperlicher Untersuchung, Durchsicht der bisher erhobenen Befunde, Klärung der Lokalisation, Intensität und Charakteristika der Schmerzen läßt sich meist entscheiden, ob die Schmerzen durch den Tumor selbst, durch die Tumortherapie bedingt, oder aber nicht mit dem Tumor assoziiert sind (8, 34, 39).

Durch direkte Gewebeschädigung bedingte, vom Tumor hervorgerufene Schmerzen stellen den Hauptanteil (60 bis 80%) therapiebedürftiger Schmerzen bei erwachsenen Krebspatienten dar (Knochen-/Weichteil-Infiltration, Kompression und Infiltration von Nerven-, Blut- und Lymphgefäßen, Tumornekrose mit konsekutiver Ulzeration und Perforation, Ausbildung von Hirnödem). Therapiebedingte Schmerzen (Polyneuropathie, Mukositis, aseptische Knochennekrosen nach Chemotherapie, Strahlendermatitis oder Fibrosierung von Nervengeflechten nach Chemotherapie, Vernarbungen, Nervenläsionen, Entzündung nach Operation) werden bei 10 bis 25% Tumorpatienten gefunden. Tumorassoziierte Schmerzen können die Folge eines paraneoplastischen Syndroms, einer Pilzinfektion, von Herpes zoster oder einer Postzosterneuralgie, einer Beinvenenthrombose oder eines Dekubitalulkus darstellen und treten bei etwa 5 bis 20% der Patienten auf. Schließlich klagen 3 bis 10% dieser Patienten über tumor- oder therapieunabhängigen Schmerzen, wie Migräne, degenerative Veränderungen des Bewegungsapparates oder Arthritis (10, 34, 39).

Schmerzen bei einer Krebserkrankung haben jedoch eine besondere Bedeutung und Wertigkeit für den Patienten, denn Krebschmerz, sein Weiterbestehen und seine Zunahme werden

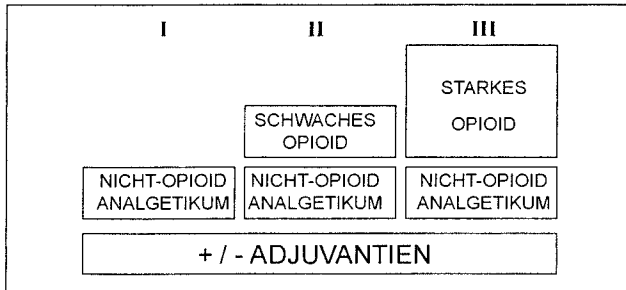


Abb. 1. WHO-Stufenschema.

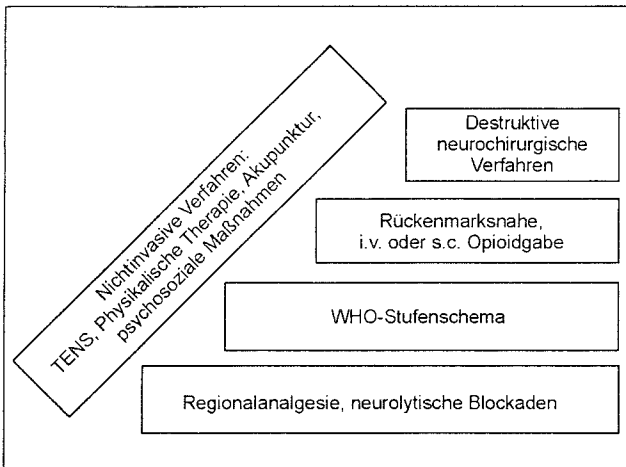


Abb. 2. Erweitertes Stufenschema zur Tumorschmerztherapie.

vom Patienten zwangsläufig mit dem Fortschreiten seiner bösartigen Erkrankung gleichgestellt. Bei dem Betroffenen werden Verzweiflung, Depression und Resignation hervorgerufen, die ihrerseits die Schmerzwahrnehmung verstärken. Unbehandelter Schmerz läßt das Leben nicht mehr lebenswert erscheinen und ist ein wesentlicher Grund für den in unserer Gesellschaft wieder artikulierten Ruf nach legalisierter Euthanasie bzw. aktiver Sterbehilfe (37). Aber auch unabhängig von dieser Problematik sollte die Therapie von Krebschmerzen in vielen Fällen von psychosozialen Maßnahmen begleitet werden (22).

### Therapieplanung

Das Therapiekonzept zur Krebschmerzbehandlung schließt daher oft die Kombination mehrerer Verfahren ein (z. B. Strahlentherapie, Pharmakotherapie und psychosoziale Betreuung).

In Verlauf der Erkrankung kann es dabei zur Veränderung der Schmerzen kommen, die auch eine Änderung des Therapiekonzeptes erforderlich macht. Daher kann im Verlauf der Behandlung der Einsatz verschiedenster Verfahren indiziert sein, dem ein multimodales und interdisziplinäres Therapiekonzept am besten gerecht wird (3, 8, 21, 22).

Wichtig ist ein rechtzeitiger Behandlungsbeginn, für den grundsätzlich zwei Strategien zur Verfügung stehen: die kausale beziehungsweise palliative Therapie am erkrankten Organ selbst (Operation, Chemo-, Hormon-, Strahlen- oder Isotopentherapie) und die rein symptomatische Therapie, die nur der Schmerzbekämpfung dient und den Krankheitsprozeß selbst nicht mehr beeinflussen will und kann. Letztere ist die Domäne der systemischen Pharmakotherapie mittels oraler, rektaler, sublingualer oder parenteraler (i.v., s.c.) Analgetika (8, 15, 32, 35, 38, 42) oder der rückenmarksnahen Therapie mittels Katheters (epidural, intrathekal, intraventrikulär [2, 20, 23, 25]). Außerdem kann eine temporäre oder permanente Ausschaltung schmerzleitender Strukturen mittels Nervenblockade (Leitungsblockade, Regionalanästhesie), Neurolyse oder Radiofrequenzthermolöschung bei

speziellen Indikationen durchgeführt werden (1, 5, 27, 30). Erst beim – sehr seltenen – Versagen dieser Optionen müssen dekomprimierende und destruierende neurochirurgische Verfahren in Betracht gezogen werden. Natürlich können auch nichtinvasive Verfahren wie TENS (transkutane elektrische Nervenstimulation) oder physikalische Therapie, Akupunktur oder psychologische Verfahren sinnvoll und ergänzend genutzt werden (22).

### Medikamentöse Therapie

Den Eckpfeiler der symptomatischen Schmerztherapie stellt die medikamentöse Behandlung nach dem WHO-Stufenschema dar (Abb. 1), das bereits 1986 publiziert und zuletzt 1996 modifiziert wurde und sich weltweit millionenfach bewährt hat (18, 35, 41, 42).

Bei Anwendung des WHO-Stufenschemas ist die Beachtung der Grundregeln wichtig:

1. Prinzipiell soll die Therapie oral und mit retardierten Medikamenten durchgeführt werden.
2. Dabei ist der Einnahmemodus der vorgeschriebenen Substanzen so zu gestalten, daß er dem Patienten einerseits zumutbar ist, andererseits aber die pharmakologisch sinnvollen Intervalle berücksichtigt (Wirkdauer, Pharmakokinetik).
3. Die Einnahme der Medikamente muß nach einem fixen Zeitplan erfolgen, der dem Patienten am besten schriftlich mitgegeben wird. Eine Verordnung „nach Bedarf“ oder „bei Schmerzen“ ist bei chronischem Krebschmerz obsolet. Wenn eine entsprechend der Schmerzintensität ausgewählte Behandlungsstufe trotz adäquater bzw. maximaler Dosierung nicht die gewünschte Schmerzreduktion bewirkt, wird zur nächsten Stufe übergegangen. Eine Kombination mehrerer Präparate der gleichen Medikamentengruppe (mehrere Nicht-Opioide, schwache und starke Opioide) ist hierbei nicht sinnvoll, da nur die Nebenwirkungen verstärkt werden, die analgetische Wirkung jedoch nicht, was sich zum Teil auch durch einen sogenannten Ceiling-Effekt der Nicht-Opioide erklärt.

Die Wahl des Analgetikums soll seine Wirkungsqualität, das Nebenwirkungsprofil und die Applikationsform berücksichtigen. Gegebenenfalls muß eine entsprechende medikamentöse Prophylaxe der unerwünschten Wirkungen (Nausea, Obstipation) betrieben werden. Bei Stufe II und III bewirkt die Kombination von einem Nicht-Opioid mit einem Opioide eine Wirkungsverstärkung (42). Als schwaches Opioide stehen in Österreich retardierte orale Zubereitungen von Dihydrocodein und Tramadol sowie enteral und parenteral applizierbares Tramadol zur Verfügung.

Bei den starken Opioiden stehen mehrere retardierte Präparate von Morphinhydrochlorid bzw. Morphinsulfat zur Wahl, die teils auch in unterschiedlichen Applikationsformen erhältlich sind (Suppositorien oder Granulat von retardiertem Morphinsulfat für Patienten mit Schluckbeschwerden). Erst seit kurzem steht die parenteral seit Jahrzehnten bewährte Substanz Hydromorphon zur oralen Therapie (Hydal<sup>®</sup>, bei oraler Applikation 7,5mal potenter als Morphin) in Österreich sowohl in retardierter als auch nichtretardierter Galenik zur Verfügung. Daneben sind 24 Stunden wirksame Morphinpräparate (Mundidol UNO retard<sup>®</sup>, Kapanol retard<sup>®</sup>) auf dem Markt, die den Vorteil der nunmehr einmal täglichen Einnahme bieten (17). Seit über 2 Jahren kann die Schmerztherapie auch mit einem transdermalen therapeutischen System (TTS) für Fentanyl (Durogesic<sup>®</sup>), dem sogenannten Fentanyl-Pflaster, in 4 Größen (25 bis 100 µg/h) durchgeführt werden. Dieses TTS gewährleistet eine 72 h andauernde Analgesie und zeigt schwächer ausgeprägte opioidspezifische Wirkungen auf den Darm (7, 11, 29). Wegen dieser Eigenschaften erfreut sich dieses Produkt einer guten Akzeptanz, vor allem bei Patienten mit Schluckbeschwerden, da hier unabhängig vom Einnahmeverhalten gleichmäßige Wirkspiegel erreicht werden. Die Umstellung auf TTS sollte jedoch erst nach der Ermittlung der notwendigen oralen oder parenteralen Ta-

ges-Morphindosis erfolgen. Das Durogesic®-Pflaster eignet sich wegen der trägen Pharmakokinetik nicht zur Dosisfindung.

Bei Therapie mit retardierten starken Opioiden ist eine zusätzliche Rescue-Therapie bei Durchbruchschmerzen mit kurzwirksamem Morphin (Morapid®, Oramorph orale Lösung®, Vendal Saft® oder bei Hydromorphon Hydal Kapseln®) als Bedarfsmedikation vorzuschreiben. Nimmt der Patient diese schnellwirksamen Pharmaka vermehrt in Anspruch, muß die Basistherapie mit den retardierten Präparaten entsprechend gesteigert werden (31).

Entscheidend für die Vermeidung eines bei richtiger Anwendung praktisch auszuschließenden Suchtverhaltens ist die dem WHO-Stufenschema entsprechende Verordnung aller Analgetika (außer Rescue-Therapie) nach einem fixen Zeitschema und nicht „nach Bedarf“.

Als wesentliche Vorteile dieser Therapie werden die Unabhängigkeit des Patienten vom Pflegepersonal, die Bewegungsfreiheit und der mögliche Verbleib in der gewohnten häuslichen Umgebung angesehen (4, 18, 35, 36).

Wie große Studien und die millionenfache Erfahrung aus der täglichen Praxis weltweit zeigen, ist durch die festgelegten Einnahmezeiten und die retardierte Zubereitung eine Suchtentwicklung praktisch ausgeschlossen (6, 16, 33, 40).

Trotz der einfachen Handhabung und der nachgewiesenen Vorteile sind bis zu 70% der Tumorpatienten in Österreich und Deutschland insuffizient mit Opiaten versorgt, was vor allem den Vorurteilen bei Patient und Arzt, der unbegründeten Angst vor bestimmten unerwünschten Wirkungen (Atemdepression, Sucht) und den Restriktionen des Gesetzgebers im Umgang mit sogenannten Suchtgiften zugeschrieben werden muß (37).

## Adjuvantien

Immer sollten mit dem WHO-Stufenschema auch entsprechende Adjuvantien genutzt werden. Am häufigsten werden Antiemetika bei morphininduziertem Erbrechen und Übelkeit eingesetzt, sowie die Dauergabe von Laxantien, um die Obstipation zu bekämpfen (19). Außerdem wirken bei neuropathischen Schmerzen Antidepressiva (vor allem trizyklische Antidepressiva) und gegebenenfalls Antikonvulsiva koanalgetisch (28). Glukokortikoide spielen in der Tumorschmerztherapie ebenfalls eine wichtige Rolle bei Schmerzen, die durch ein entzündliches Ödem ausgelöst oder verstärkt werden (14). Beim Auftreten von osteoklastischen Knochenmetastasen ist die Ergänzung der Therapie durch Bisphosphonate sinnvoll (9, 13). Aber auch Neuroleptika, Anxiolytika oder Antihistaminika, Somatostatin oder  $\alpha_2$ -Agonist Clonidin können zum Nutzen des Patienten eingesetzt werden (12, 24).

Beim Versagen des WHO-Stufenschemas, bei Unverträglichkeit bzw. intolerablen Nebenwirkungen besteht die Möglichkeit der rückenmarksnahen Opiatgabe, entweder über einen peridural oder einen intrathekal (spinal), sehr

Tab. 1. Schmerzinzidenz bei verschiedenen Malignomen (adaptiert von Bonica [3]).

Schmerzhäufigkeit	Malignom
über 80%	Knochen, Pankreas, Ösophagus
70 bis 80%	Lunge, Magen, Leber, Prostata, Mamma, Cervix uteri, Ovar
60 bis 70%	Oropharynx, Colon, Gehirn, Niere/Blase
50 bis 60%	Lymphom, Leukämie, Weichteiltumor

Tabelle 2. WHO-Stufenschema: Präparate, Wirkdauer, Dosierungen

Freiname	Handelsname	Wirkdauer	Dosierung
<b>Nicht-Opioid-Analgetika</b>			
Metamizol	Novalgine®	4–6 h	bis 6 x 1 g
Paracetamol	Mexalen®	4–6 h	bis 4 x 1 g
Diclofenac	Voltaren®	8 h	bis 3 x 50 mg
Naproxen	Miranax®	12 h	2 x 550 mg
Lornoxicam	Xefo®	8 h	3 x 4, 2 x 8 mg
<b>Schwache Opiode</b>			
Tramadol	Tramal®, Tradolan®	4–6 h	bis 6 x 100 mg
	Tramal retard®	12 h	bis 2 x 300 mg
	Tramundal retard®	12 h	bis 2 x 300 mg
Dihydrocodein	Codidol retard®	12 h	bis 2 x 120 mg
<b>Starke Opiode</b>			
Morphin (parenteral)	Vendal®	4 h	bis 6 x tgl.
Morphin (oral)	Morapid®	4 h	bis 6 x tgl.
	Oramorph®	4 h	bis 6 x tgl.
	Vendal Saft®	4 h	bis 6 x tgl.
Morphin (retard)	Mundidol®	12 h	ab 2 x 30 mg*
	Vendal®	12 h	ab 2 x 30 mg*
	Oramorph®	12 h	ab 2 x 30 mg*
	Mundidol Uno®	24 h	ab 1 x 30 mg*
Morphin (rektal)	Mundidol Supp.®	12 h	ab 2 x 10 mg*
Morphin-Granulat	Mundidol®	12 h	ab 2 x 30 mg*
Hydromorphon	Hydal®	4 h	bis 6 x 2,6 mg
	Hydal retard®	12 h	ab 2 x 2 mg*
Fentanyl (TTS)	Durogesic®	72 h	ab 25 µg/h *
Buprenorphin (sl.)	Temgesic®	5–8 h	ab 3–4 x 0,2 mg**
<b>Adjuvantien</b>			
Amitriptylin	Saroten®		25–150 mg/d
Clomipramin	Anafranil®		10–50 mg/d
Carbamazepin	Tegreto®		400–1800 mg/d
Dexamethason	Fortecortin®		8–24 mg/d
Metoclopramid	Paspertin®		3 x 10 mg
Haloperidol	Haldol®		bis 3 x 1 mg
Lactulose	Laevolac®		bis 3 x 10 ml/d
Sucralfat	Ulcogant®		bis 4 x 1 g/d
Ranitidin	Ulsal®		150–300 mg/d
Clodronsäure	Lodronat®		1040 mg/d

\* weitere Dosissteigerung ohne Grenze nach oben sinnvoll

\*\* Dosissteigerung über 4 mg/d nicht sinnvoll (Ceiling-effect)

selten auch intraventrikulär eingebrachten Katheter (2, 20, 23, 25). Dies ist mit einer starken Reduktion der notwendigen Morphindosis und oft auch der Nebenwirkungen verbunden.

Im allgemeinen können aber mit dem konsequent angewandten WHO-Stufenschema 90 bis 95% der Schmerzpatienten erfolgreich behandelt werden (35) (Tab. 2).

### Invasive Therapieoptionen

Einige Krebspatienten benötigen zusätzliche invasive Behandlungsmethoden, z. B. periphere temporäre oder permanente Nervenblockaden. Bei segmental begrenztem Schmerz sollten Blockaden schon frühzeitig in Betracht gezogen werden, da oft erstaunliche Effekte erzielt werden können (1, 27).

Bei Schmerzen aufgrund maligner Oberbauchtumoren (vor allem bei Pankreastumor) ist die Plexus-coeliacus-Blockade, bei Schmerzen im perianalen Bereich die intrathekale sakrale Neurolyse angezeigt. Die neurolytischen Blockaden sollen nur nach einer vorherigen Probenblockade mit Lokalanästhetikum durchgeführt werden (5, 30).

Diese Therapieoptionen sind natürlich nur speziellen Schmerzzentren und erfahrenen Schmerztherapeuten vorbehalten und sollten durch eine Entscheidungsfindung in einer interdisziplinären Schmerzkonferenz begleitet werden (22).

Gleichzeitig mit der medikamentösen Behandlung werden in einem multimodalen Konzept Physiotherapie, psychologische Betreuung und additive Verfahren wie Elektrostimulation (TENS, SCS) angewandt. Auch die Akupunktur kann in bestimmten Fällen, z. B. bei Muskelverspannungen, erfolgreich additiv eingesetzt werden (22).

Destruktive, neurochirurgische Verfahren kommen nur noch äußerst selten, als letzte Möglichkeit bei Versagen der anderen Optionen in Betracht. Dank der vielfältigen, potenten Alternativen sind neurochirurgische Interventionen heute kaum noch notwendig.

Entscheidend bleibt die ausreichend und konsequent durchgeführte medikamentöse Therapie nach dem WHO-Stufenschema. Wichtig ist die Therapiekontrolle nach der Schmerzintensität, die bei jedem Besuch mittels VAS-Skala (Visuelle Analogskala, 0 bis 10; 0 = keine Schmerzen, 10 = stärkster vorstellbarer Schmerz) ermittelt werden soll und in den Besuchsintervallen mittels eines Schmerztagebuches von Patienten mindestens einmal, besser mehrmals täglich, dokumentiert werden muß.

Wie Studien bei Krebspatienten belegen, wird mit dem erweiterten Stufenschema eine Schmerzreduktion bei fast allen Patienten erreicht (18, 35) (Abb. 2).

### Literatur

- (1) Amer S: The role of nerve blocks in the treatment of cancer pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 1982;74:104-108.
- (2) Amer S, Rawal N, Gustafsson LL: Clinical experience of long-term treatment with epidural and intrathecal opioids – a nationwide survey. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988;32:253-259.
- (3) Bonica JJ, Ventafridda V, Twycross RG: Cancer pain. In Bonica JJ (ed): *The management of pain*. 2nd edn. Philadelphia, Lea & Febiger 1990, pp 400-460.
- (4) Brescia FJ, Portenoy RK, Ryan M, Krasnoff L, Gray G: Pain, opioid use, and survival in hospitalized patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:149-155.
- (5) Brown DL, Bulley CK, Quiel EC: Neurolytic celiac plexus blockade for pancreatic cancer pain. *Anesth Analg* 1987;66:869-873.
- (6) Brunsch U, Kappauf H: Opiate in der Schmerztherapie bei malignen Erkrankungen: keine Suchtgefahr. *Munch Med Wschr* 1992;134:13:205-206.
- (7) Calis KA, Kohler DR, Corso DM: Transdermally administered fentanyl for pain management. *Clin Pharmacol* 1992;11:22-36.
- (8) Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, Edmonson JH, Blum RH, Stewart JA, Pandya KJ: Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *N Engl J Med* 1994;330:592-596.
- (9) Coleman RE, Woll PJ, Miles M, Scrivener W, Rubens RD: Treatment of bone metastases with (3-amino-1-hydroxypropylidene)-1, 1-bisphosphonate (APD). *Br J Cancer* 1988;58:621-625.
- (10) Daut RL, Cleeland CS: The prevalence and severity of pain in cancer. *Cancer* 1982;50:1913-1918.
- (11) Donner B, Zenz M: Transdermal Fentanyl: a new step on the therapeutic ladder. *Anticancer Drugs* 1995;5:39-43.
- (12) Eisenach JC, Rauck RL, Buzzanell C, Lysak SZ: Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain: Phase I. *Anesthesiology* 1989;71:647-652.
- (13) Ernst DS, MacDonald RN, Paterson AHG, Jensen J, Brasher P, Bruera E: A double blind, crossover trial of iv clodronate in metastatic bone pain. *J Pain Symptom Manage* 1992;7:4-11.
- (14) Ettinger AB, Portenoy RK: The use of corticosteroids in the treatment of symptoms associated with cancer. *J Pain Symptom Manage* 1988;3:99-103.
- (15) Foley KM, Inturrisi CE: Analgesic drug therapy in cancer pain: principles and practice. *Med Clin N Amer* 1987;71:207-232.
- (16) Gostomzyk JG, Heller WD: Langzeitanwendung von Betäubungsmitteln bei der Schmerztherapie. *Dtsch Med Wschr* 1990;115:763-770.
- (17) Gourlay GK, Cherry DA, Onley MM, Tordoff SG, Conn DA, Hood GM, Plummer JL: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of twenty-four-hourly Kapanol compared to twelve-hourly MS Contin in the treatment of severe cancer pain. *Pain* 1997;69:295-302.
- (18) Grond S, Zech D, Schug SA, Lynch J, Lehman KA: Validation of the World Health Organisation guidelines for cancer pain relief during the last days and hours of life. *J Pain Symptom Manage* 1991;6:411-422.
- (19) Hanks GW: Antiemetics for terminal cancer patients (letter). *Lancet* 1982;8286:1410.
- (20) Hogan Q, Haddox JD, Abram S, Weissman D, Taylor ML, Janjan N: Epidural opiates and local anesthetics for the management of cancer pain. *Pain* 1991;46:271-279.
- (21) Inturrisi CE: Management of cancer pain. *Cancer* 1989;63:2308-2320.
- (22) Jorgensen L, Mortensen MB, Jensen NH, Eriksen J: Treatment of cancer pain patients in a multidisciplinary pain clinic. *Pain Clinic* 1990;3:83-89.
- (23) Lobato RD, Madrid JL, Fatele LV, Sarabia R, Rivas JJ, Gozalo A: Intraventricular morphine for intractable cancer pain: rationale, methods, clinical results. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987 (suppl 31): 68-74.
- (24) Mollenholt P, Rawal N, Gordh T JR, Olsson Y: Intrathecal and epidural somatostatin for patients with cancer. *Anesthesiology* 1994;81:534-542.
- (25) Obbens EA, Stratton Hill C, Leavens ME, Ruthenbeck SS, Otis F: Intraventricular morphine administration for control of chronic cancer pain. *Pain* 1987;28:61-68.
- (26) Opioidtherapie: Strategie der Opioidtherapie. Konsensus-Statement der Österreichischen Schmerzgesellschaft. Up-Date 1997:20.
- (27) Orwitz S, Koppolu S: Nerve blocks: an anesthesiologists approach to the relief of cancer pain. *Mt Sinai J Med* 1986;53:550-553.
- (28) Panerai AE, Bianchi M, Sacerdote P, Ripamonti C, Ventafridda V, DeConno F: Antidepressants in cancer pain. *J Palliative Care* 1991;7:42-44.
- (29) Payne R, Chandler S, Einhaus M: Guidelines for the clinical use of transdermal fentanyl. *Anticancer Drugs*. 1995;6:50-53.
- (30) Porges P, Zdrahal F: Die intrathekale Alkoholneurolyse der unteren sakralen Wurzeln beim inoperablen Rektumkarzinom. *Anaesthesist* 1985;34:627-629.
- (31) Portenoy RK, Hagen NA: Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990;41:273-281.
- (32) Portenoy RK: Continuous infusion of opioid drugs in the treatment of cancer pain: Guidelines for use. *J Pain Symptom Manage* 1986;1:223-228.
- (33) Porter J, Jick H: Addiction rare in patients treated with narcotics (letter). *N Engl J Med* 1980;302:123.
- (34) Schreml W: Pain in the cancer patient as a consequence of therapy (surgery, radiotherapy, chemotherapy). *Recent Results Cancer Res* 1984;89:85-99.
- (35) Schug SA, Zech D, Dörr U: Cancer pain management according to WHO analgesic guidelines. *J Pain Symptom Manage* 1990;5:27-32.
- (36) Schug SA, Zech D, Grond S, Jung H, Meuser T, Stobbe B: A long term survey of morphine in cancer pain patients. *J Pain Symptom Manage* 1992;7:259-266.
- (37) Tumorpatienten un(ter)versorgt trotz hocheffektiver Morphine. *Fortschr Med* 1997;115:33.
- (38) Storey P, Hill HH jr, StLuis RH, Tarver EE: Subcutaneous infusions for control of cancer symptoms. *L Pain Symptom Manage* 1990;5:33.
- (39) Twycross RG: Incidence of pain. *Clin Oncol* 1984;3:5-15.
- (40) Vainio A, Ollila J, Matikainen E, Rosenberg P, Kalso E: Driving ability in cancer patients receiving long-term morphine analgesia. *Lancet* 1995;346:667-670.
- (41) Walker VA, Hoskin PJ, Hanks GW, White ID: Evaluation of WHO analgesic guidelines for cancer pain in a hospital-based palliative care unit. *J Pain Symptom Manage* 1988;3:145-149.
- (42) World Health Organisation: *Cancer Pain Relief*. WHO, Geneva, 1986.