



Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.

Leitlinien, Empfehlungen, Stellungnahmen
Stand August 2008

- 1. Allgemeine Gynäkologie
- 1.7 Sonstige Leitlinien
- 1.7.4 Medikamentöse Schmerztherapie

Deutsche Krebsgesellschaft, Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin, Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes und Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie

Medikamentöse Schmerztherapie

AWMF 032/039 (S1)

1. Präambel

Die folgenden Empfehlungen zur Tumorschmerztherapie beziehen sich ausschließlich auf die nicht-tumorspezifischen medikamentösen Methoden zur Tumorschmerztherapie. Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die Indikation zur Durchführung tumorspezifischer Therapien auch unter dem Aspekt ihrer nachgewiesenen analgetischen Wirksamkeit stets zu überprüfen ist. Dieses gilt insbesondere für die Strahlentherapie bei Knochen- und Weichteilprozessen und Hirnmetastasen, wobei gerade für die Palliativsituation verschiedene Optionen bezüglich der Therapiemodalitäten bestehen. Es ist darüber hinaus zu bedenken, dass eine symptomatische Therapie niemals Komplikationen (z.B. pathologische Frakturen, Obstruktionen, Blutungen) verhindern kann, diese ist aber durch den gezielten Einsatz tumorspezifischer/-reduktiver Verfahren (Radiatio, Radioisotopengabe, Chemo-/Hormontherapie, operative Verfahren) sehr wohl möglich. Obwohl die Ursache von Schmerzen bei Tumorpatienten zumeist der Tumor ist, spielen psychische und soziale Faktoren in der Schmerzverarbeitung und -wahrnehmung eine nicht unbedeutende Rolle. So darf der Stellenwert einer psychologischen und/oder sozialen Intervention in der Schmerzbehandlung nicht außer Acht gelassen werden. Hilfreich können auch physiotherapeutische und physikalische Behandlungen sein. Die Indikation für weitergehende palliativmedizinische Verfahren mit dem Ziel der Optimierung einer Analgesie (z. B. intraluminale Stenteinlagen, Orthesenverordnung, Anastomosenanlage etc) ist im Einzelfall stets zu prüfen.

2. Prävalenz

Bis zu 50% aller Patienten leiden bereits im Anfangsstadium ihrer Tumorerkrankung unter Schmerzen. Ihr Anteil steigt im fortgeschrittenen Stadium auf 70 bis 80%.

3. Ätiologie

Zwei Drittel dieser Schmerzsyndrome sind unmittelbar tumorbedingt (z.B. Osteolysen, Lebermetastasen). Ein geringerer Prozentsatz ist tumorassoziiert (z.B. Aszites, Lymphödem, Herpes Zoster) oder tumortherapiebedingt (z.B. Polyneuropathie).

thie, Phantomschmerz). Wichtig ist die Berücksichtigung von (vorbestehenden) tumorunabhängigen Schmerzen (z.B. Migräne, Rheuma).

4. Pathophysiologie und Klinik

Die Differenzierung zwischen nozizeptiven und neuropathischen Schmerz ist zu- meist aufgrund der Schmerzanamnese und der ausführlichen klinischen Untersu- chung möglich, sodass nur in Einzelfällen zusätzliche bildgebende oder neurophy- siologische Untersuchungen notwendig werden. Ein Drittel aller Tumorpatienten hat eine Kombination mehrerer Schmerzformen (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Schmerzarten

| Schmerztyp | Schmerzursache | Attributierung | Lokalisation | Besonderheit |
|------------------------|--|--|---|--|
| nozizeptiv | in Knochen, in Weichteilen | dumpf, drü- ckend, pochend, bohrend | gut lokali- sierbar | Dauerschmerz oft mit bewegungsabhä- ngigem Durchbruch- schmerz |
| | in Viszera | dumpf, krampf- artig; oft kolikartig | schlecht lokalisierbar | vegetative Begleit- symptome (Derma- tome, Head-Zonen) |
| | Ischämie | hell, pochend | Extremität, auch viszeral möglich | belastungsabhängig; abhängig von Nah- rungsaufnahme |
| neuro- pathisch | Schädigung oder Irritation des Nervensystems | einschießend, elektrisierend, brennend, heiß | im Versor- gungsgebiet der betroffe- nen Nerven- struktur | meist mit neurologi- schen Störungen einhergehend: z.B. Hypästhesie, Anäs- thesie, Parästhesie, Dysästhesie, Allody- nie |

5. Schmerzerfassung / -dokumentation

Schmerzen bei Tumorpatienten unterliegen der subjektiven Wahrnehmung und werden durch psychische, soziale und spirituelle Aspekte moduliert („total pain“ C. Saunders)! Von daher ist die Selbstbeurteilung der Schmerzen durch den Pati- enten unbedingt erstrebenswert. Nur wenn der Patient hierzu nicht in der Lage ist, können Bezugspersonen einbezogen werden (Cave: bei Fremderfassung werden die Schmerzen meist unterschätzt!). Es empfiehlt sich, einen Interventionspunkt festzulegen, z.B. Schmerzen > 4 auf der numerischen Rating-Skala (NRS, 0 = kein Schmerz, 10 = stärkster vorstellbarer Schmerz), bei dessen Überschreitung die Schmerztherapie eingeleitet oder angepasst wird. (s.u.) Schmerzmessung und - dokumentation sind unverzichtbar sowohl bei der Ersteinstellung als auch im wei- teren Therapieverlauf (bei Insuffizienz der Analgesie erneute Überprüfung der Schmerzdiagnose und Adaptation der Therapie). Die Praktikabilität umfangrei- cherer Instrumente wird sich hierbei nach dem Allgemeinzustand des Patienten richten müssen (siehe Tabelle 2a–c).

Tabelle 2a: Minimalfragen zur Schmerzerfassung (möglichst strukturiert)

| | |
|----------------------------|--|
| Wo? | = Lokalisation und Ausstrahlung? |
| Wie? | = Qualität und Intensität? |
| Wann? | = zeitlicher Verlauf ? |
| Wodurch? | = modulierende Faktoren? |
| Warum? | = Kausalzusammenhänge? |
| Begleitbeschwerden? | = (z.B. Übelkeit, Obstipation, Unruhe) |

Tabelle 2b: Eindimensionale Instrumente zur Schmerzerfassung

| | | | | | | | | | | |
|--|----------|----------|----------|----------|----------|----------|---------------------------------|----------|----------|---------------------------------|
| Verbale Rating-Skala (→ klinischer Alltag und Verlaufskontrolle) | | | | | | | | | | |
| → | kein | | | | | | | | | |
| → | leicht | | | | | | | | | |
| → | mittel | | | | | | | | | |
| → | schwer | | | | | | | | | |
| Numerische Rating-Skala (→ klinischer Alltag und Verlaufskontrolle) | | | | | | | | | | |
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| kein Schmerz | | | | | | | | | | stärkste vorstellbare Schmerzen |
| Visuelle Analogskala (→ (klinischer Alltag) Forschung und Verlaufskontrolle) | | | | | | | | | | |
| _____ | | | | | | | _____ | | | |
| kein Schmerz | | | | | | | stärkste vorstellbare Schmerzen | | | |
| (Markierung der aktuellen Schmerzintensität auf einer 10 cm (100 mm)langen Geraden und Angabe der Schmerzstärke in cm oder mm) | | | | | | | | | | |

Tabelle 2c: Mehrdimensionale Instrumente zur Schmerzerfassung

| Instrument | Erfasste Parameter | Anwendungsbereich |
|---|--|-------------------------------|
| Brief Pain Inventory | Schmerzlokalisierung Schmerzintensität im Zeitverlauf + schmerzbedingte Funktionseinbußen | klinischer Alltag / Forschung |
| Lebensqualitätsbögen z.B. SF 36, EORTC QLQ-C30 | Lebensqualität einschließlich (erkrankungsspezifischer) Symptome + Schmerz | Forschung (klinischer Alltag) |
| Schmerzfragebögen (verschiedene Ausführungen teilweise validiert z.B. DGSS Fragebogen) | Schmerzlokalisierung + -ausstrahlung Schmerzintensität + -charakter Schmerzverstärker + -linderer, Entwicklung der Beschwerden zusätzliche Beschwerden / Symptome teilweise auch Lebensqualität | klinischer Alltag, Forschung |

| | | |
|--|--|---|
| | Vorbehandlung etc. | |
| MIDOS | Schmerz, zusätzliche Symptome, Allgemeinbefinden | Dokumentationssystem für Palliativstationen |
| Schmerztagebücher verschiedene Ausführungen | Schmerzintensität, Nebenwirkungen, benötigte Zusatzmedikation, Nachtschlaf, (Allgemeinbefinden, Stimmungslage) | routinemäßig für die Einstellungsphase, Forschung |

6. Prinzipien der Tumorschmerztherapie

Bei gegebener Indikation werden tumorspezifische und symptomatische Therapien in gegenseitiger Ergänzung gleichzeitig durchgeführt. Wesentlich ist auch die Beachtung der nicht-pharmakologischen Therapieoptionen wie Einleitung spezifischer krankenschwermäßiger Maßnahmen, Verordnung von Orthesen und Prothesen, physikalische Therapie, Lymphdrainage, TENS (transkutane Elektronervenstimulation), adjuvante dermatologische Lokaltherapie. Psychosoziale Unterstützung und Beratung sowie psychologische und spirituelle Begleitung ergänzen die Schmerztherapie gemäß den Bedürfnissen des Patienten. Dabei kommt der Kommunikation zwischen Therapeuten, Patienten und Angehörigen eine entscheidende Bedeutung zu. So müssen Therapieziel und -plan unter Berücksichtigung der individuellen Bedürfnisse und Möglichkeiten festgelegt werden. Die pharmakologische Therapie erfolgt gemäß den WHO-Richtlinien zur Tumorschmerztherapie. Wichtig ist, dass nicht nur der Schmerz sondern das Gesamtbeschwerdebild des Erkrankten behandelt wird.

7. Medikamentöse Therapie

Nicht-invasive Therapieformen (orale Medikation, ggf. auch sublinguale, rektale oder transdermale Applikation) sind zu bevorzugen. Die Medikamente werden regelhaft nach Zeitplan entsprechend ihrer Wirkdauer und unter Berücksichtigung einer eventuellen Tagesrhythmik des Schmerzes gegeben. Die Therapiebasis ist die regelmäßige Einnahme von Präparaten mit langer Wirkdauer (oft retardierte Medikamente). Die Therapie wird entsprechend der Schmerzart und -intensität stufenweise aufgebaut. In der Stufe I wird ein Nicht-Opioidanalgetikum gegeben. Bei unzureichender Analgesie wird um ein Opioid der Stufe II (Opioide bei mäßig starken bis starken Schmerzen) ergänzt. Bestehen trotz Dosissteigerung weiterhin opioidsensible Schmerzen, wird das Opioid der Stufe II durch ein Opioid der Stufe III (Opioide bei starken bis stärksten Schmerzen) ersetzt. In allen drei Stufen ist die Gabe von Ko-Analgetika entsprechend der Pathophysiologie des vorherrschenden Schmerztyps empfehlenswert (s.u.). Bei Ersteinstellung mit Opioiden können zunächst kurz wirkende Präparate zur Titration gegen den Schmerz eingesetzt werden. Nach Abschluss der Dosisfindung wird dann auf Retardzubereitungen umgestellt. Für Durchbruchschmerzen (plötzlich auftretende Schmerzen bei ansonsten suffizienter Schmerzbehandlung) sollte eine schnell wirkende Zubereitung eines Analgetikums als zusätzliche Bedarfsmedikation zur Verfügung stehen. Ihre Dosis richtet sich nach der Höhe der regelhaften Tagesmedikation (z.B. 1/6 der Tagesdosis des oralen Morphins als Einzeldosis der zusätzlichen oralen Bedarfsmedikation).

Nicht-Opioid-Analgetika (WHO-Stufe I)

Das Nicht-Opioidanalgetikum wird entsprechend seinem substanzspezifischen Wirkprofil (s. u.) unter Beachtung der jeweiligen Kontraindikationen (z.B. Ulkus, Gerinnungsstörung, Niereninsuffizienz, Hepatopathie) und möglicher Wechselwirkungen mit einer eventuell vorbestehenden Medikation gewählt. Die gleichzeitige Gabe von zwei nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAID) sollte auf Grund der Toxizitätssteigerung unterbleiben. Beim immunsupprimierten Patienten ist die antipyretische Wirkung der Nicht-Opioidanalgetika mit der Gefahr des verzögerten Erkennens von Infektionen zu berücksichtigen (s. Tabelle 3). Bei entsprechender Pathophysiologie kann hier bereits um Ko-Analgetika ergänzt werden.

Tabelle 3: Nicht-Opioid-Analgetika (Die Auswahl der Nicht-Steroidalen Analgetika erfolgte willkürlich).

| Substanz | Einzel-dosis (mg) | Wirkdauer (h) | Wirkprofil | Hauptindikation |
|-------------------|-------------------|---------------|------------|--|
| Metamizol | 500 - 1000 | 4 | 1,2,4 | kolikartige/viszerale Schmerzen, Knochenschmerzen |
| Paracetamol | 500 - 1000 | 4 | 1,2 | leichte Schmerzen |
| Ibuprofen retard | 600 - 800 | 8-12 | 1,2,3 | Schmerzen mit entzündlicher Komponente, Knochenschmerzen |
| Diclofenac retard | 50 - 100 | 8-12 | 1,2,3 | wie Ibuprofen |
| Naproxen | 500 | 12 | 1,2,3 | wie Ibuprofen |
| Celecoxib | 100 - 200 | (12) - 24 | 1,2,3 | wie Ibuprofen |
| Rofecoxib | 12,5 - 25 | (12) - 24 | 1,2,3 | wie Ibuprofen |

1=antipyretisch, 2= analgetisch, 3= antiphlogistisch; 4 = spasmolytisch

Opioidanalgetika (WHO-Stufen II und III)

Muss im Laufe der Behandlung die Dosis des Opioids gesteigert werden, so steht dieses zumeist im Zusammenhang mit dem Tumorwachstum und ist nur in Ausnahmefällen Ausdruck einer Toleranzentwicklung. Opioide führen regelhaft zu einer körperlichen Abhängigkeit mit Entzugssphänomenen bei abruptem Absetzen. Daher sollte die Reduktion stets schrittweise erfolgen. Während einer Therapie mit Agonisten kann die Gabe von Antagonisten (Naloxon) zu Schmerzen und Entzugssymptomen, die von Opioiden mit teilweise antagonistischen Wirkungen (z.B. Buprenorphin) zu erneuten Schmerzen führen. Eine lege artis durchgeführte Therapie induziert normalerweise keine psychische Abhängigkeit (Sucht). Eine (vor-) bestehende Sucht erschwert eine suffiziente Schmerztherapie, stellt aber keine Kontraindikation dar. Bei intakten Metabolisierungs-/Eliminationswegen verursacht die orale Opioidgabe praktisch nie eine klinisch relevante Atemdepression. Andererseits wirkt die Gabe eines Opioides bei schwerer Dyspnoe lindernd. Bei einer analgetisch suffizienten Therapie mit Opioiden ist zur Behandlung der Atemnot die Erhöhung der Opioiddosis erforderlich (s. u.). Es gibt Hinweise, dass hierbei die subkutane Bolusgabe gegenüber der von oralen retardierten Opioiden überlegen ist.

Die Obstipation muss dauerhaft prophylaktisch während einer Opioidtherapie behandelt werden. Übelkeit und Erbrechen treten insbesondere zu Beginn einer Opioidtherapie bei 20–40% der Patienten auf. Von daher ist die Gabe eines An-

tiemetikums für die ersten 7 bis 14 Tage empfehlenswert. Bei Auftreten neuer Nebenwirkungen unter Dauertherapie mit Opioiden ist stets nach möglichen anderen Ursachen zu suchen und diese sind symptomatisch zu behandeln! ("Sündenbockfunktion" des Opioids !) (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Opioidwirkungen

| Opioidwirkung | Häufigkeit | Tachyphylaxie | Therapie |
|---|-----------------------|---------------|--|
| Obstipation | < 90% | keine | obligate prophylaktische Laxantiengabe, 1. Wahl antiresorptiv /hydragog wirkende Laxantien (z.B. Macrogol); ergänzend Osmotika, Gleitmittel, Irritantien (Quellstoffe), Kombinationen sinnvoll |
| Nausea/Emesis | ca. 20 - 40% | ja | initial empfohlen Antiemetika, 1.Wahl Haloperidol 0,5 bis 1,5 mg/d oder Metoclopramid. Ergänzend Dimenhydrinat, Cyclizin, Hyoscin, Cisaprid, Domperidon, Kortikosteroide, 5 HT3-Blocker; keine Kombination von prokinetisch und anticholinerg wirksamen Substanzen |
| Sedierung | ca. 20% | ja | Überprüfung der Opioiddosis (geringerer Bedarf?), Psychoanaleptica, Opioidwechsel |
| Verwirrtheit Halluzinationen Alpträume | selten (erfragen!) | keine/selten | Überprüfung der Opioiddosis (geringerer Bedarf?), Opioidwechsel, Neuroleptika (z.B. Haloperidol in adäquater Dosis) ggf. rückenmarknahe Analgesie |
| Schwitzen | selten | keine/selten | Anticholinergika, Opioidwechsel |
| Juckreiz | selten | keine/selten | Antihistaminika, Hautpflege, ggf. Opioidwechsel |
| Harnverhalt | selten | ja | Medikamentenrevision (Synergismus mit anderen Substanzen?) Parasympathomimetika, Opioiddosisreduktion / -wechsel |
| Myoklonien | selten | keine | Antikonvulsiva, Benzodiazepine (Clonazepam), Opioiddosisreduktion / -wechsel, Myotonolytika |
| Xerostomie | häufig | keine | lokale Maßnahmen, Stimulation der Salivation, Reduktion anticholinergischer Medikation |

Stufe II: Opioide bei mäßig starken bis starken Schmerzen

In der zweiten Stufe ist die regelmäßige Einnahme von retardierten schwach wirkenden Opioiden die Therapiebasis. Das Fortführen der Medikation mit Nicht-Opioidanalgetika ebenso wie die schmerztypgerechte Ergänzung um Ko-Analgetika ist empfehlenswert. Etwa ab einem Dosisbereich von 600 bis 800

mg/d dieser Opioide wird meist die Umstellung auf ein Opioid der Stufe III notwendig sein (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Opioide der Stufe II

| Substanz | Zubereitung | Einzel-dosis (mg) | Wirkdauer (h) | Besonderheit |
|------------------------|-------------------|-------------------|---------------|---|
| Codein | p.o. nicht retard | 60 | 3-4 | antitussiv > analgetisch |
| Dihydrocodein | p.o. retard | 60-120 | 8-12 | ausgeprägt obstipierend |
| Tilidin/Naloxon | p.o. retard | 100-200 | 8-12 | möglicherweise weniger obstipierend, bei Leberinsuffizienz Wirkabschwächung |
| Tramadol | p.o. retard | 100-200 | 8-12 | mögl. Vorteil bei Neuropathien durch noradrenerge Wirkung |

Stufe III: Opioide bei starken bis stärksten Schmerzen

In der dritten Stufe ist die Therapiebasis die regelmäßige Einnahme von retardierten stark wirkenden Opioiden entsprechend ihrer Wirkdauer. Auch hier ist die gleichzeitige Gabe von Nicht-Opioiden sowie die Ergänzung um Ko-Analgetika in Abhängigkeit vom Schmerztyp sinnvoll.

Die WHO bezeichnet Morphin als das Referenzopioide dieser Stufe, wobei das Verhältnis von oralem (rektalem) zu parenteralem Morphin in der Dauertherapie aufgrund der Bioverfügbarkeit 3 (2) : 1 beträgt. Bei eingeschränkter Nierenfunktion können unter laufender Morphintherapie Nebenwirkungen durch Retention seiner aktiven Metaboliten (Morphin 3- und Morphin 6-Glucuronid) verstärkt auftreten. Hier ist dann eine Dosisreduktion oder der Wechsel auf ein anderes stark wirkendes Opioid notwendig. Nach dem derzeitigen Wissensstand sind alle anderen stark wirkenden Opioide gleichwertig bezüglich ihrer Wirkungen und Nebenwirkungen. Es gibt keine gesicherten Differenzialindikationen oder Indikations-einschränkungen (siehe Tabellen 6 und 7).

Tabelle 6: Therapie mit Morphin

| Applikationsweg | Zubereitungsform | Einzel-dosis | Wirkdauer | Besonderheit / Indikationsbereich |
|-----------------|------------------------------|--------------|-----------|---|
| Oral | retard Kps, Tbl, Granulat | ab 10mg | 8-12h | Basismedikation |
| | ultraretard Tbl | ab 20mg | (12)-24h | |
| | nicht retard Lsg, Tbl. | ab 5mg | 4h | |
| Rektal | nicht retard Supp. | ab 10mg | 4h | Dosisfindung, Bedarfsmedikation bei Durchbruchschmerzen |
| Subcutan | pro injectione | ab 2,5-5mg | 4h | p.o. Gabe nicht |

1.7.4 Medikamentöse Schmerztherapie

| | | | | |
|-----------------------------|----------------|------------|-------|---|
| | | | | möglich, intakte Gerinnung, kontinuierliche Gabe bei Langzeitgabe empfohlen |
| Intravenös | pro injectione | ab 2,5-5mg | 4h | p.o. Gabe nicht möglich, sicherer Zugang nötig, kontinuierliche Gabe bei Langzeitgabe empfohlen |
| Epidural/intrathekal | | | 8-12h | individuelle Dosisfindung erforderlich, Umrechnungsfaktoren nur Näherungswerte |

Tabelle 7: Alternative Opiode zu Morphin

| Substanz | Applikation | Einzel-dosis | Wirkdauer | Besonderheit |
|-----------------------|-------------|--------------|-----------|---|
| Fentanyl | transdermal | ab 25µg/h | (48)-72 h | lange Wirkdauer, verzögertes Wirkmaximum (12-24h) nur bei stabilen Schmerzen ohne Tagesrhythmik, ungeeignet zur Soforttherapie |
| L-Methadon | p.o. | ab 2 mg | 6-12 h | individuelle Kinetik mit der Gefahr der Kumulation, deshalb sorgfältige Titration; u.U. vorteilhaft bei neuropathischen Schmerzen |
| | i.v. | ab 1 mg | 6-12 h | s.o., bei Schmerzattacken unter Methadontherapie äquianalgetische Dosis: 10 mg p.o. = 5 mg i.v. |
| Oxycodon | p.o. retard | ab 10 mg | (8)-12 h | Prodrug, hepatische Aktivierung notwendig, hohe orale Bioverfügbarkeit |
| Hydromorphonon | p.o. retard | ab 4 mg | (8)-12 h | hohe orale Bioverfügbarkeit, kein relevanter aktiver Metabolit, geringe Eiweißbindung |
| | s.c./i.v. | ab 2 mg | 4-(6) h | bei Schmerzattacken unter Hydromorphontherapie gute subkutane Verträglichkeit, äquianalgetische Dosis: 8mg p.o. = 2 mg s.c. |

| | | | | |
|---------------------|-----------|-----------|---------|--|
| Buprenorphin | s.l. | ab 0,2 mg | (6)-8 h | als partieller μ -Agonist Kombination mit μ - Agonist vermeiden! Eine Steigerung der Tagesdosis > 4mg erbringt wahr- scheinlich keine Steige- rung der Analgesie |
| | i.v./s.c. | ab 0,1 | (6)-8 h | s.o., besondere Indikation erforderlich. äquianalgetische Dosis: 0,4 mg s.l. = 0.3mg i.v. |

Wechseln des Opioides

Bei einem ungünstigen Verhältnis von Nebenwirkungen und Analgesie oder bei unzureichender Schmerzlinderung trotz schmerztypadäquater Gabe von Ko- Analgetika und angemessener Dosissteigerung kann ein Wechseln des Opioids erfolgreich sein.

Für die Umstellung gilt die 50%-Regel, d.h. die rechnerisch ermittelte äquianalgetische Tagesdosis wird um (30)–50% reduziert und dann erneut gegen den Schmerz titriert. (Ausnahme: L-Methadon: Beginn mit einer Einzeldosis von 10% der oralen Morphintagesdosis, jedoch < 6mg, die bei Bedarf alle 3h wiederholt werden darf. Nach zwei bis drei Tagen Aufteilung der de facto benötigten Tagesdosis auf zwei bis drei Einzeldosen ggf unter erneuter 30% Dosisreduktion aufgrund der Kumulationsgefahr bei verzögertem Erreichen einer stabilen Serumspiegels). Die empfohlenen Umrechnungsfaktoren für Opiode stellen nur Näherungswerte dar, die im Einzelfall deutlich unter- oder überschritten werden können (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8. Empfohlene Umrechnungsfaktoren (bezogen auf Tagesdosen).

| Wechsel von | auf | Faktor |
|---|------------------------------|--|
| Morphin p.o. | Oxycodon p.o. | 0,50 (0,75) |
| | Hydromorphon p.o. | 0,13 (0,2) |
| | Fentanyl transdermal | 0,01 |
| | Buprenorphin s.l. | 0,025 |
| | L-Methadon p.o. ^a | (0,02) (0,3) |
| Oxycodon p.o. Hydromorphon p.o. Fentanyl transdermal Buprenorphin s.l. L-Methadon p.o. ^a | Morphin p.o. | 2 (1,34) 7,5 (5) 100 40 (50) (3) |

^a individuelle Titration erforderlich s.o.

Wechseln des Applikationsweges einschließlich rückenmarknaher Verfahren

Bei Schluckunfähigkeit und stabilem Schmerzniveau ohne ausgeprägte Tagesrhythmik ist außerhalb der Terminalphase die Einstellung auf ein transdermales System sinnvoll. Besonders in der Terminalphase ist jedoch die Umstellung auf

eine parenterale Therapie oft notwendig. Hier gilt es, die unterschiedlichen Bioverfügbarkeiten der Substanzen zu beachten. Die subkutane Applikation ist die technisch einfachste und sicherste Methode, wobei die Liegedauer der Kanüle individuell sehr verschieden ist (1–7 Tage). Die intravenöse Gabe ist bei vorhandenem venösen Dauerzugang auch ambulant möglich und die Methode der Wahl bei gleichzeitiger parenteraler Volumen-/Ernährungstherapie. Vor einer sublingualen Therapie sind die intraoralen Schleimhautverhältnisse zu prüfen. Eine transdermale Therapie ist nur bei stabilen Tumorschmerzen ohne wesentliche Tagesrhythmik sinnvoll. Wesentlich ist die Beachtung der erheblichen Trägheit des Systems mit langen An- und Abflutzeiten. Für die Terminalphase sind transdermale Systeme deshalb zumeist ungeeignet.

Die peridurale/intrathekale Therapie ist bei opioidsensiblen Schmerzen, aber intolerablen Nebenwirkungen bei erforderlicher Dosissteigerung einer systemischen Applikation, indiziert. Kontraindikationen dieser Verfahren sind Gerinnungsstörungen, Sepsis oder Infektion im Zugangsbereich sowie das Fehlen einer fachgerechten Weiterbetreuung. Relative Kontraindikationen stellen eine rasche Tachyphylaxie bei systemischer Opioidgabe und schwer wiegende anatomische Veränderungen im Spinalkanal dar. Die Wahl der Methode hängt von der vermutlichen Therapiedauer ab. Beträgt diese wenige Tage bis Wochen, ist der untertunnelte oder unmittelbar transkutan ausgeleitete Periduralkatheter zu bevorzugen. Die Anlage eines Portsystems mit externer Pumpe ist für eine peridurale/intrathekale Therapie über Wochen bis Monate empfehlenswert. Die vollständige Implantation eines Pumpensystems sollte nur bei einer vermutlichen Therapiedauer von mindestens drei Monaten erfolgen. In der Dauertherapie ist die ausschließliche Gabe von Opioiden, ggf. ergänzt durch Clonidin, zu bevorzugen. Die Zugabe von Lokalanästhetika (Bupivacain, Ropivacain) ist für ambulant behandelte Patienten umstritten.

Ko-Analgetika bei definierten Schmerzarten

Ko-Analgetika sind Substanzen, die bei definierten Schmerzarten in Abhängigkeit von der jeweiligen Pathophysiologie gelegentlich als Monosubstanz, meist aber in Ergänzung der Analgetika, effektiv sind. Ihre Wirkung erklärt sich durch Modulation der nozizeptiven Afferenzen und/oder Interferenz mit den absteigenden antinozizeptiven Bahnen. Häufig haben die Medikamente keine Zulassung für die Indikation Schmerz, sodass ihre Anwendung im Rahmen der therapeutischen Freiheit in der Verantwortung des verordnenden Arztes liegt (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Ko-Analgetika in Abhängigkeit vom Schmerztyp

| Schmerztyp | Ko-Analgetikum Tagesdosis | Besonderheit |
|--|---|--|
| Knochen-schmerz | Bisphosphonate Calcitonin | p.o. und i.v. möglich, Ausweichsubstanz, auch als Nasenspray, s.c./i.v. |
| Viszeraler Schmerz + Kolik + Ödem + Kapselspannung | 40-80mg Butylscopolamin 3-6g Metamizol Kortikosteroid Kortikosteroid | p.o. unwirksam! Nur auf den Gastrointestinaltrakt wirkend auf Urogenital- und Intestinaltrakt wirkend initial höhere Dosierung initial höhere Dosierung |

1.7.4 Medikamentöse Schmerztherapie

| | | |
|---|---|---|
| Neuropathisch heiß, hell, brennend | 25-75 (150) mg Amitriptylin ^a 25-75 (150) mg Imipramin ^a | höchste Dosis zur Nacht, niedrigere Abendgabe, ggf. Alternative bei kardialen Problemen |
| Neuropathisch einschießend | 5-20mg Paroxetin ^a 600- 1200mg Carbamazepin ^a | bestuntersuchte Substanz, zahlreiche Wechselwirkungen und Kontraindikationen zahlreiche Wechselwirkungen und Kontraindikationen |
| | 200-400mg Phenytoin ^a 1,2-2,4g Gabapentin ^a | neuere Alternativsubstanz, kaum Wechselwirkungen und Kontraindikationen; Anpassung an Nierenfunktion erforderlich Benzodiazepinderivat, sedierend, Muskelrelaxans |
| | 2-4 (8)mg Clonazepam ^a | siehe Carbamazepin, u.U. weniger Nebenwirkungen |
| Neuropathisch krampfartig Phantomschmerz | 600-1200 mg Oxcarbazepin ^a 60-100mg Baclofen ^a 50-200 IE Calcitonin | ggf. Kombination mit Antikonvulsiva Therapiedauer und -dosis nicht eindeutig |
| Muskelschmerz | | keine Dauermedikation, Beobachtung nicht-pharmakologischer Optionen |
| Myogelosen | 200-400mg Tetrazepam | Optionen |
| Muskelspastik | 60-100mg Baclofen ^a | auch bei Myoklonien |

^a = einschleichende Dosierung erforderlich!

Neurodestruktive Verfahren in der Tumorschmerztherapie

Methoden sind intrathekale Neurolysen, Chordotomie, Myelotomie, DREZ-Läsion (Dorsal Root Entry Zone Koagulation) und Thermoläsion des Ganglion Gasseri. Sie sollten nur von erfahrenen Therapeuten durchgeführt werden.

Ihre Indikation muss aufgrund möglicher schwer wiegender Akut- (Blasen-/Mastdarmstörung, Paraparese) und Spätkomplikationen (Deafferentierungsschmerz) sehr sorgfältig gestellt werden. Die Methoden der konservativen und anästhesiologischen Schmerztherapie sollten nach Möglichkeit vorher ausgeschöpft sein.

Eine Ausnahme stellt die Neurolyse des Ganglion coeliacum dar, welche bei rein viszerale Schmerzen im Oberbauch (Magen, Duodenum, Pankreas, Leber, Milz, Querkolon) indiziert ist. Ihre Komplikationsrate liegt zwischen 1 bis 3% bei einer Wirkdauer von Tagen bis Monaten.

8. Besondere Therapiesituationen

Inoperable enterale Obstruktion in der Subileussituation

In der (Sub-)ileussituation ist auch im Terminalstadium zunächst der Versuch einer konservativen Therapie mit hoch dosierten Kortikosteroiden (z.B. 36 mg Dexamethason pro Tag) und anschließender enteraler ggf. auch parenteraler Gabe von Prokinetika/Cholinergika indiziert. Bei gegebener Inoperabilität ermöglicht die konservative pharmakologische Therapie (s.u.) ein u.U. mehrwöchiges relativ beschwerdearmes Überleben.

Inoperable enterale Obstruktion (Ileus)

Bei Schmerzen werden Opioide in analgetisch suffizienter Dosis gegeben, bei Koliken ergänzt durch Metamizol (6g/d) oder durch das gleichzeitig antisekretorisch wirkende N-Butylscopolamin (60–80mg/d). Bei hohem Verschluss reduziert Octreotid aufgrund seiner antisekretorischen Wirkung die Volumenbelastung des Darmes. Gleiches gilt für Protonenpumpenhemmer. Bei Übelkeit/Erbrechen sind Dimenhydrinat, Cyclizin, Scopolamin (transdermal, s.c.), Haloperidol sowie Kortikosteroide indiziert. Die Anlage einer Magensonde ist nicht zwingend notwendig, oft toleriert der Patient seltenes Erbrechen besser. Die Anlage einer perkutanen Gastrostomie (PEG) zur Entlastung ist besonders bei hohem Verschluss zu erwägen.

Akuter Atemnotanfall

Zur symptomatischen Therapie akuter Atemnot werden initial beim opioidnaiven Patienten 5–10 mg Morphin, beim opioidgewöhnten 10–20% der Tagesdosis des Opioids s.c./ i.v. gegeben und die Dosis in der Folgezeit nach Klinik gesteigert. Zur Therapie der Angst wird Lorazepam (auch buccal) oder Midazolam als Kurzinfusion nach Effekt gegeben.

Neuropsychiatrische Symptome

Delirante Zustände (Verwirrtheit, Desorientierung und Halluzinationen) treten bevorzugt in der Terminalphase auf. Vor Einleiten einer symptomatischen Therapie müssen stets (behandelbare) medikamentöse oder erkrankungsbedingte Ursachen ausgeschlossen werden (z.B. Hyperkalziämie). Zur symptomatischen Therapie eignen sich Neuroleptika bei delirantem Syndrom (z.B. Haloperidol selten > 30mg/d), Benzodiazepine bei ausgeprägten Angstzuständen sowie bei Agitation und motorischer Unruhe (z.B. Lorazepam, Midazolam).

Literatur

1. Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung zur Schmerztherapie (DIVS) (1999) Leitlinien zur Tumorschmerztherapie. Tumordiagnostik Therapie 20: 105–129
2. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (2000) Empfehlungen zur Tumorschmerztherapie
3. Arbeitskreis Tumorschmerztherapie der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (DGSS) und der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP) (1996) Anleitung zur Tumorschmerztherapie bei Erwachsenen
4. Arbeitsgruppe Schmerz beim Bundesministerium für Gesundheit (1995) Leitlinien zur Tumorschmerztherapie
5. WHO (1996) Cancer pain therapy. WHO publishing, Geneve
6. EAPC Expert Working Group (2001) Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendation Br J Cancer 84: 587–593
7. Radbruch L, Loick G et al (2000) MIDOS. Elektronische Datenbank für Palliativstationen. Schmerz 214 : 231–239

Verfahren zur Konsensbildung

Erstellung durch eine **Expertengruppe** im Auftrag der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Schmerztherapie (DIVS)

Mitglieder der Arbeitsgruppe waren:

Prof. Dr. I.A. Adamietz, Herne; Dr. D. Beck, Göttingen; PD Dr. I. Gralow¹, Münster; PD Dr. St. Grond, Köln; Dr. G. Hanekop, Göttingen; Dr. U. Hankemeier¹, Bielefeld; Prof. Dr. E. Heidemann, Stuttgart; Dr. L. Hoffmann¹, Hamburg; Prof. Dr. J. Jage¹, Mainz; PD Dr. R. Kath, Essen; Prof. Dr. E. Klaschik, Bonn; Dr. M. Kloke¹, Essen; PD Dr. O. Kloke, Essen; Dr. M. Lempa, Köln; Dr. G. Lindena-Glaess, Limburg; F. Nauck, Bonn; PD Dr. L. Radbruch¹, Köln; Prof. Dr. W. Sohn¹, Düsseldorf; PD Dr. M. Strumpf¹, Bochum; G. Tietze-Schillings, Essen; PD Dr. V. Tronnier, Heidelberg; Dr. M. Weber, Mainz; PD Dr. U. Zeilhofer¹, Erlangen; Prof. Dr. M. Zenz, Bochum

¹ Mitglieder des Redaktionsteams

Das vorliegende Manuskript wurde einem Delphi-Verfahren unterzogen. Daran nahmen Leiter bzw. deren Stellvertreter aus 59 deutschen palliativmedizinischen Einrichtungen teil.

Beratend haben weiter im Rahmen des durch ISTO durchgeführten Abstimmungsverfahrens mitgewirkt:

Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT)
Arbeitsgemeinschaft Radioonkologie
Arbeitskreis Supportivmaßnahmen in der Onkologie
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie
Deutsche Gesellschaft für Pathologie
Deutsche Röntgengesellschaft

Aktualisierung 2001

Die Leitlinie wurde von der Leitlinienkoordinatorin den Mitgliedern der Expertengruppe vorgelegt, Änderungen und Ergänzungen wurden nach Rücksprache mit der Leitlinienkoordinatorin eingearbeitet. Anschließend wurde die Leitlinie folgenden Institutionen vorgelegt und deren Änderungswünsche wurden nach Rücksprache mit der Leitlinienkoordinatorin berücksichtigt.

Arbeitsgemeinschaften

- AEK-P
- AIO
- ARO
- ARNS
- CAO
- AK Supportivmaßnahmen in der Onkologie

Fachgesellschaften

- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM)
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)
- Deutsche Gesellschaft für klinische Pharmakologie und Toxikologie (DGPT)
- Deutsche Gesellschaft für Pathologie
- Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin
- Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)
- Deutsche Röntgengesellschaft
- Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (DGSS)
- Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie (DIVS)
- Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCh)

Kooperierende Institutionen

- Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT)
- Verband der Angestellten-Krankenkassen (VdAK)
- Medizinischer Dienst der Krankenkassen (MDS)

Leitlinienkoordination

Dr. Marianne Kloke
Innere Klinik und Poliklinik (Tumorforschung)
Universitätsklinikum GHS Essen
Hufelandstraße 66
D-56177 Essen

Zitierbare Quellen:

Deutsche Krebsgesellschaft: Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien 2002; 3. Auflage 2002

Erstellungsdatum: Januar 2000

Überarbeitete, aktualisierte Fassung: Oktober 2001

Nächste Aktualisierung geplant: 2009

©: Dt. Krebsgesellschaft u.a.