



Arzneiverordnung in der Praxis

THERAPIEMPFEHLUNGEN DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT 3. AUFLAGE 2007

TUMOR- SCHMERZEN



Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft

Evidenz in der Medizin

Die Wirksamkeit eines Arzneimittels bzw. einer therapeutischen Maßnahme kann nur dann als nachgewiesen gelten, wenn hierzu Belege, d. h. eine ausreichende »Evidenz«, aus validen klinischen Prüfungen vorliegen.

In der Wertigkeit haben Nachweise zum Erreichen bedeutender therapeutischer Ziele wie Reduktion von Morbidität und Letalität Vorrang vor Nachweisen der Beeinflussung von Surrogatparametern wie z. B. Senkung von LDL-Cholesterin oder Blutdruck. Der Wirksamkeitsnachweis sollte wichtigste Grundlage für eine therapeutische Entscheidung sein.

Die Therapieempfehlungen versuchen daher, insbesondere mit den »**Kategorien zur Evidenz**« trans-

parent zu machen, für welchen Wirkstoff und für welche Indikation eine Wirksamkeit belegt ist. Ergebnisse klinischer Studien können aber nur *eine* Grundlage der ärztlichen Therapieentscheidung sein, da eine Vielzahl individueller Gegebenheiten des einzelnen Patienten berücksichtigt werden muss und Unterschiede zwischen Studien- und Versorgungsrealität die Regel sind. Hinzu kommt, dass es nicht für alle therapeutischen Maßnahmen Belege zur Wirksamkeit gibt bzw. geben kann. Auch für diese Situation finden sich in den Therapieempfehlungen Hinweise. Letztlich ist der Arzt hier gefordert, auf der Basis bislang vorliegender Kenntnisse und Erfahrungen das für den Patienten Richtige zu tun.

Kategorien zur Evidenz



Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie) bzw. durch eine oder mehrere valide Metaanalysen oder systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien. Positive Aussage gut belegt.



Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch zumindest eine adäquate, valide klinische Studie (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie). Positive Aussage belegt.



Negative Aussage (z. B. zu Wirksamkeit oder Risiko) wird gestützt durch eine oder mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie), durch eine oder mehrere Metaanalysen bzw. systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien. Negative Aussage gut belegt.



Es liegen keine sicheren Studienergebnisse vor, die eine günstige oder schädigende Wirkung belegen. Dies kann begründet sein durch das Fehlen adäquater Studien, aber auch durch das Vorliegen mehrerer, aber widersprüchlicher Studienergebnisse.

Empfehlungen zur Therapie von Tumorschmerzen

3. Auflage 2007

Inhaltlich abgestimmt mit der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (DGSS). Vorgelegt der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP), der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG) und der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM).

Arzneiverordnung in der Praxis, Band 34
Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen), Januar 2007

VORWORT 4

GRUNDLAGEN 5

Vorbemerkungen zur Pathologie, Pathophysiologie,
Klassifikation und Epidemiologie 5

Diagnostik 7

THERAPIE. 8

Indikationsstellung zur Therapie 8

Therapieziel 8

Nichtmedikamentöse Therapie 8

Pharmakotherapie 9

Unerwünschte Wirkungen und deren Behandlung 19

Weiterführende therapeutische Verfahren 22

LITERATUR 23

ANHANG 30

Kurzgefasster Leitlinien-Report zur Methodik 30

Laut Gesundheitsberichterstattung des Bundes weisen bereits bei der Erstdiagnose einer Tumorerkrankung etwa 28 % der Patienten Schmerzen auf, in fortgeschritteneren Tumorstadien können je nach Tumorerkrankung 40 bis 100 % der Patienten betroffen sein (1). Die Defizite in der Behandlung von Tumorschmerzen sind in Deutschland noch nicht völlig behoben, obwohl die Betäubungsmittelverschreibung 1998 erleichtert wurde und nach den Angaben des Arzneiverordnungs-Reports die Verordnung von Opioiden deutlich zugenommen hat (2). Dies unterstreicht die Notwendigkeit, besonders auch für die an vorderster Stelle in die Betreuung onkologischer Patienten einbezogenen Hausärztinnen und Hausärzte medizinisch qualifizierte, aber auch industrieunabhängige Orientierung zu geben.

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) hat bereits in den ersten beiden Auflagen der vorliegenden Therapieempfehlungen (1996 und 2000) versucht, auf der Grundlage vorhandener Studien, systematischer Übersichten und evidenzgestützter Leitlinien Transparenz darüber zu schaffen, für welche pharmakotherapeutischen Maßnahmen die Wirksamkeit nachgewiesen ist bzw. für welche nur unzureichende Belege vorhanden sind. Dabei wird auch der Versuch unternommen, für die gerade in der Tumorschmerztherapie nicht seltenen Situationen Wegweisung zu geben, in denen u. a. auch aus ethischen Gründen nur eine limitierte Datenlage zur Verfügung steht.

Die AkdÄ sieht sich in ihrem Vorgehen durch die Zertifizierung im Leitlinien-Clearingverfahren des Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin (ÄZQ) bestätigt, bei dem die Therapieempfehlungen zum Tumorschmerz im internationalen Vergleich eine Spitzenposition erzielten – punktgleich mit der entsprechenden Leitlinie der amerikanischen Agency for Healthcare Policy Research (AHCPR) (2;3).

Die AkdÄ verbindet mit der vorliegenden Publikation, wie auch mit den vorangegangenen Auflagen, den Wunsch und die Hoffnung, dass diese Empfehlungen in der Ärzteschaft und insbesondere unter den hausärztlich tätigen Kolleginnen und Kollegen weite Verbreitung und Akzeptanz finden und damit zu einer Verbesserung der Schmerzbehandlung Tumorkrankter in Deutschland beitragen. Diese Therapieempfehlungen repräsentieren den Konsens der entsprechenden Fachmitglieder und allgemeinmedizinischen Kommissionsmitglieder und wurden durch den Vorstand der Arzneimittelkommission beschlossen. Die Therapieempfehlungen wurden inhaltlich abgestimmt mit der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (DGSS). Sie lagen darüber hinaus der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP), der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG) und der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM) vor.

Prof. Dr. med. R. Lasek

Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen

Prof. Dr. med. H. K. Berthold

Prof. Dr. med. W.-D. Ludwig

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

1. Robert Koch Institut/Statistisches Bundesamt: Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 7, Chronische Schmerzen.
2. Radbruch L, Nauck F, Sabatowski R: Germany: Cancer pain and palliative care--current situation. J Pain Symptom Manage 2002; 24: 183–187.
3. Abschlussbericht des ÄZQ zum Leitlinien-Clearingverfahren 2006.

Vorbemerkungen zur Pathologie, Pathophysiologie, Klassifikation und Epidemiologie

Durch Malignome hervorgerufene Schmerzen haben verschiedene Ursachen (Tabelle 1), die sowohl einzeln als auch in Kombination auftreten können. Grundsätzlich muss mit chronischen und akuten Schmerzen gerechnet werden. »Tumorschmerz« kann unabhängig vom Stadium des zugrunde liegenden Tumors auftreten. Die Schmerzprävalenz nimmt mit fortschreitender Erkrankung zu. Nicht selten sind allerdings die Schmerzen das erste Symptom einer Tumorerkrankung, das zur Diagnose führt. Man unterscheidet tumorbedingte, tumortherapiebedingte und tumorunabhängige Schmerzen (Tabelle 1).

Tumorbedingte Schmerzen

Schmerzen, die durch direkte Gewebeschädigung vom Tumor hervorgerufen werden, nehmen den Hauptanteil (60–90 %) therapiebedürftiger Schmerzen beim Erwachsenen ein (Tumorkompression, Tumorwachstum in Nerven, Freisetzung von Mediatoren, Veränderungen des Mikromilieus etc.). Bei der Mehrzahl der Patienten mit Tumorschmerzen lassen sich organisch begründete Schmerzursachen feststellen (1), jedoch werden bei vielen Patienten die somatisch ausgelösten Schmerzzustände durch psychosoziale Faktoren verstärkt bzw. unterhalten.

Nach Topographie, Schmerzqualität oder -mechanismus kann der tumorbedingte Schmerz weiter klassifiziert werden (Tabelle 2). In vielen Fällen ist der genaue Schmerzmechanismus jedoch nicht einzugrenzen.

Neben Dauerschmerzen können auch schwer zu beherrschende einschneidende Schmerzattacken vorhanden sein. Diese **Durchbruchschmerzen** (»breakthrough pain«) können als zeitweise Exazerbation über einen stabilen Ruheschmerz bei einem Patienten auch unter dauernder Opioidtherapie auftreten (2) oder als Belastungsschmerz (»incident pain«) durch eine Aktion des Patienten, z. B. durch Bewegung, Schlucken, Wasserlassen, Defäkation

oder Husten induziert werden. Für diese Schmerzen, die bei über der Hälfte der Karzinompatienten und besonders bei Skelettbefall auftreten, sollte der Patient eine schnell wirksame Bedarfsmedikation, in der Regel mit dem Opioid der Basismedikation, erhalten (3;4). Außerdem ist die Basisanalgesie (Opioid, Intervall, Koanalgetikum) zu überprüfen und gegebenenfalls zu intensivieren.

Schmerzen können durch Symptome der Tumorerkrankung oder durch das Tumorwachstum selbst ausgelöst werden. Diese Schmerzen werden in der Literatur häufig als »**tumorassoziert**« aufgeführt. Eine Herpes-Zoster-Infektion und die postzosterische Neuralgie können als paraneoplastisches Syndrom auftreten. Durch Immobilisation können – gerade bei mangelhafter Pflege –

Tabelle 1: Beispiele für Schmerzursachen und deren Häufigkeit (%) bei Tumorpatienten

Tumorbedingt (60–90 %)

- Knochen-/Weichteilinfiltration
- Kompression und Infiltration von Nerven-, Blut- und Lymphgefäßen
- Tumornekrosen an Schleimhäuten mit Ulzeration und Perforation
- Ausbildung eines Hirnödems

Zusätzlich in 5–20 % (früher verwendeter Begriff: »**tumorassoziert**«):

- Paraneoplastisches Syndrom
- Zosterneuralgie, Pilzinfektion
- Venenthrombose, Lymphödem
- Dekubitus

Therapiebedingt (10–25 %)

- Operation (Nervenläsion, Vernarbung, Ödem, Muskelverspannung)
- Radiatio (Fibrose, Neuropathie, Strahlenosteomyelitis, Mukositis)
- Chemotherapie (Entzündung, Paravasat, Mukositis, Neuropathie)

Tumorunabhängig (3–10 %)

- Migräne
- Kopfschmerzen, unspezifische Rückenschmerzen, Rheumatooidarthritis

Tabelle 2: Klassifikation tumorbedingter Schmerzen

Nozizeptorschmerz

Somatischer Schmerz

spitz, stechend, gut lokalisierbar, umschrieben

- Knochen- und Periostschmerz
helle, gut lokalisierbare Schmerzen, meist bei körperlicher Belastung und bei bestimmten Bewegungen
- Weichteilschmerz
bohrende, drückende Dauerschmerzen oder bewegungsabhängige stechende, schneidende Schmerzen, an den Schleimhäuten auch brennend
- Ischämieschmerz
Schmerzverstärkung bei Bewegung; bläulich-livide Verfärbung der Haut

Viszeraler Schmerz

dumpf, schlecht lokalisierbar, kolikartig

Neuropathischer Schmerz

(Dysästhesie, Allodynie, Hypo- oder Hyperästhesie, Hyperalgesie)

- lanzinierender Schmerz
spitz, hell, einschneidend, attackenweise
- brennender Dauerschmerz
- sympathisch unterhaltener Schmerz
oftmals nicht einem speziellen Innervationsgebiet zuzuordnen, vergesellschaftet mit trophischen Störungen

schmerzhafte Dekubitalulzera entstehen. Bei Zerstörung der Lymphabflusswegen entsteht ein Lymphödem, das zu schwer behandelbaren Druckschmerzen führt.

Tumorthapiebedingte Schmerzen

Schmerzen durch die Tumorthapie treten bei etwa 17 % der Patienten auf (5), sowohl chronisch als auch akut. Zum Beispiel hinterlassen chemotherapeutische Behandlungen mitunter Mukosaentzündungen, schmerzhafte Polyneuropathien oder aseptische Knochennekrosen. Aufgrund lokaler Bestrahlungen kann es zu Fibrosierungen von Nervenplexus kommen, die sich erst längere Zeit nach der Therapie bemerkbar machen.

Tumorunabhängige oder nichttherapiebedingte Schmerzen

Dabei handelt es sich um Schmerzen, die unabhängig vom Tumor bestehen, sowohl chronisch als auch akut. Als behandlungsbedürftig einzustufen ist z. B. ein primärer Kopfschmerz wie die

Migräne, die eine spezifische Therapie benötigt.

Epidemiologische Bedeutung

Der umfassendste Überblick über die Häufigkeit von Tumorschmerzen stammt von Bonica (6;7). Demnach geben 50 bis 70 % der Tumorpatienten mit fortgeschrittenen Stadien Schmerzen an. Patienten mit Knochen- oder Bauchspeicheldrüsentumoren leiden dabei häufiger unter Schmerzen als Patienten mit Lymphomen oder Leukämien (6) (Abbildung 1).

Unter Schmerzen leiden auf den deutschen Palliativstationen 82 % der Patienten (8). Schätzungen für Deutschland besagen, dass an einem Stichtag etwa 220.000 Menschen einen tumorschmerzbedingten Behandlungsbedarf haben (9).

Oberflächlich betrachtet scheint die Therapie von Tumorschmerzen sehr einfach zu sein. In 90 % der Fälle heißt es, Schmerzen seien bei Tumorpatienten erfolgreich behandelbar. Dieser hohe Prozentsatz gilt allerdings nur für besonders spezialisierte Schmerzzentren (10).

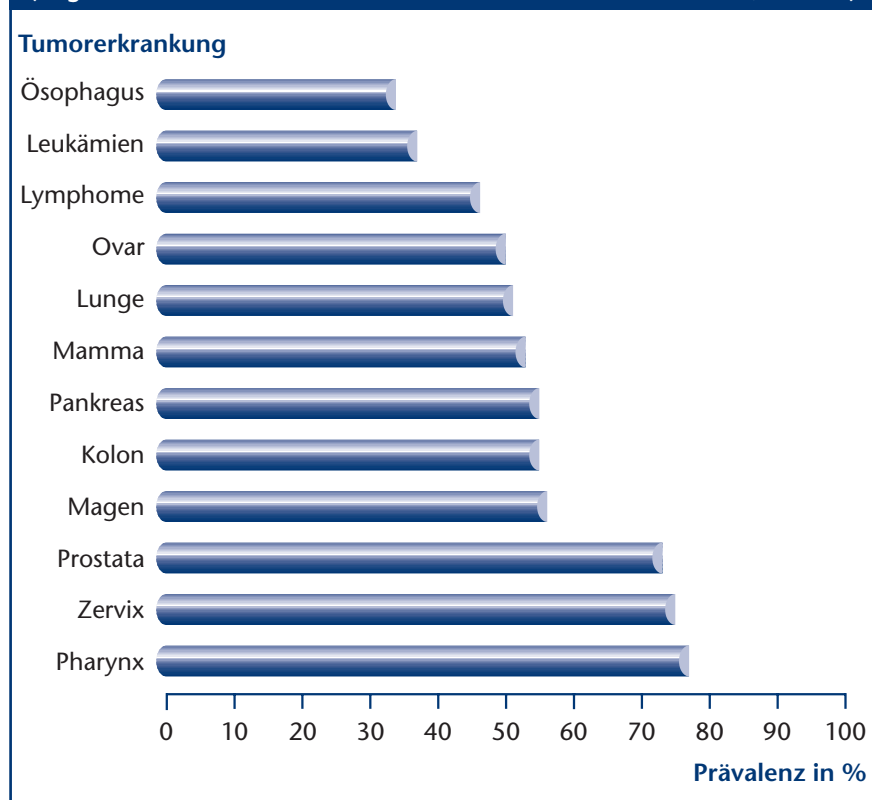
Aber auch mit einfachen Mitteln in der Hausarztpraxis lässt sich den meisten Tumorpatienten durch Anwendung des Stufenschemas der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ausreichend helfen. Die Erfolgsrate der Schmerztherapie bei Tumorpatienten mit Hilfe des WHO-Stufenschemas hängt dabei im Wesentlichen von der Erfahrung der Therapeuten ab.

Obwohl in Deutschland die Betäubungsmittelverschreibung 1998 erleichtert wurde und nach den Angaben des Arzneiverordnungs-Reports die Verordnung von Opioiden deutlich zugenommen hat, sind die Defizite in der Behandlung von Tumorschmerzen noch nicht völlig behoben (11;12) (siehe Abschnitt Therapieziel). Das aus dem Jahre 1929 stammende deutsche Betäubungsmittelgesetz soll die Bevölkerung vor suchtgefährdenden Arzneimitteln (»Suchtgiften«) schützen. Daneben soll gewährleistet werden, dass Betäubungsmittel nicht übermäßig verwendet werden, Patienten nicht abhängig gemacht werden und eine Abhängigkeit nicht auf Dauer unterstützt wird. Zusammen mit dem damit angestrebten Schutz der Bevölkerung werden offensichtlich auch Vorurteile aufgebaut, die die Versorgung der betroffenen Patienten behindern.

Allein die sprachliche Gleichsetzung hochpotenter und in der Regel gut verträglicher Schmerzmittel mit dem Begriff »Betäubungsmittel« lässt viele Patienten sehr skeptisch reagieren, wenn ein frühzeitiger Einsatz so genannter »Betäubungsmittel« im Rahmen einer palliativmedizinischen Therapie erwogen wird (13).

Die Situation der Schmerztherapie und Palliativmedizin in Deutschland wird seit langem als defizitär beschrieben (14;15). In der Übersicht des *International Narcotics Control Boards* liegt Deutschland beim Gesamtverbrauch der Opiode mit 7949 S-DDD (*standardized defined daily doses*) mittlerweile auf Platz sechs hinter den USA, Dänemark, Schweiz, Belgien und Kanada (16). Es wird allerdings nur ein kleiner Teil dieser Opiode bei Tumorschmerzen eingesetzt, der weitaus größte Teil wird für nichttumorbedingte akute und chronische Schmerzen verordnet (17).

Abbildung 1: Anteil der Patienten unterschiedlicher Tumordiagnosen mit mittleren oder starken Schmerzen bei Aufnahme auf die Palliativstation (Angaben aus der Kerndokumentation für Palliativstationen 2004, n=1665)



Jüngere Analysen aus dem Ausland zeigen, dass mit zunehmender Opioidverschreibung der Missbrauch dieser verschriebenen Opioide zunimmt (18). Es gibt allerdings keine Daten, die eine relevante Missbrauchshäufigkeit bei Patienten mit tumorbedingten Schmerzen belegen. Diese ist eher bei Subgruppen mit nichttumorbedingten Schmerzen anzutreffen (19).

Eine jüngere, repräsentative Erhebung (20) in überwiegend deutschen palliativmedizinischen Zentren gibt Auskunft, welche Wirkstoffgruppen und Wirkstoffe hier hauptsächlich zum Einsatz kommen (Tabelle 3).

Diagnostik

Vor einer Diagnosestellung stehen eine sorgfältige Anamneseerhebung, Sichtung der Vorbefunde und körperliche Untersuchung mit neurologischem Status. Inwieweit das Symptom Schmerz durch das Malignom selbst bedingt ist oder ob auch andere Schmerzursachen in Frage kommen, die nicht in direkter Beziehung mit dem

Tumor stehen, kann differentialdiagnostisch allein von der Schmerzanamnese her nicht unterschieden werden. Das Ausmaß einer weitergehenden Diagnostik (z. B. Sonographie, CT, MRT, Szintigraphie, Angiographie) richtet sich nach dem Krankheitsstadium und dem Allgemeinzustand des Patienten.

Das Auftreten bzw. die Verstärkung von Schmerzen bei einem bisher schmerzfreien bzw. -kontrollierten Tumorpatienten erfordert eine erneute Überprüfung der Schmerzdiagnose und muss immer an ein Fortschreiten des Tumorwachstums bzw. an Metastasierung denken lassen.

Darüber hinaus sollten bei dem vielschichtigen Bild akuter wie chronischer Tumorschmerzen eine psychosoziale und eine Schmerzanamnese mit erhoben werden. Dies ist vor allem dann zu berücksichtigen, wenn die somatische Erkrankung nicht allein die Schmerzintensität oder -qualität erklärt. Die Schmerzanamnese beinhaltet körperliche, soziale, psychische und spirituelle Faktoren (21).

Tabelle 3: Liste der am häufigsten verordneten Wirkstoffklassen nach Nauck (20)

Wirkstoffgruppe	Zeitpunkt der stationären Aufnahme (%)	Während der stationären Behandlung (%)
Starke Opioide	50,3	67,9**
Nicht-Opioide	42,0	58,9**
Kortikosteroide	17,8	32,4**
Laxantien	16,3	31,1**
Antiemetika	15,0	26,9**
Magenschutz-Präparate	17,6	23,7**
Neuroleptika	5,2	19,3**
Sedativa/Anxiolytika	7,4	18,4**
Antidepressiva	9,6	15,6**
Diuretika	12,1	14,6
Antihypertensiva	12,3	8,7*
Schwache Opioide	12	10

Angaben der mit den unterschiedlichen Wirkstoffgruppen behandelten 1304 Patienten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme und während der stationären Behandlung in Prozent. Signifikante Unterschiede: ** $p < 0,001$; * $p < 0,01$.

Tumorschmerz ist ein sehr komplexes Problem, vor dessen Lösung durch eine spezifische kausale oder symptomatische Schmerztherapie zunächst eine gründliche Ursachenanalyse stehen muss.

Wo immer eine Beeinflussung des Tumors bzw. seiner Metastasen durch eine spezifische onkologische Therapie erreicht werden kann, ist dies im Sinne einer **kausalen Schmerztherapie** zu meist mit einer Minderung, im günstigsten Fall sogar dem Verschwinden der Schmerzen verbunden (gilt nicht für therapiebedingte Schmerzen). Dabei spielt das Ausmaß der Remission häufig eine untergeordnete Rolle. Auch schon der Wachstumsstillstand kann eine Schmerzlinderung bewirken.

Bei einer bekannten Tumordiagnose müssen daher zunächst kausale Behandlungsmöglichkeiten wie Operation, Chemo-, Hormon-, Immun-, Radioisotopen- oder Strahlentherapie (siehe auch unter nichtmedikamentöser Therapie) in Betracht gezogen werden, die zu einer Beseitigung oder Verkleinerung des Tumors führen oder zumindest zur palliativen Therapie eingesetzt werden können. Natürlich ist die **symptomatische, nichtmedikamentöse oder medikamentöse Schmerztherapie** (siehe unten) nicht erst dann angezeigt, wenn kausale Behandlungsmöglichkeiten komplett ausgeschöpft sind. In der Regel ist ein paralleles Vorgehen nötig und sinnvoll. Dies verpflichtet alle an der Therapie beteiligten

Kollegen zu frühzeitiger interdisziplinärer Zusammenarbeit. So muss der Schmerztherapeut onkologische Therapiekonzepte kennen, die Vertreter der onkologischen Fächer müssen medikamentöse Optionen der Schmerztherapie kennen.

Indikationsstellung zur Therapie

Jeder Tumorschmerz verpflichtet zur therapeutischen Intervention. Eine unterlassene Schmerztherapie erfüllt den Tatbestand der Körperverletzung (22).

Therapieziel

Therapieziel ist die Schmerzreduktion auf ein für den Patienten erträgliches Maß. Das ist bei fast allen Patienten erreichbar (23).

Das Ziel einer Schmerzfreiheit ist oft unrealistisch, sodass in kleinen Schritten Schmerzlinderung erreicht werden sollte. Schmerzlinderung in der Nacht, während Ruhephasen und schließlich bei Bewegungen sind einzelne Schritte.

Hierüber sollte der Patient vor Beginn der Behandlung aufgeklärt werden, um unrealistische Erwartungen an die Schmerztherapie zu vermeiden.

Bei schätzungsweise weniger als 50 % der Tumorpatienten dürfte heute eine ausreichende Schmerzlinderung tatsächlich erreicht werden. Dass dieser Anteil nicht größer ist, liegt nicht allein

an der Missachtung von Ursachenanalyse, Therapiestandards und Notwendigkeit einer umfassenden Therapie (24), sondern auch an der latenten Unterversorgung durch eine zu geringe Zahl erfahrener Therapeuten (25;26) (Tabelle 4). Weitere Gründe für die unbefriedigende Situation sind (siehe auch vorangegangener Abschnitt zur Epidemiologie):

- Patienten und deren Angehörige haben die gleichen Vorurteile gegenüber einer Schmerztherapie, speziell mit Opioiden, wie viele Therapeuten (27). Dabei führen ärztliche Vorurteile und Wissensdefizite vermutlich dazu, dass auch Patienten Vorurteile gegenüber der Schmerztherapie haben.
- Es gibt Schmerzen, die trotz hochdosierter Arzneimittelgaben nicht auf ein erträgliches Niveau gesenkt werden können (z. B. einige Formen neuropathischer Schmerzen).
- Nicht alle Schmerzen lassen sich durch Schmerzmittel oder Koanalgetika (Antidepressiva, Antikonvulsiva) beherrschen, speziell solche nicht, die durch psychische Variablen, wie Gefühle von Hilflosigkeit, Angst oder Depression, wesentlich beeinflusst werden.

Nichtmedikamentöse Therapie

Allgemeine Maßnahmen

Auch wenn durch die Einhaltung festgelegter Behandlungsstandards bei einer großen Zahl von Tumorpatienten Schmerzfreiheit oder zumindest Schmerzarmut erreicht wird, darf nicht außer Acht gelassen werden, dass Tumorpatienten darüber hinaus supportiver, verstehender, tröstender Begleitung im Glauben, sozialer Hilfen und zum Teil auch psychotherapeutischer Krisenintervention bedürfen. Dies gilt nicht allein für die Finalphase ihrer Erkrankung, sondern für den gesamten Verlauf des Tumorleidens.

Psychosoziale Maßnahmen

Neben psychoonkologischen Angeboten (z. B. patientenzentrierte Gesprächstherapie; stützende Gespräche: Partner- bzw. Familiengespräche) können bei

Tabelle 4: Wesentliche Ursachen der Unterversorgung von Tumorschmerzpatienten

- Schmerzdiagnose unkorrekt
- Schmerzintensität unterschätzt
- Dosierintervall zu lang
- Dosierung zu niedrig
- Bevorzugung schwacher Opioide
- Angst vor Toleranz und Entzug
- Angst vor Sucht und Abhängigkeit
- Unkenntnis der BtMVV
- Unkenntnisse im sachgemäßen Umgang mit Opioiden
- Überbetonen von Risiken einer Opioidtherapie
- Fehlende Nutzung von Koanalgetika
- Spezielles Verfahren nicht bedacht

bestehender auffälliger Diagnose- und/oder Krankheitsverarbeitung gezielte Schmerzbewältigungstechniken, verhaltenstherapeutische Maßnahmen sowie Entspannungsverfahren eingesetzt werden.

Mehrere randomisierte Studien weisen auf die positive Wirkung von Hypnose bei Tumorschmerzen hin (28). Eine Metaanalyse zeigt die Effektivität von Entspannungstraining auf tumortherapiebedingte Symptome, unter anderem Schmerzen (29). Natürlich ersetzen diese Therapien nicht eine suffiziente medikamentöse Schmerztherapie, die bei Tumorpatienten absoluten Vorrang hat. Nur für einen Teil der Patienten ist die Mitbehandlung durch einen spezialisierten Psychotherapeuten erforderlich. Im Vordergrund steht die fürsorgliche und mitfühlende Betreuung durch die behandelnden Ärzte und Krankenpflegekräfte. Die kontinuierliche Zuwendung in der therapeutischen Beziehung verschafft dem Patienten Sicherheit.

Physiotherapeutische Maßnahmen

Besonders wichtig ist die physiotherapeutische Behandlung des Lymphödems. Eine ausreichende Schmerzlinderung der durch das Lymphödem induzierten Druckschmerzen ist mit einer medikamentösen Schmerztherapie alleine nicht möglich. Die Druckentlastung durch die Lymphdrainage führt zur Schmerzlinderung (30–32). Kleinere kontrollierte Studien und eine epidemiologische Untersuchung weisen auf eine mögliche Symptomlinderung durch Massagen hin (33).

Strahlentherapie/ Radionuklidanwendung

Die Strahlentherapie gehört eher zu den kausal ansetzenden schmerztherapeutischen Maßnahmen. Sie ist bei schmerzhaften Knochenmetastasen nachweislich wirksam und erbrachte nach Auswertung im Rahmen eines Cochrane Reviews innerhalb eines Monats bei etwa 25 % der Patienten Schmerzfreiheit, bei 41 % der Patienten eine Schmerzreduktion um 50 %, wobei keine relevanten Unterschiede zwischen einzeitlicher und mehrzeitlicher fraktionierter Bestrahlung zu bestehen schei-

nen (34–39). Die Schmerzlinderung setzt mit einer zeitlichen Verzögerung von zwei bis vier Wochen, unter Umständen auch später ein, sodass für die Zwischenzeit eine medikamentöse Analgesie erforderlich wird. Nach initialer Bestrahlung kann sogar eine Schmerzverstärkung eintreten. Bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung und begrenzter Lebenserwartung ist eine individuelle Abwägung der Effektivität und der Belastungen durch die Strahlentherapie erforderlich, wenn z. B. Patienten für die Strahlentherapie stationär aufgenommen werden. Auch mit der Anwendung von Radioisotopen wie z. B. ¹⁵³Samarium-EDTMP oder ⁸⁹Strontium lässt sich eine Schmerzreduktion bei multiplen Knochenmetastasen erreichen (36;37;40).

Weitere Maßnahmen

Für zahlreiche weitere Maßnahmen, die zur Reduktion von tumorbedingten Schmerzen eingesetzt werden, wie z. B. Musikanwendung oder Aromatherapie, aber auch TENS (transkutane elektrische Nervenstimulation) und Akupunktur, liegen bislang keine hinreichend gesicherten und konsistenten Daten vor (36;41–44).

Pharmakotherapie

Bei der medikamentösen Tumorschmerztherapie zeigen sich sowohl die Notwendigkeit als auch die Grenzen der evidenzbasierten Medizin (siehe auch Seite 2, »Evidenz in der Medizin«). Die Daten zur Evidenz, d. h. Belege zur symptomatischen Wirksamkeit der medikamentösen Therapie von tumorbedingten Schmerzen anhand aussagefähiger klinischer Studien, sind im Vergleich zu anderen Gebieten der Arzneimitteltherapie recht lückenhaft (45). Die Ursache hierfür liegt an verständlichen ethischen Bedenken gegenüber plazebokontrollierten Untersuchungen an Tumorpatienten sowie an methodischen Problemen bei dieser Patientengruppe. Die oft begrenzte Lebenserwartung, der Verlust der Funktionsfähigkeit im Verlauf der Erkrankung, die zahlreichen Komorbiditäten und die häufigen kognitiven Einschränkungen führen zu kleinen

Studien mit kurzer Studiendauer und geringen Fallzahlen.

Andererseits sind die pharmakologischen Wirkungen der zum Einsatz kommenden Substanzen bekannt. Ergebnisse einzelner klinischer Studien zur Beeinflussung des Tumorschmerzes (siehe unten) und Metaanalysen zur Opioidtherapie bei anderen chronischen Schmerzen (46;47) zeigen die Effizienz der Therapie. Nicht zuletzt ist die klinische Wirksamkeit für Arzt und Patient gleichermaßen offensichtlich (»evident«).

Empfehlungen der WHO

Zusammengefasst empfiehlt die WHO (48–50) eine

- nicht-invasive, wenn möglich orale Therapie,
- (Dauer)therapie nach festem Zeitplan,
- nach Stufenschema,
- individuell abgestimmt auf den Patienten (48–50).

Orale (nicht-invasive) Therapie

Der Patient bewahrt durch nicht-invasive Darreichungsformen wie die orale, aber auch die transdermale Applikation seine Unabhängigkeit, auch vom Therapeuten. Die orale medikamentöse Applikationsform muss verlassen werden, wenn der Patient z. B. an unstillbarem Erbrechen leidet oder andere nicht therapierbare gastrointestinale Nebenwirkungen (Obstipation!) auftreten oder wenn bei tumorbedingten Schluckstörungen oder Passageeinstengungen eine orale Aufnahme nicht möglich ist. Möglicherweise kann hier z. B. der Einsatz von transdermalen Systemen sinnvoll sein (siehe unten).

Dauertherapie nach festem Zeitplan

Chronische Schmerzen sind meist Dauerschmerzen. Diese müssen auch als Dauertherapie behandelt werden. Retardierten Präparaten ist daher in der Langzeitbehandlung von Tumorschmerzen der Vorzug zu geben. Unter dem Einsatz retardierter Opioide können der Wirkspiegel bei praktikablen Einnahmintervallen konstant im therapeutischen Bereich gehalten und ein Wiederauftreten von Schmerzen verhindert werden. Bei der oralen Einnahme sind

acht- bis zwölfstündliche Einnahmeintervalle und bei den transdermalen Therapien Pflasterwechsel nach (48) 72 bis 84 Stunden notwendig.

Nach Stufenschema

Das Stufenschema der WHO schlägt verschiedene, aufeinander aufbauende Behandlungen vor, die im jeweiligen Fall den individuellen Bedürfnissen und Begleiterkrankungen (siehe Tabellen 6 und 7) des Patienten angepasst werden müssen. Danach sind drei Stufen vorge-
sehen:

■ Stufe I

ein Nicht-Opioid-Analgetikum, z. B. Paracetamol oder NSAR (Ibuprofen, Diclofenac), Koanalgetika und/oder Adjuvantien

■ Stufe II

ein schwach wirkendes Opioid (nicht unter BtMVV), z. B. Tramadol oder Tilidin/Naloxon ± Nicht-Opioid-Analgetikum, Koanalgetika und/oder Adjuvantien

■ Stufe III

ein stark wirkendes Opioid (BtMVV), z. B. Morphin, ± Nicht-Opioid-Analgetikum, Koanalgetika und/oder Adjuvantien

Mit diesem einfachen Schema lassen sich die meisten Tumorschmerzen ausreichend behandeln (Abbildung 2).

Die drei Stufen müssen dabei nicht einzeln der Reihe nach durchlaufen werden. In mehreren Veröffentlichungen

wurde darauf hingewiesen, dass bei mittleren bis starken Tumorschmerzen auch bei opioidnaiven Patienten eine Einstellung mit einem Opioid der Stufe III sicher und effektiv durchgeführt werden kann (51–53). In der kontrollierten Studie von Mariangeli et al. wurden bei den Patienten, die direkt auf Stufe III eingestellt wurden, eine bessere Schmerzlinderung, höhere Zufriedenheit und weniger Therapieänderungen dokumentiert als bei Patienten, die erst mit Stufe II behandelt wurden (54).

Bei zu erwartender rascher Schmerzprogredienz sollte daher frühzeitig eine Therapie mit Opioiden der WHO-Stufe III erfolgen. Sind die Schmerzen jedoch weniger ausgeprägt und ist nicht mit einer baldigen Schmerzprogredienz zu rechnen, ist der Einsatz von Opioiden der WHO-Stufe II gerechtfertigt.

Die Empfehlungen der WHO wurden in mehreren, zum Teil von der WHO geförderten Untersuchungen validiert (23;25;55–57). Auch hier zeigen sich methodische Limitierungen (58), auf die bereits im Zusammenhang mit der evidenzbasierten Bewertung einzelner therapeutischer Interventionen bei der Tumorschmerztherapie hingewiesen wurde. Dennoch können die Studien zeigen, dass die meisten Patienten bereits eine Woche nach Behandlungsbeginn eine deutliche Schmerzreduktion erfahren (25;56;57) und bei etwa 70–100 % aller Patienten ein ausreichender therapeutischer Erfolg erzielt

werden kann (25;55–57). In einer umfangreichen deutschen Studie (57) wurde bei 76 % aller Patienten ein guter, bei 12 % ein ausreichender, bei 12 % ein unzureichender Erfolg der analgetischen Therapie beschrieben. Darüber hinaus zeigte sich, dass Tumorschmerzen bei fast allen Patienten bis in die Finalphase zufriedenstellend gelindert werden können (59).

Die von der WHO erarbeiteten Grundregeln zur Therapie von Tumorschmerzen (48) werden daher zu Recht allgemein akzeptiert und empfohlen (25;60–62). Sie haben wesentlich zur Akzeptanz und Verbreitung einer einfachen und wirksamen Schmerztherapie beigetragen.

In wenigen ausgesuchten Krankheitsfällen, wie z. B. beim Pankreaskarzinom mit viszeralen Oberbauchschmerzen, sollte die Anwendung von Nervenblockaden (Regionalanästhesie, neurolytische Blockaden) durch einen Arzt mit entsprechender schmerztherapeutischer Erfahrung geprüft werden.

Die möglichst frühzeitige Neurolyse viszeraler sympathischer Ganglien kann bei viszeralen Tumorerkrankungen wirksamer als eine Neurolyse im fortgeschrittenen Tumorstadium oder als eine systemische Opioidtherapie sein (63). Schmerzen können allerdings sechs bis zwölf Monate nach Neurolyse durch Regeneration – durch Tumorprogression und -ausbreitung zum Teil auch schon deutlich früher – wieder auftreten.

Nach einer erfolgreichen Probenblockade mit einem Lokalanästhetikum kann nach eingehender Aufklärung des Patienten eine Neurolyse der entsprechenden Nerven oder Nervenwurzeln erfolgen (geeignete Indikationen: z. B. Pankreaskopfkarcinom: Neurolyse des Plexus coeliacus (64)).

Sollte die Effektivität des WHO-Stufenschemas bei einigen wenigen Patienten, z. B. aufgrund exazerbierender Schmerzen oder nicht therapierbarer unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) des Opioids, an ihre Grenzen stoßen, ist der Einsatz epiduraler, intrathekaler oder intraventrikulärer Applikation von Opioiden, gegebenenfalls in Kombination mit Lokalanästhetika oder Adjuvantien (z. B. Clonidin), in Erwägung zu ziehen.

Abbildung 2: Stufenschema der WHO zur Tumorschmerztherapie

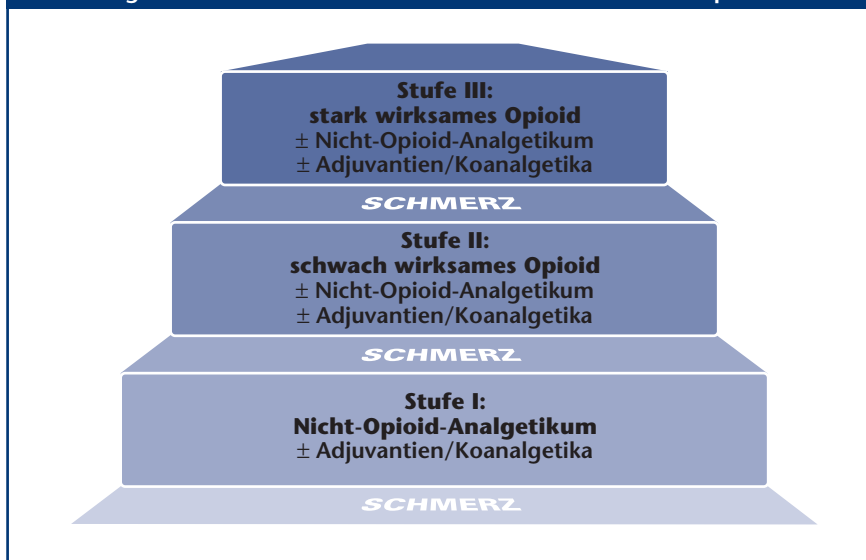


Tabelle 5: Beispiele für Analgetika (orale Darreichungsform, falls nicht anders ausgewiesen), die sich zur Therapie nach Stufenschema eignen sowie wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) und Arzneimittelinteraktionen (IA); pk: pharmakokinetische IA, pd: pharmakodynamische IA

Beachte: Die Verordnung der Wirkstoffe der Stufe I sollte in fixen Dosierungen erfolgen. Die angegebenen Höchstdosen der Opiode der Stufe II sollten nicht überschritten werden. Opiode der Stufe III müssen individuell titriert werden und können im Einzelfall die angegebenen Dosierungen weit überschreiten. Es ist grundsätzlich sinnvoll, die Dosierung an den Fachinformationen zu orientieren. Bei einigen Substanzen (z. B. Paracetamol, Metamizol oder Tramadol) haben sich bei Tumorschmerzpatienten in der klinischen Praxis jedoch höhere Tagesdosen bewährt.

Wirkstoff	Tagesdosis (mg)	Wirkdauer (Std.)	Wichtige UAW/IA
Stufe I nach WHO			
Paracetamol	4–6 x 500–1000	4–6	UAW: Bronchospasmus («Analgetika-Asthma»), toxische Hepatitis (bei Dosierung > 8–10 g/Tag) IA: <i>Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Alkohol</i> missbrauch: verstärkte Leberschädigung (pk); Wirkungsverstärkung von oralen <i>Antikoagulantien</i> möglich (pk), <i>Zidovudin</i> : Neutropenie
Ibuprofen retard	2–3 x 800	4–6	UAW: Übelkeit, Erbrechen, Magen-Darm-Ulzera, Bronchospasmus und anaphylaktischer Schock (Analgetika-Intoleranz), Transaminasenanstieg, Kreatininanstieg, Nierenversagen, Blutdruckanstieg, Blutbildstörung, Ödeme, Vorsicht auch bei Herzinsuffizienz und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko IA: <i>Antikoagulantien</i> : Wirkungsverstärkung (pd), <i>Kortikoide, Alkohol</i> : erhöhtes Blutungsrisiko (pd), <i>Digoxin, Lithium, orale Antidiabetika, Methotrexat, Valproinsäure</i> : Wirkungsverstärkung (pk); <i>Diuretika, Antihypertonika</i> : Wirkungsabschwächung (pd); Kombination mit <i>ACE-Hemmern</i> : erhöhte Gefahr einer Nierenfunktionsstörung (pd)
Naproxen	2 x 500	12	
Diclofenac retard	2 x 50–150	12	
Metamizol	4–6 x 500–1000	4–6	UAW: Blutdruckabfall, Leukopenie, Agranulozytose, anaphylaktischer Schock (bei schneller i.v.-Gabe, extrem selten bei oraler Gabe), schwere Hautreaktionen (Lyell-Syndrom) IA: <i>Ciclosporin</i> : Wirkungsabnahme (pk)
Stufe II nach WHO			
Dihydrocodein retard	2–3 x 60–180	8–12	UAW: Obstipation, Übelkeit, Erbrechen, Sedierung, Allergien, Blutdruckabfall, selten neurotoxische UAW (bei rel. Überdosis): Myoklonien, Allodynie, Schmerzzunahme, Halluzinationen, Alpträume; sehr selten Atemdepression, cave: Kumulation, Krampfanamnese IA: <i>Sedativa, Droperidol, Alkohol</i> : verstärkte Sedierung bzw. Atemdepression (pd); <i>SSRI, trizyklische Antidepressiva; MAO-Hemmer</i> : Krämpfe, Halluzinationen, Beeinträchtigung der Herz-Kreislauffunktion (pd), <i>Carbamazepin</i> : verringerte Analgesie (pk), <i>Muskelrelaxantien</i> : Wirkungsverstärkung (pd)
Tramadol retard	2–3 x 100–300	(8–)12	
Tilidin-Naloxon retard	2–3 x 100–200 (bezogen auf Tilidin)	8–12	
Stufe III nach WHO*			
Morphin	6 x 5–500	4	
Morphin retard	2–3 x 10–500	8–12	
Morphin ultraretard	1–2 x 20–500	12–24	
Buprenorphin	3–4 x 0,2–1,2	6–8	
Buprenorphin TTS	0,8–3,2 (transdermal)	48–96	
Fentanyl TTS	0,6–12 (transdermal!)	48–72	
Oxycodon retard	2–3 x 10–400	8–12	
Hydromorphon retard	2–3 x 4–200	8–12	

*bei nötiger Überschreitung der Höchstverschreibungsmenge ist auf dem BtM-Rezept die Deklaration »A« sowie die Dokumentation der Indikation für die höhere Dosis (z. B. in der Krankenakte) nötig

Stufe I nach WHO: Nicht-Opiooid-Analgetika


An der Basis des WHO-Stufenschemas stehen Nicht-Opiooid-Analgetika. Die WHO nennt aufgrund der weltweiten Verfügbarkeit als Standardsubstanz Acetylsalicylsäure (ASS).

ASS hat in analgetischer Dosierung eine sehr starke Thrombozytenaggregationshemmende Wirkung. In Deutschland wird deshalb wegen der Gefahr von spontanen Blutungen und einer deutlich erhöhten Blutungsgefahr bei möglichen therapeutischen Interventionen sowie gastrointestinalen Risiken in der Tumorschmerztherapie auf ASS verzichtet.

Als Alternativen kommen Paracetamol, Metamizol oder andere nichtsteroidale Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR) in Frage. Die Tagesdosierungen (Tabelle 5) sollten dabei je nach Wirkdauer der einzelnen Substanzen auf mehrere Einzeldosen nach Zeitschema verteilt werden.

Paracetamol

Paracetamol ist wegen der fehlenden antiphlogistischen Wirkung bei Knochen- und Weichteilschmerzen kaum wirksam. Die gefürchtete Lebertoxizität tritt erst bei Dosierungen über 8–10 g/Tag auf. Bei Alkoholabusus oder eingeschränkter Leberfunktion (ausgeprägte Metastasen) oder schwerer Mangelernährung/Tumorkachexie ist jedoch schon bei niedrigeren Dosierungen mit toxischen Leberreaktionen zu rechnen (65–68).


 Für Paracetamol liegt bislang kein hinreichender Nachweis der Wirksamkeit bei Tumorschmerz aus klinischen Studien vor (69;70).

Auch in der Kombination mit stark wirkenden Opioiden in der Stufe III erscheint ein eigenständiger Wirkungsbeitrag von Paracetamol nicht gesichert (71).

Metamizol


International wird Metamizol zur Tumorschmerztherapie kaum verwendet. In Deutschland gehört dieser Wirkstoff zu den am häufigsten eingesetzten Arzneimitteln in der Palliativmedizin (20).

Neben der analgetischen Wirkung verfügt Metamizol über gute spasmolytische Effekte. Selten bis sehr selten können anaphylaktische Reaktionen mit Schocksymptomatik (insbesondere bei zu schneller parenteraler Injektion) und abhängig von der Einnahmedauer Agranulozytosen oder andere Blutbildveränderungen auftreten (7;72–78).


 Wenige Daten aus randomisierten kontrollierten Studien weisen auf eine Wirksamkeit von Metamizol bei Tumorschmerzen hin (79;80).

Nichtsteroidale Antirheumatika/ Antiphlogistika (NSAR)


NSAR sind erfahrungsgemäß bei Knochenmetastasen gut wirksam, haben allerdings den Nachteil gastrointestinaler, renaler und kardiovaskulärer Nebenwirkungen bei Langzeittherapie.

 Die Wirksamkeit nichtsteroidaler Antirheumatika bei Tumorschmerzen kann anhand der Ergebnisse mehrerer klinischer Prüfungen als belegt gelten (61;69;81–85). Dabei lassen sich wie auch bei Untersuchungen in anderen Indikationen

keine wesentlichen Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen den einzelnen NSAR erkennen (36;69;86–89).

 Mehrere Untersuchungen zeigen einen »Opiooid-sparenden Effekt« unter NSAR-Medikation (36;81;90;91).

Dieser Effekt kann als Beleg der Wirksamkeit von NSAR bei Tumorschmerzen gedeutet werden. Die klinische Bedeutung eines »Opiooid-sparenden Effektes« erscheint jedoch eher gering, da Opioide im Vergleich zu NSAR eine günstigere Wirkungs-/Nebenwirkungsrelation bei der Langzeittherapie besitzen. NSAR können daher insbesondere stark wirksame Opioide nicht ersetzen, auch weil Tageshöchstdosierungen zu beachten sind.

 Für die spezielle Wirksamkeit von NSAR bei Knochenschmerzen sind keine hinreichenden Belege aus kontrollierten Untersuchungen vorhanden (86).

Da gute klinische Erfahrungen zum Einsatz von NSAR bei Knochen- und Weichteilschmerzen vorliegen, können

Tabelle 6: Patienten mit besonders hohem Risiko unter NSAR-Therapie, modifiziert nach (279;280), für:

gastrointestinale Komplikationen:

- > 65/70 Jahre
- bekannte Ulkus-Krankheit (H.p.-Infektion)
- gastrointestinale Blutungen in der Anamnese
- weitere gastrointestinale Erkrankungen wie Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn
- Komedikation mit Kortikosteroiden, Antikoagulantien, Acetylsalicylsäure (auch niedrig dosiert) oder Antidepressiva vom SSRI-Typ
- Stress
- Alkoholabusus und -abhängigkeit
- schwere Komorbidität

Störungen der Nierenfunktion:

- > 65/70 Jahre
- vorbestehende Nierenerkrankung
- arterielle Hypertonie
- Herzinsuffizienz
- Komedikation mit Diuretika oder ACE-Hemmern
- Flüssigkeitsdefizit

NSAR bei dieser Indikation jedoch trotz schlechter Datenlage empfohlen werden.

Nichtsteroidale Antirheumatika verfügen über ein erhebliches **Nebenwirkungs- und Interaktionspotential** (Tabellen 4, 5 und 6). Zu beachten ist das häufigere Auftreten von gastrointestinalen, kardiovaskulären und renalen Nebenwirkungen der NSAR im höheren Lebensalter (92–97). Untersuchungen zeigen, dass bei über 65-jährigen 20–30 % aller Krankenhausaufnahmen und Todesfälle durch peptische Ulzera auf eine Behandlung mit NSAR zurückzuführen sind (94;97;98).

Bei einer Therapie mit NSAR, aber gegebenenfalls auch unter Gabe von Paracetamol (99), ist die Gefahr einer Wirkungsverstärkung von gleichzeitig verordneten oralen Antikoagulantien oder Thrombozytenfunktionshemmern zu beachten.

Bei sonst weitgehend vergleichbaren Wirkungen und Nebenwirkungen von NSAR weisen aussagefähige epidemiologische Untersuchungen dennoch auf eine differentielle gastrointestinale Toxizität dieser Substanzen hin. Bestimmte NSAR, wie z. B. Ibuprofen und Diclofenac, zeigen dabei ein deutlich geringeres gastrointestinales Blutungsrisiko als z. B. Azapropazon, Ketoprofen oder Piroxicam (100–107). Die Häufigkeit gastrointestinaler Nebenwirkungen wird neben dem Einfluss wirkstoffspezifischer Effekte auch von den üblicherweise eingesetzten Dosierungen und der Anwendungsdauer bestimmt (107). Die Kombination von NSAR und Acetylsalicylsäure erhöht das gastrointestinale Risiko deutlich und sollte nur bei absolut dringlicher Indikation angewendet werden.

In Erwartung einer Reduktion gastrointestinaler Nebenwirkungen wurden in Deutschland mehrere COX-2-Hemmer (z. B. Celecoxib, Etoricoxib) vor allem zur symptomatischen Behandlung von aktivierten Arthrosen und der rheumatoiden Arthritis zugelassen. Die Behandlung von Tumorschmerzen ist nicht als Anwendungsgebiet zugelassen. Die COX-2-Hemmer Rofecoxib und Valdecoxib mussten wegen eines erhöhten Herzinfarkttrisikos vom Markt genommen werden (108). Ein pharmakolo-

gisch und pathophysiologisch plausibler Klasseneffekt ist auch für die weiteren COX-2-Hemmer anzunehmen (109). Coxibe sind daher nach Empfehlungen der EMEA kontraindiziert bei koronarer Herzkrankheit, Schlaganfall, Herzinsuffizienz und peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Bei Patienten mit erheblichen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) sollten sie nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abschätzung eingesetzt werden (110). Allerdings ist das kardiale Risiko der COX-2-Hemmer bei Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung und geringer Lebenserwartung gegen die Risikoreduktion der gastrointestinalen Komplikationen bei multimorbiden Patienten abzuwägen.

Nach Prüfung der aktuellen Datenlage zu traditionellen NSAR kam die EMEA zu der Schlussfolgerung, dass auch NSAR bei insgesamt positiver Nutzen-Risiko-Bilanz das kardiovaskuläre Risiko, d. h. die Häufigkeit von Myokardinfarkten und Schlaganfällen abhängig von Dosis und Applikationsdauer, leicht erhöhen (107). Die daraus resultierende Empfehlung der EMEA nach niedrigst möglicher Dosierung und kürzest möglicher Anwendung muss dabei mit den Erfordernissen der Tumorschmerztherapie in Einklang gebracht werden. Kontraindikationen (schwere Herzinsuffizienz) und Warnhinweise bzw. Anwendungsbeschränkungen (Hypertonie, Herzinsuffizienz, Flüssigkeitsretention und Ödeme) sind zu beachten (111–114).

Bei Patienten mit der Notwendigkeit einer NSAR-Behandlung, aber gleichzeitig bestehenden gastrointestinalen Risiken (Tabellen 4 und 5) sollte die prophylaktische Gabe eines **Protonenpumpenhemmers**, z. B. **Omeprazol** (20 mg/Tag), eventuell auch mit **Misoprostol** (4 x 200 µg/Tag) erwogen werden. Da Misoprostol eine geringere Wirksamkeit bei Duodenalulzera zu haben scheint und in der erforderlichen Dosis häufig zu gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Diarrhoe und Bauchschmerzen führt, wird in der Regel der Protonenpumpenhemmer zu bevorzugen sein.

Protonenpumpeninhibitoren und Misoprostol schützen nicht vor Ulzerationen im unteren Gastrointestinaltrakt.

↑↑ Für **Protonenpumpenhemmer** und **Misoprostol** liegen mehrere Studien vor. In der Prophylaxe des NSAR-induzierten *Ulcus ventriculi* ist Misoprostol genauso wirksam wie Omeprazol, während Omeprazol in der Prophylaxe des Duodenalulkus sogar überlegen ist (115–119).

↑ Als eindeutig dem Omeprazol unterlegen, sowohl in der Heilung von unter NSAR aufgetretenen Ulzera als auch in der Prophylaxe gegen diese Ulzerationen, haben sich **H₂-Antagonisten** wie z. B. Ranitidin gezeigt (117;119;120).

↑ **Antazida** eignen sich nicht zur Ulkusprophylaxe bei NSAR-Therapie (121–123).

Eine **parenterale Gabe von NSAR** bringt keinerlei Vorteile (124). Sie ist aber mit potentiell gefährlichen Nebenwirkungen, wie z. B. dem Auftreten eines anaphylaktischen Schocks, belastet (125). Zubereitungen von NSAR in Form von Brausetabletten sind oft für die Patienten besser einzunehmen als Tabletten, können auch von Patienten mit Schluckstörungen oder Passagehindernissen benutzt werden und werden möglicherweise auch besser resorbiert. Generell finden sich keine klinisch relevanten Wirksamkeitsunterschiede zwischen oralen und rektalen wie auch zwischen kurzwirksamen und verzögernden Darreichungsformen (36).

Zusammenfassung


- Zur Behandlung von Tumorschmerzen nach Stufe I der WHO stehen Nicht-Opioid-Analgetika zur Verfügung.
- Bei längerer Gabe von konventionellen NSAR einschließlich COX-2-Hemmern sind gastrointestinale und kardiovaskuläre Risiken und Kontraindikationen (siehe oben) zu beachten.
- NSAR scheinen besonders bei Knochenschmerzen wirksam zu sein und einen opioidsparenden Effekt zu haben.

- Die parenterale Applikation von NSAR wird wegen fehlender Vorteile, aber potentiell gefährlicher Nebenwirkungen ausdrücklich nur bei Patienten, bei denen eine orale Therapie nicht möglich ist, empfohlen.

Stufe II nach WHO: Schwach wirkende Opioid-Analgetika

Wenn durch **Nicht-Opioid-Analgetika** allein keine ausreichende Schmerzreduktion erreicht wird, werden diese Analgetika mit **schwachen Opioiden** (siehe Tabelle 5) kombiniert. Die Substanzen werden nicht gegeneinander ausgetauscht, sondern **gemeinsam eingesetzt**. Die schwach wirkenden Opioid-Analgetika unterliegen in Deutschland nicht der Betäubungsmittelverschreibungsverordnung (BtMVV). Für die Langzeittherapie sind prinzipiell Retardpräparate zu bevorzugen. Nicht retardierte Formen sind für die Dosistitration und als Zusatzmedikation bei Schmerzspitzen geeignet.

Eine Kombination von Opioiden der Stufen II und III ist nicht sinnvoll. Das gilt auch für eine Kombination von verschiedenen retardierten Opiaten innerhalb der Stufen II oder III.

 Zu einigen schwach wirkenden Opioid-Analgetika, wie z. B. für Codein (126–130) oder Tramadol (131–134), liegen Untersuchungen in der Tumorschmerztherapie vor, die gemeinsam mit Ergebnissen aus der Behandlung anderer chronischer Schmerzzustände (46) weitgehend als Beleg ihrer Wirksamkeit betrachtet werden können (36;135).

Umfassende Vergleichsuntersuchungen, die Vorteile einzelner Substanzen belegen, liegen nicht vor. Die Auswahl des Opioids richtet sich daher nach den individuellen Vorerkrankungen und Begleitsymptomen des Patienten und ärztlicher Erfahrung. Ein Patient, der vor der Opioidtherapie bereits an Obstipation leidet, sollte z. B. eher mit Tilidin-Naloxon (retard) behandelt werden als mit Dihydrocodein (retard), das eine starke Verstopfung hervorruft.

Die Gabe von Naloxon kann grundsätzlich die Obstipation verbessern,

unabhängig von der Tilidin-Naloxon-Kombination.

Allerdings fehlen auch hier vergleichende Studien mit dem Zielkriterium »Obstipation«. Eine positive Wirkung schwach wirkender Opioiden bei neuropathischen Schmerzen ist anzunehmen, allerdings bislang nur für Tramadol gezeigt worden (136).

Schwache Opioiden werden so lange gegeben, wie die von ihnen bewirkte Schmerzreduktion ausreicht. Aus der Literatur sind keine verlässlichen Angaben zu Übergangs- bzw. Maximaldosierungen beim Wechsel von schwachen auf starke Opioiden oder Angaben zu Langzeiteffekten bei höherer Dosierung schwacher Opioid-Analgetika zu erhalten. Ein Wechsel von schwachen zu starken Opioiden sollte immer dann erfolgen, wenn mit ausreichend dosierten schwachen Opioiden keine zufriedenstellende Schmerzlinderung erreicht werden kann. Eine Untersuchung in Deutschland zeigte, dass 21 % der Patienten eine nicht indizierte Kombinationsbehandlung mit schwachen und starken Opioiden erhielten (57). Die Kombination schwacher und starker Opioiden ist weder pharmakologisch sinnvoll noch durch Ergebnisse klinischer Studien begründet.

Die WHO nennt als wichtigen Vertreter aus der Gruppe der schwach wirksamen Opioiden zuerst das **Codein**. Die geringe analgetische Effektivität bei kurzer Wirkdauer und das Fehlen von retardierten Monopräparaten sprechen gegen den Einsatz von Codein in der WHO-Stufe II. In Deutschland ist kein zur Schmerztherapie zugelassenes retardiertes Codein-Monopräparat im Handel, sodass nichtretardierte Darreichungsformen alle vier Stunden eingenommen werden müssten, um das o. a. Prinzip der »Schmerzprophylaxe« einzuhalten. Zudem schränkt die von Polymorphismen (CYP2D6) abhängige Dosierung die Handhabbarkeit von Codein weiter ein. Daher erscheint der Einsatz von Codein wenig sinnvoll. **Dihydrocodein** ist ein halbsynthetisches Derivat des Codeins, ebenfalls nur kurz wirksam, verfügt aber über die etwa zwei- bis dreifache Wirkstärke. Retardierte Darreichungsformen von z. B. Dihydrocodein, Tramadol oder Tilidin

(Wirkdauer von acht bis zwölf Stunden) sind deshalb schon aufgrund der besseren Einnahmehäufigkeit zu bevorzugen.

Die Retardform von Tramadol erlaubt eine zwei- bis dreimal tägliche Applikation alle acht bis zwölf Stunden, obwohl für die Wirkdauer keine Belege vorliegen. Wegen seiner überwiegend renalen Elimination kann es im höheren Lebensalter zur Akkumulation von Metaboliten kommen, die eine Dosisreduktion erforderlich macht (137).

Die Kombination von **Tilidin** und **Naloxon** liegt seit 1998 als retardierte Darreichungsform vor, die eine zwei- bis dreimal tägliche Gabe gestattet. Kontrollierte Studien zum Einsatz von Tilidin/Naloxon bei Tumorschmerzen liegen nicht vor.

Zusammenfassung

- Schwach wirkende Opioid-Analgetika werden in der Stufe II nach WHO zusätzlich zu den Wirkstoffen der Stufe I gegeben, wenn Schmerzen mit diesen allein nicht mehr beherrscht werden.
- Zur Langzeittherapie werden Retardformen eingesetzt. Nichtretardierte Präparate sind allein zur Dosistitration und als Zusatzmedikation bei Schmerzspitzen geeignet.
- Schwach wirkende Opioid-Analgetika sind eine wertvolle Alternative zu Opioiden der Stufe III, allerdings weisen sie Tagesmaximaldosen auf, oberhalb derer eine analgetische Steigerung eher die Ausnahme ist und zunehmende UAW eine Dosissteigerung begrenzen. In diesen Fällen sind Opioiden der Stufe III indiziert.
- Bei starken Schmerzen oder zu erwartender rascher Schmerzprogression kann unter Umständen die Stufe II übersprungen werden.
- Eine Kombination von Opioiden der Stufen II und III sollte unterbleiben.

Stufe III nach WHO: Stark wirkende Opioid-Analgetika

Nach einer Untersuchung in deutschen palliativmedizinischen Zentren im Jahre 2001 waren Morphin und Fentanyl die weitaus am häufigsten eingesetzten stark wirkenden Opioiden (Abbildung 3) (20).

In äquipotenter Dosierung finden sich keine relevanten Wirksamkeitsunterschiede zwischen den Vertretern dieser Wirkstoffgruppe.

↑↑ Für die starken Opioid-Analgetika (z. B. Morphin, Oxycodon, Hydromorphon, Buprenorphin, Fentanyl) liegen bei Tumorschmerzen klinische Prüfungen vor, die als Beleg der Wirksamkeit akzeptiert werden können (56), auch wenn zumeist keine Vergleiche gegen Placebo, sondern nur gegen andere Analgetika bzw. andere Darreichungsformen zur Verfügung stehen (84;134;138–162). Diese Befunde werden gestützt durch klinische, zum Teil plazebokontrollierte Studien zu anderen chronischen Schmerzen (17;47;135;153;163).

Stark wirkende Opioid-Analgetika sind die Hauptstütze der Therapie mittelstarker und starker Tumorschmerzen. Sie unterliegen der BtMVV. Sollte der

Schmerz mit der Kombination von Nicht-Opioid-Analgetika und schwachen Opioiden nicht ausreichend beherrschbar sein, kombiniert man in der dritten Stufe des WHO-Stufenschemas das **Nicht-Opioid-Analgetikum mit einem starken Opioid**. Reine μ -Agonisten, wie z. B. Morphin, Methadon, Oxycodon, Fentanyl oder Hydromorphon, haben den Vorteil einer starken analgetischen Wirkung, ohne dass ihre Wirkung bei Dosissteigerung begrenzt wird (*»ceiling effect«*). Von den Partialagonisten kann das Buprenorphin aufgrund seiner überwiegenden μ -agonistischen Wirkung in der Tumorschmerztherapie eingesetzt werden. Für Buprenorphin wird sowohl für die analgetische Wirkung als auch für Nebenwirkungen (Atemdepression) ein *»ceiling effect«* diskutiert (164;165). Klinische Studien zur Behandlung nicht tumorbedingter **neuropathischer Schmerzen** zeigten bei einer mittleren Behandlungsdauer von 28 Tagen eine Wirksamkeit

von Opioiden, die etwa derjenigen von Antikonvulsiva oder Antidepressiva vergleichbar war (166).

Morphin gilt für die Stufe III aufgrund der langjährigen Erfahrungen, des Vorhandenseins zahlreicher Darreichungsformen und niedriger Kosten als Referenzsubstanz (167). Es ist bei oraler Gabe wirksam und sollte, wenn immer möglich, auch oral und in retardierter Darreichungsform appliziert werden. In der Regel lassen sich drei Viertel aller Tumorschmerzpatienten mit Tagesdosierungen bis 250 mg Morphin ausreichend analgetisch behandeln; die notwendigen Tagesdosierungen können aber auch weit höher liegen (bis zu mehreren Gramm). In unterschiedlichen Studien fanden sich mittlere Tagesdosierungen zwischen 80 und 400 mg. Bei regelmäßiger Wiederkehr der Schmerzen vor der nächsten fälligen Gabe sollte die Dosis der Dauermedikation erhöht werden. In der Regel wird normal freisetzendes Morphin nicht häufiger als vierstündlich, retardiert freisetzendes Morphin je nach Präparat nicht häufiger als acht-, zwölf- oder 24-stündlich gegeben (167).

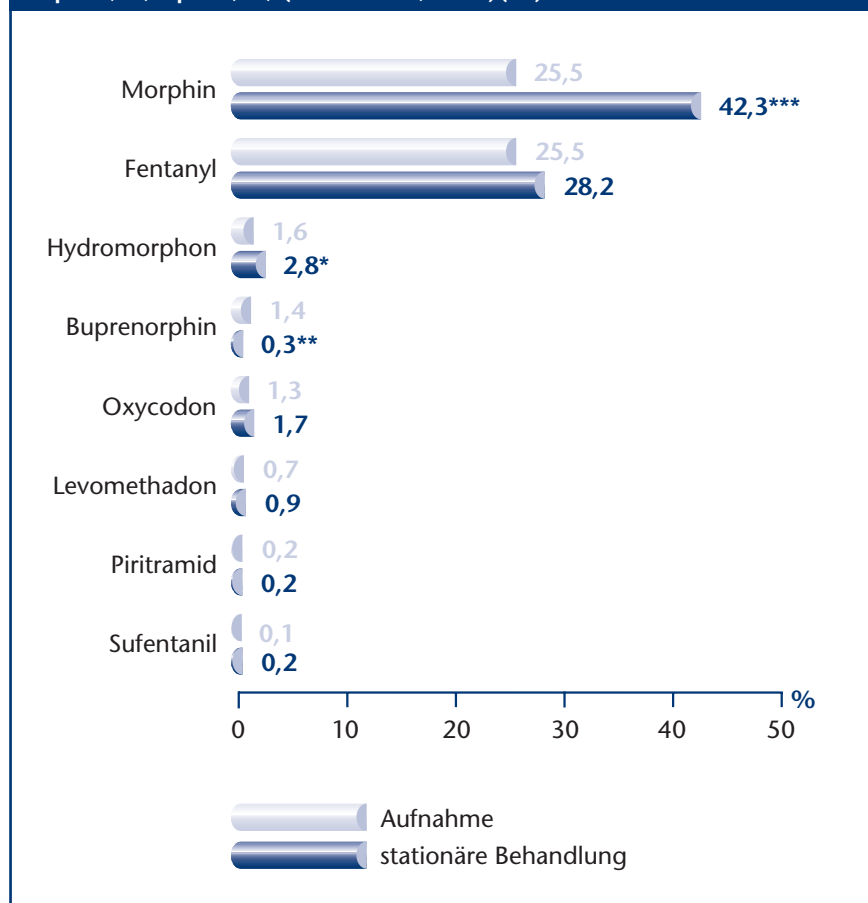
Zur Behandlung von Schmerzattacken (*breakthrough pain*) sollte zusätzlich ein nichtretardiertes Präparat zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt Durchbruchschmerzen). Es ist außerdem zu prüfen, ob neben der Dosiserhöhung des Opioids zusätzliche Koanalgetika sinnvoll sind.

Die WHO gibt als Alternative zu Morphin z. B. **Pethidin** an, das jedoch nur eine kurze Wirkdauer und zudem einen toxischen Metaboliten besitzt und deshalb nicht geeignet ist.

In Deutschland stehen orales retardiertes **Oxycodon** oder **Hydromorphon** zur Verfügung. Eine bessere Verträglichkeit dieser Substanzen aufgrund einer geringeren Plasmaeiweißbindung und weniger aktiven Metaboliten wird diskutiert. Hierzu liegen jedoch keine randomisierten Untersuchungen vor. Eine Überlegenheit dieser Substanzen im Vergleich zu den bewährten Arzneimitteln ist somit nicht belegt.

Zu **Levomethadon** wurden keine randomisierten Studien veröffentlicht. Es hat den Nachteil einer sehr variablen Wirkdauer. Levomethadon wird in

Abbildung 3: Opiode der WHO-Stufe III bei 1304 Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme auf der Palliativstation und am Behandlungsende, *** $p < 0,001$, ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$, (nach Nauck, 2004)(17)



Deutschland selten als erstes Opioid der WHO-Stufe III, sondern eher im Rahmen eines Opioidwechsels eingesetzt. Der Umrechnungsfaktor von Morphin zu Levomethadon richtet sich nach der Höhe der Vormedikation und kann zwischen 4:1 und 20:1 schwanken (168).

In der Praxis haben sich langwirkende Opiode, wie retardierte Morphin-tabletten mit acht bis zwölf Stunden Wirkdauer oder Buprenorphin-Sublingualtabletten mit sechs bis acht Stunden Wirkdauer, bewährt. Bei allen Opioiden können die erforderlichen Tagesdosierungen individuell sehr unterschiedlich sein (Tabelle 5).

Ergebnisse aus Fallberichten und Beobachtungsstudien weisen darauf hin, dass bei nicht ausreichender Wirksamkeit oder intolerablen Nebenwirkungen ein Opioidwechsel erfolgreich sein kann (siehe Abschnitt: Unerwünschte Wirkungen und deren Behandlung).

Retardierte Darreichungsformen

Aufgrund der komfortableren Einnahmeintervalle, mit denen z. B. eine Unterbrechung des Nachtschlafes wegen Tabletteneinnahme verhindert werden kann, und der insbesondere bei ambulanten Patienten besseren Adhärenz (169) ist Morphin, wie auch alle

anderen Opiode, zur Behandlung des Dauerschmerzes bevorzugt in retardierter Darreichungsform einzusetzen.

M Ergebnisse mehrerer vergleichender Untersuchungen zeigen, dass mit **oralen retardierten Darreichungsformen** von Morphin oder anderen stark wirkenden Opioiden eine vergleichbare Wirksamkeit und Nebenwirkungshäufigkeit wie mit nichtretardierten Darreichungsformen erzielt werden kann (36;139;143–146; 151;155;157;170–177).

Tabelle 7: Empfehlungen zur Therapie mit Analgetika bei Leber- und Niereninsuffizienz, ergänzt und vereinfacht nach Tegeder, Lötsch und Geißlinger (281)

Wirkstoff	Leberinsuffizienz	Niereninsuffizienz
Stufe I nach WHO		
NSAR		
Ibuprofen retard	Normale Dosis	Bei starker Einschränkung der Nierenfunktion vermeiden
Naproxen	Dosisreduktion	Bei starker Einschränkung der Nierenfunktion vermeiden
Diclofenac retard	Dosisreduktion	Bei starker Einschränkung der Nierenfunktion vermeiden
Analgetika		
Paracetamol	vermeiden	Dosisreduktion bei stark reduzierter Nierenfunktion
Metamizol	Dosisreduktion	Dosisreduktion
Stufe II nach WHO		
Dihydrocodein	Keine Daten!	Dosisreduktion
Tramadol	Dosisreduktion	Dosisreduktion
Kombination:		
Tilidin und Naloxon	Bei schwerer Leberinsuffizienz anderes Analgetikum	Normale Dosis
Stufe III nach WHO		
Morphin	Evtl. Dosisreduktion* bei schwerer Leberinsuffizienz	Dosisreduktion*
Buprenorphin	Keine Daten!	Normale Dosis
Fentanyl	Normale Dosis	Häufige Kontrollen, Alternative erwägen!
Oxycodon	Dosisreduktion*	Dosisreduktion*
Hydromorphon	Evtl. Dosisreduktion* bei schwerer Leberinsuffizienz	Dosisreduktion*

*Einschränkung von Nieren- oder Leberfunktion bei Dosis titration beachten!

Klinisch relevante Unterschiede zwischen Morphin-Retardpräparaten finden sich trotz einzelner Abweichungen pharmakokinetischer Parameter nicht (167).

Es ist darauf zu achten, dass Retardpräparate nicht geteilt werden sollten, da hierdurch die für die Retardgalenik notwendige Schutzkapsel zerstört wird. Lediglich bei Durchbruchschmerzen oder in der initialen Titrationsphase sind kurzwirkende Opioide indiziert. Für Patienten mit Schluckstörungen oder enteralen Sonden stehen auch Retardpräparate in Granulatform zur Verfügung.

Falls Patienten nicht in der Lage sind, Morphin oder andere Opioide in oraler Darreichungsform zu sich zu nehmen, stehen Alternativen z. B. zur transdermalen und subkutanen Applikation zur Verfügung (siehe Tabelle 8, siehe »Alternative Darreichungsformen«).

Seit 1995 sind in Deutschland Fentanyl und seit kurzem Buprenorphin als Wirkstoffe in **transdermalen therapeutischen Systemen (TTS; Pflaster)** zur Behandlung opioidpflichtiger Dauerschmerzen zugelassen. Diese Pflaster

geben über mehrere Tage kontinuierlich Wirkstoff an ein Hautdepot ab. Die komplexe Pharmakokinetik bedingt eine verzögerte Wirkung, die somit erst nach etwa 24 Stunden beurteilt werden kann und einen auch nach dem Entfernen des Pflasters verzögerten Wirkungsverlust, da aus dem intrakutanen Depot noch lange nach Entfernen des Pflasters Wirkstoff abgegeben wird. Die dreitägige (Fentanyl) oder dreieinhalbtagige (Buprenorphin) Wirkdauer der Opioidpflaster kann bei Patienten mit stabilem Opioidbedarf ein Vorteil sein. Andererseits kann sie jedoch die Steuerung der Behandlung bei schwankendem Opioidbedarf, so z. B. bei progredient verlaufenden Tumorerkrankungen im letzten Lebensabschnitt, komplizieren (167). Zudem setzt die träge Kinetik Erfahrung mit den Substanzen und der Applikationsform voraus (178).

↑ Für Fentanyl- oder Buprenorphin-Pflaster liegen plazebo-kontrollierte klinische Studien bei Patienten mit chronischen, zum Teil tumorbedingten Schmerzen vor.

Nicht in allen Studien konnte eine Überlegenheit der Pflaster gegenüber einer teilweise recht hohen Plazebo-rate gesichert werden (154;179–181). In drei randomisierten, offenen Vergleichsstudien gegenüber retardiertem Morphin zeigte sich am Beispiel von Fentanyl eine vergleichbare Wirksamkeit gegenüber retardiertem Morphin (36;39;138;158;159). Die Wirksamkeiten von Fentanyl-Pflastern werden darüber hinaus durch Ergebnisse klinischer Studien bei anderen Schmerz-erkrankungen gestützt (182–184).

Eine Zusatzmedikation mit schnellfreisetzen- den morphinhaltigen Arzneimitteln war bei fast allen Patienten zur Kupierung von Schmerzspitzen erforderlich (138;185;186).

Die in den letzten Jahren zunehmende Verschreibungspräferenz von TTS gegenüber oralen Retardpräparaten ist nicht durch die Ergebnisse von Studien zu rechtfertigen.

Die Häufigkeit typischer Opioid-**Nebenwirkungen** wie Übelkeit, Erbrechen, Schwindel und Müdigkeit

Tabelle 8: Äquivalenzdosierungen starker oraler Opioide (nach Stufe III WHO)

	Tagesdosis	Beispiel Tagesdosis	Umrechnungsfaktoren von der oralen zu anderen Applikationsformen von Morphin oder zu anderen Opioiden
<i>Morphin</i>	60 mg	3 x 20 mg (retardiert I) 1 x 60 mg (retardiert II)	
<i>Alternativen zur oralen Verabreichungsform von Morphin:</i>			
rektal	60 mg	6 x 10 mg	1 : 1
s.c.	20–30 mg	6 x 3 (–5) mg	2–3 : 1
i.v.	20–30 mg	20–30 mg per Infusion	2–3 : 1
epidural	6 mg	3 x 2 mg	10 : 1
intrathekal	0,6 mg	3 x 0,2 mg	100 : 1
Oxycodon (oral)	30–40 mg	2 x 20 mg (retardiert)	1,5 : 1
Hydromorphon (oral)*	8 mg	2–3 x 4 mg (retardiert)	7,5 : 1
<i>Äquivalenzdosierungen bei alternativen Applikationsformen:</i>			
Buprenorphin sublingual	1,2 mg	3 x 0,4 mg	70–100 : 1
Buprenorphin transdermal	(0,8–)1,2 mg	(35–) 52,5 µg/Std. für (48–) 96 Std.	70–100 : 1
Fentanyl transdermal	0,6 mg	25 µg/Std. für 48–72 Std.	100 : 1

*auch zur i.v.- und s.c.-Anwendung (wegen höherer Injektionsrisiken, aber gleicher Wirksamkeit, wird die i.m.-Injektion der Opioide als obsolet angesehen)


bei Pflasterapplikation unterscheidet sich meist nicht von der bei der Therapie mit anderen Opioiden in anderen Darreichungsformen. Obwohl die Obstipation unter der transdermalen Therapie mit Fentanyl geringer ausgeprägt ist, ist auch hier oft eine begleitende laxierende Therapie erforderlich (138;186–189). Wärme (Heizkissen, Bäder, Fieber, Sonne etc.) oder Hautverletzungen (Rasieren, Mazeration an der Applikationsstelle) können zu Resorptionsanstieg mit verstärkter Wirkung einschließlich Nebenwirkungen führen. Sehr selten, zumeist bei Überdosis, treten Atemdepression, Sedierung, Krämpfe auf. Werden Patienten von einer Dauermedikation mit einem reinen μ -Agonisten auf Buprenorphin umgestellt, kann es zu einer Verdrängung der Vormedikation durch den partiellen Antagonisten und deshalb eventuell zu leichten Entzugssymptomen kommen. In der klinischen Praxis scheint dies aber von untergeordneter Bedeutung zu sein.

Durchbruchschmerzen

Mehr als die Hälfte der Tumorschmerzpatienten gibt Durchbruchschmerzen oder Schmerzattacken zusätzlich zu den Dauerschmerzen an (190). Sie können wenige Minuten, aber auch deutlich länger anhalten. Viele Patienten geben auslösende Faktoren wie Bewegungen oder Schlucken an. Eine schnell wirkende Zusatzmedikation mit einem nicht

retardierten Opioid sollte den Patienten zur Verfügung stehen, insbesondere wenn die Behandlung der Dauerschmerzen mit einer extrem retardierten Applikationsform, z. B. transdermal, durchgeführt wird (191).

Für die Behandlung von Durchbruchschmerzen können nichtretardiertes Morphin (oral, subkutan), nichtretardiertes Hydromorphon (oral), sublinguales Buprenorphin oder Fentanylcitrat (oral transmukös, Lutschtablette) eingesetzt werden. Fentanylcitrat kann nach oraler Gabe die Mundschleimhaut durchdringen und innerhalb weniger Minuten eine Schmerzlinderung bewirken.

 Für orales transmuköses Fentanylcitrat (OTFC) wurde in mehreren Studien sowohl im Vergleich mit Placebo als auch mit Morphin eine effektive Linderung der Durchbruchschmerzen beschrieben (167;192–197).

Die Höhe der Dauermedikation gibt keinen sicheren Anhalt für die benötigte Dosis der Zusatzmedikation, die für jeden Patienten individuell titriert werden muss. Bei einer Zusatzmedikation mit oralem nichtretardiertem Morphin kann als Annäherung mit einer Dosis von 1/6 bis 1/10 der Dauermedikationsdosis begonnen werden.

Müssen Tumorpatienten mit stärksten Schmerzen **notfallmäßig** behandelt werden, kann mit einer intravenösen

Titration die benötigte Dosis für die Dauermedikation rasch eingeschätzt werden. Alle fünf Minuten werden unter Kreislaufkontrolle und Erfassung der peripheren Sauerstoffsättigung 2–5 mg Morphin injiziert, bis eine ausreichende Analgesie angegeben wird oder intolerable Nebenwirkungen wie Müdigkeit oder Erbrechen auftreten. Die so ermittelte Dosis ermöglicht eine Abschätzung des analgetischen Bedarfs. Der Bedarf für 24 Stunden wird auf das Sechsfache der Titrationsdosis geschätzt. Nach Dosisanpassung sollten die Patienten die nächsten Tage engmaschig überwacht werden.

Zusammenfassung

- Morphin ist bei mittleren bis schweren Tumorschmerzen Opioid der ersten Wahl.
- Die Langzeittherapie erfolgt mit nicht-invasiver Gabe, vorzugsweise mit oralen retardierten Darreichungsformen.
- Bei Durchbruchschmerzen, ggf. auch in der initialen Titrationsphase sind kurzwirkende Opiode indiziert.
- Die Gabe von Opioidpflastern stellt eine Alternative dar zur oralen Applikation bei Patienten mit
 - mittelgradig bis schweren Dauerschmerzen,
 - stabilem und gleichmäßigem Opioidbedarf sowie
 - Passagehindernis oder therapieresistentem Erbrechen.

Tabelle 9: Nebenwirkungen bei der Therapie mit starken Opioiden nach Klaschik (282)

Nebenwirkungen	Häufigkeit	Dosis-abhängigkeit	Toleranzentwicklung	Kommentar
Obstipation	sehr häufig	ja	nein	Laxantien prophylaktisch (Macrogol, Natriumpicosulfat)
Übelkeit	häufig	nein	ja (3–7 Tage, ggf. länger)	Antiemetika initial prophylaktisch (Metoclopramid, Haloperidol)
Sedierung	initial häufig	ja	ja (3–7 Tage, ggf. länger)	Sedativer Effekt bei Langzeittherapie meist gering
Verwirrtheit	selten	ja	nein	Dosis reduzieren (evtl. Arzneimittel wechseln)
Halluzination	selten	nein	nein	Dosis reduzieren (evtl. Arzneimittel wechseln)

Unerwünschte Wirkungen und deren Behandlung

Das Nebenwirkungsspektrum der Opioide (Tabellen 5 und 9) ist weitgehend vergleichbar, jedoch können einzelne Nebenwirkungen unterschied-

lich stark ausgeprägt sein, wie z. B. das stärkere Auftreten von Übelkeit bei Tramadol oder Obstipation bei Dihydrocodein (siehe Nebenwirkungen bei Opioidpflasteranwendung).

Bedeutsam erscheint hier das Konzept des **Opioidwechsels** (*opioid rotation*, *opioid switching*): bei Ineffektivität oder

intolerablen Nebenwirkungen unter einem Opioid kann der Wechsel auf ein anderes bei durchschnittlich äquipotenter Dosierung zu einer Reduktion der Nebenwirkungen und einer größeren Schmerzlinderung führen (198), obwohl die Datenlage anhand aussagekräftiger Studien hierzu unzureichend ist (153).

Tabelle 10: Wirkstoffe zur Therapie neuropathischer Schmerzen oder Schmerzen durch Nervenkompression (Auswahl) sowie wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) und Arzneimittelinteraktionen (IA); pk: pharmakokinetische IA, pd: pharmakodynamische IA


Wirkstoff/-gruppe	Startdosis (mg/Tag)	Höchstdosis (mg/Tag)	Wichtige UAW/IA
Nichtselektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (NSMRI) (neuropathische Schmerzen)			
Amitriptylin	10–25 (zur Nacht)	selten > 75	UAW: Sedierung, anticholinerge Wirkungen (Mundtrockenheit, Akkommodationsstörungen, Tachyarrhythmien, cave bei Glaukom und Prostatahypertrophie), orthostatische Dysregulation, Senkung der Krampfschwelle, Leberenzymanstieg IA: Wirkungsverstärkung von direkten <i>Sympathomimetika</i> , <i>MAO-Hemmern</i> ; Verstärkung der anticholinergen Wirkung von <i>Atropin</i> , <i>Antihistaminika</i> , <i>Neuroleptika</i> , <i>Parkinsontherapeutika</i> und der sedierenden Wirkung von <i>Alkohol</i> und anderen <i>sedativhypnotischen Wirkstoffen</i> . Abschwächung der Wirkung von <i>Clonidin</i>
Doxepin	10–25 (zur Nacht)	selten > 75	
Clomipramin	2 x 10 (tagsüber)	selten > 75	
Imipramin	2 x 10 (tagsüber)	selten > 75	
Antikonvulsiva (neuropathische Schmerzen)			
Carbamazepin	100–200 (ggf. retard)	1200–1800	UAW: Sedierung, Schläfrigkeit, Ataxie, Verwirrtheit, Sehstörungen, Appetitlosigkeit, Blutbildveränderungen, Leberfunktionsstörungen; bei Phenytoin, Carbamazepin: Herzrhythmusstörungen, Hautreaktionen (z. B. Lyell-Syndrom) IA: siehe Fachinformation
Phenytoin	100–200	400, Blutspiegelkontrolle (10–20 mg/l)	
Clonazepam*	0,5–1 (zur Nacht)	4–8	UAW: Schwindel, Benommenheit, Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz
Gabapentin	3 x 100	2400–3600	
Pregabalin	2–3 x 50	600	
Glukokortikosteroide (Nervenkompression, Hirndruck)			
Dexamethason	Initialdosis: 8–24, möglichst nach wenigen Tagen schrittweise reduzieren	Erhaltungsdosis: 0,5–4	UAW: Steigerung des Augeninnendrucks, Linsentrübung, Euphorie, Depression, Gereiztheit, Appetit- und Antriebssteigerung, Erhöhung von Blutzucker, Serumnatrium (Ödeme) und Blutdruck, vermehrte Kaliumausscheidung (cave: Herzrhythmusstörungen), Erhöhung des Thromboserisikos, Magenbeschwerden IA: <i>Herzglykoside</i> : Glykosidwirkung durch Kaliummangel verstärkt (pd), <i>Saluretika</i> : zusätzliche Kaliumausscheidung (pd), <i>Antidiabetika</i> : verminderte Blutzuckersenkung (pd), <i>nichtsteroidale Antiphlogistika/Antirheumatika</i> : erhöhte Ulkusgefahr (pd), <i>Cumarinderivate</i> : verminderte Gerinnungshemmung (pd)
* keine Zulassung für Schmerzbehandlung			

Es scheint nur eine geringe Rolle zu spielen, welches Opioid vor und nach dem Wechsel eingesetzt wird. Mögliche Erklärungen sind die Kumulation von Metaboliten, die nach dem Wechsel wieder ausgeschwemmt werden, oder Subpopulationen von Opioidrezeptoren, die auf unterschiedliche Opioide ansprechen.

Ein Opioidwechsel ist jedoch nur eine der möglichen Strategien, um Nebenwirkungen der Opioidtherapie zu verringern oder zu vermeiden (199). Ebenso kann ein **Wechsel des Applikationsweges** z. B. von oral nach subkutan sinnvoll sein. Beim Auftreten von therapiebegrenzenden Nebenwirkungen führt eine **Reduktion der Opioiddosis** oft zu einem Rückgang der Nebenwirkungen, ohne dass die Analgesie dabei nachlässt. Die **symptomatische Behandlung** der Nebenwirkungen mit adjuvanten Arzneimitteln kann erforderlich sein, wenn die Opioiddosis nicht ohne Schmerzzunahme reduziert werden kann.

Adjuvantien (Laxantien, Antiemetika)


Mit einer Obstipation ist bei jeder Opioidtherapie, ob mit schwachen oder starken Opioiden, zu rechnen. Sie bleibt über den gesamten Therapiezeitraum erhalten und nimmt sogar eher noch zu.

 Daher sind, obwohl leider hinreichende Belege aus klinischen Prüfungen zu Auswahl und Dosierung von **Laxantien** bei opioidbedingter Obstipation fehlen (196;200–211), mit Therapiebeginn prophylaktisch abführende Maßnahmen angezeigt (39).

Diätetische Maßnahmen (ausreichend Flüssigkeit) allein reichen häufig nicht aus, sodass der regelmäßige Einsatz von Laxantien indiziert ist (z. B. Macrogol, Natriumpicosulfat, Bisacodyl, Anthrachinone, Lactulose, Sennoside, gegebenenfalls in Kombination mit Suppositorien oder Klistieren).

Bei einer Opioidtherapie lassen initial oder bei Dosissteigerung auftretende Nebenwirkungen wie **Sedierung, Übelkeit und Erbrechen** unter stabiler Therapie meist innerhalb weniger Tage

oder Wochen nach, sollten aber initial behandelt werden. Gegen meist passager auftretende opioidbedingte Übelkeit und Erbrechen sind Dopaminantagonisten, wie z. B. Metoclopramid, bei starkem Erbrechen, Agitiertheit oder Halluzinationen in einzelnen Fällen auch Neuroleptika angezeigt (39).

 Die Datenlage zu den o. g. **antiemetischen Substanzen** erscheint für diese Indikation insgesamt unzureichend (211;212).

Erste Daten zeigen, dass eine Opioidtherapie die sensomotorische Leistungsfähigkeit nicht bei jedem Patienten beeinflussen muss und Patienten unter stabiler Therapie und stabilem Allgemeinzustand fahrtüchtig sein können (213–215). Es wird empfohlen, dass Patienten nach Neueinstellung oder Dosiserhöhung in den ersten sieben bis 14 Tagen nicht Auto fahren. Die Leistungsfähigkeit ist jedoch für jeden einzelnen Patienten individuell zu beurteilen. Aus juristischer Sicht ist der Patient verpflichtet, vor dem Fahrtantritt seine Leistungsfähigkeit zu überprüfen. Pflicht des Arztes ist es, ihn über die mögliche Einschränkung der Fahrtüchtigkeit durch die Analgetika aufzuklären. Diese Aufklärung sollte möglichst schriftlich dokumentiert werden.

Die **Atemdepression** stellt keine Nebenwirkung bei regelrechter Tumorschmerztherapie mit Opioiden dar. Sie ist ein Problem der Akutschmerztherapie. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Niereninsuffizienz mit der Substanz Morphin wegen der Kumulation des Metaboliten M6-Glucuronid.

Physische Toleranz: Hierunter ist zu verstehen, dass anfänglich häufige UAW wie Übelkeit oder kognitive Beeinträchtigungen im Verlauf einer mehrtägigen/-wöchigen Therapie abnehmen oder gänzlich verschwinden. Hingegen entsteht hinsichtlich der Obstipation keine Toleranz. Toleranzeffekte treten nicht nur hinsichtlich der Nebenwirkungen auf, sie können auch die analgetische Wirkung betreffen.

Eine sich unter der Opioidtherapie entwickelnde physische Toleranz kann sich auf der Basis genetischer, pharmakokinetischer, pharmakodynamischer

oder erlernter Mechanismen entwickeln und ist nicht gleichbedeutend mit einer psychischen Abhängigkeit. Eine **physische Abhängigkeit**, die durch Entzugssymptome (Tachykardie, Schwitzen, Unruhe) bei Absetzen des Opioids gekennzeichnet ist, kann unter Opioiden wie auch bei vielen anderen Wirkstoffen auftreten.

Eine **psychische Abhängigkeit** entwickelt sich bei Tumorpatienten auch unter hohen Opioiddosierungen offenbar extrem selten, worauf jahrzehntelange Erfahrungen großer Zentren hinweisen. Auch eine Suchtanamnese bedeutet kein höheres Risiko, kann aber auf erschwerten Therapieerfolg hinweisen (216). Insgesamt ist die Datenlage hierzu spärlich (217;218).

Zusätzliche Therapie: Koanalgetika

Häufig sind zusätzliche Koanalgetika wertvoll (219;220), insbesondere bei neuropathischen Schmerzen (221). Sie können die Opioidanalgesie verbessern und/oder demzufolge zu einer reduzierten Opioiddosis führen (opioidsparende Wirkung), wie es jüngst in einer Studie bei nicht-tumorbedingten neuropathischen Schmerzen nachgewiesen wurde (222).

Auch die WHO empfiehlt so genannte Koanalgetika zusätzlich zu den Analgetika der WHO-Stufen I–III bei speziellen Schmerzcharakteristika oder -syndromen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass es sich nicht um Arzneimittel handelt, deren ursprünglicher Zweck die Schmerzreduktion darstellt. Die Bedeutung dieser Medikation unterstreicht, dass bereits im Anfangsstadium bei 26 %, im Terminalstadium bei 38 % aller Patienten adjuvante Wirkstoffe verordnet wurden (57).

Kontrollierte Studien bezüglich ihrer Effektivität beim Tumorschmerz liegen vor für Antidepressiva, Glukokortikosteroide und Bisphosphonate (speziell bei Knochenschmerzen). Antikonvulsiva können bei neuropathischen Schmerzzuständen ebenfalls versucht werden. Die Gabe von Neuroleptika birgt die Gefahr schwerer extrapyramidaler Nebenwirkungen. Eine koanalgetische Wirkung ist für Neuroleptika nicht hinreichend belegt (223).

Antidepressiva

Nichtselektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (NSMRI*, siehe Tabelle 10) werden seit längerer Zeit erfolgreich bei chronischen neuropathischen Schmerzen eingesetzt.

↑↑ Ihre Wirksamkeit konnte in mehreren klinischen Prüfungen und metaanalytischen Auswertungen für chronische neuropathische Schmerzen nicht-tumorbedingter Genese belegt werden, wobei die beste Datenlage für Amitriptylin existiert (39;223–228).

↔ Die Evidenz zur Wirksamkeit von Antidepressiva bei neuropathischen Schmerzen im Rahmen von Tumorerkrankungen ist unzureichend und widersprüchlich (227;229–232). Antidepressiva sind als Monotherapie selten ausreichend effektiv und müssen deshalb in der Regel mit Opioiden kombiniert werden (233). Die Evidenz zu neueren selektiven Antidepressiva (SSRI = selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren, SNRI = Serotonin-Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren) ist in dieser Indikation unzureichend (234).

Der Einsatz von SSRI in antidepressiver Indikation bleibt davon unberührt.

Antikonvulsiva

Die Anwendung von Antikonvulsiva (Carbamazepin, Gabapentin, Pregabalin, Phenytoin siehe Tabelle 10) erfolgt im Rahmen der Tumorschmerztherapie vor allem zur Beeinflussung einschließender neuropathischer Schmerzen.

↑↑ Die Wirksamkeit dieser Antikonvulsiva kann bei verschiedenen chronischen Schmerzen durchaus als nachgewiesen angesehen werden, obwohl auch hier in Anbetracht der verbreiteten Anwendung nur relativ wenige Studien vorliegen (39;156;222;235–244).

↔ Es existieren kaum Studien, die als hinreichender Beleg einer Wirksamkeit von Antikonvulsiva bei neuropathischen Tumorschmerzen dienen können (3;156;235;236;238;245;246).

Nach Bewertungen der Cochrane Collaboration scheinen Carbamazepin und Gabapentin bei neuropathischen Schmerzen von ähnlicher Wirksamkeit zu sein [NNT Carbamazepin: 2,5 (CI 2,0–3,4); NNT Gabapentin: 3,7 (CI 2,6–4,9)] (237–239).

Zusammenfassung

- Obwohl nahezu alle Daten zu Antidepressiva und Antikonvulsiva an nicht-tumorbedingten neuropathischen Schmerzen – zumeist am »Modell« der diabetischen Neuropathie geprüft – erhoben wurden, ist deren Applikation auch beim neuropathischen Tumorschmerz indiziert.
- Die Indikationsstellung ist im Individualfall zu prüfen. Nebenwirkungen der Antidepressiva wie Mundtrockenheit, Obstipation, Müdigkeit oder Harnverhalt können Tumor- oder Tumorthherapie-bedingte Nebenwirkungen verstärken. Bei Patienten mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen oder älteren Patienten sind auch die Herz-Kreislaufwirkungen von NSMRI zu beachten.

Glukokortikosteroide

Glukokortikosteroide (siehe Tabelle 10) werden aufgrund ihrer antiödematösen und antiphlogistischen Wirkung häufig als Adjuvans in der Tumorschmerztherapie eingesetzt (247). Zusätzlich tragen auch ihre stimmungsaufhellenden und appetitsteigernden Wirkungen zu einem günstigen Effekt bei. Als besondere Indikationen gelten Schmerzen, die sich von einer Nerven- oder Rückenmarkskompression herleiten, oder auch metastasenbedingte Knochen- und Gelenkschmerzen und der Leberkapselspannungsschmerz.

↑ Zum Nachweis ihrer Wirksamkeit für die Therapie von Tumorschmerzen liegen allerdings nur wenige Ergebnisse entsprechender klinischer Studien vor (61;246;248–252).

Bisphosphonate

Bei schweren bewegungsabhängigen und metastasenbedingten Knochenschmerzen sollte neben einer palliativen Strahlentherapie die Indikation für Bisphosphonate überprüft werden. Bisphosphonate werden eingesetzt zur Prävention skelettbezogener Komplikationen bei Patienten mit fortgeschrittenen, auf das Skelett ausgedehnten Tumorerkrankungen, z. B. beim Mammakarzinom (253).

↑↑ Mehrere Studien belegen, dass mit der Gabe von Bisphosphonaten innerhalb von vier bis zwölf Wochen eine Reduktion metastasenbedingter Knochenschmerzen und Besserung einer Hyperkalzämie erreichbar sind (36;39;254–264).

Schwerwiegende Nebenwirkungen sind bei Beachtung der Kontraindikationen (Niereninsuffizienz) und Anwendungshinweise selten. Es wurde über Osteonekrosen des Kiefers berichtet, die in seltenen Fällen im Zusammenhang mit der Gabe von Bisphosphonaten auftreten (265;266). Eine zahnärztliche Konsiliaruntersuchung ist deshalb vor Therapiebeginn angezeigt.

Calcitonin

Die Datenlage zur Reduktion metastasenbedingter Knochenschmerzen ist unzureichend und rechtfertigt wie auch bei der Osteoporose keine Empfehlung in analgetischer Indikation (36;267).

Cannabinoide

Zu einer klinisch relevanten Analgesie liegen für Cannabinoide keine sicheren Daten vor. Während einerseits eine analgetische Wirkung als etwa derjenigen von Codein entsprechend angenommen wird, ist angesichts der derzeitigen Datenlage eine analgetische Effektivität bei Tumorschmerzen in Frage zu stellen (268–270). Über eine gute antiemetische Wirksamkeit wird berichtet, die Anwendung wird jedoch durch häufige zentralnervöse und kardiovaskuläre Nebenwirkungen limitiert (270–272). Bei einzelnen Patienten kann der Einsatz von Cannabinoiden erwogen werden, wenn mit anderen Maßnahmen kein ausreichender

* Nach einer traditionellen Nomenklatur, die auf die chemische Struktur statt auf den Wirkungsmechanismus abzielt, werden NSMRI auch »Trizyklika« genannt.

Therapieerfolg erzielt werden kann (270).

Weiterführende therapeutische Verfahren

Alternativen zur oralen Medikation

In den Fällen, in denen die orale, transdermale oder sublinguale Therapieform bei der Karzinomschmerztherapie an ihre Grenzen stoßen, kommen die **subkutane Opioidtherapie** mit Bolusinjektionen oder als Dauerinfusion in Frage. Eine Alternative zu den vorgenannten Verfahren ist die **rektale Morphingabe**, die jedoch aufgrund des Fehlens einer retardierten Darreichungsform, der unsicheren Bioverfügbarkeit und der im Alltag unbequemen Applikationsart nur im Einzelfall zum Einsatz kommen wird. Spezielle Techniken der **rückenmarknahen** Arzneimittelapplikation (zumeist Opiode, in Einzelfällen kombiniert mit Lokalanästhetika oder Alpha-Agonisten, z. B. Clonidin) werden auch in spezialisierten Einrichtungen nur selten angewendet (273;274). Bei Tumorerkrankungen z. B. im Bereich des Mund- und Rachenraumes treten im Laufe der Zeit Schluckstörungen auf. Hier können eine Applikation über Magensonde, eine **transdermale** Appli-

kation (Opioidpflaster), die Gabe über **PEG-Sonde** oder die bereits erwähnte kontinuierliche subkutane Opioidinfusion zum Einsatz kommen (275). Eine **intravenöse** Infusion sollte wegen der Gefahr einer akzidentellen Überdosierung oder Diskonnektion der Zuleitung nur durch erfahrenes Personal angewendet werden. Wenn ein Opioid **epidural**, **subarachnoidal** oder **intraventrikulär** infundiert wird, kommt es zu einer lang anhaltenden und starken Schmerzdämpfung. Willkürmotorik, Temperatur-, Lage- und Druckempfindung bleiben weitgehend unbeeinflusst. Eine Indikation zu dieser invasiven Schmerztherapie besteht aber nur bei einem kleinen Anteil der Patienten (ungefähr 1 %). Eine **intramuskuläre Injektion** sollte als Schmerztherapie bei Tumorpatienten nicht erfolgen, sie gilt in Deutschland als obsolet.

Therapiekontrolle

Neben einer engmaschigen Überwachung und Einbestellung der ambulanten Patienten in der Einstellungsphase auf die jeweilige Therapiestufe beginnt die Therapiekontrolle bereits vor Behandlungsbeginn mit einer Analyse der Vortherapie. Die Schmerztherapie muss sich im Laufe der gesamten Therapie dem fortschreitenden und

wandelnden Schmerzcharakter anpassen.

Zur Therapiekontrolle eignen sich folgende Angaben:

Status vor Therapiebeginn

- Schmerzanamnese (ggf. Fragebogen)
- Vortherapie (kausal, symptomatisch)
- Schmerzintensität, z. B. VAS, NRS oder VRS (Abbildung 4)
- Leistungsfähigkeit des Patienten, z. B. ECOG-PS (276;277) (Abbildung 4)
- Verträglichkeit und Nebenwirkungen, z. B. MIDOS Symptomcheckliste (278)

Wenn eine Selbsteinschätzung der Schmerzintensität und anderer Symptome durch den Patienten nicht möglich ist, kann durch die Fremdeinschätzung durch Angehörige oder Arzt eine gute Annäherung erreicht werden.

Einstellungsphase

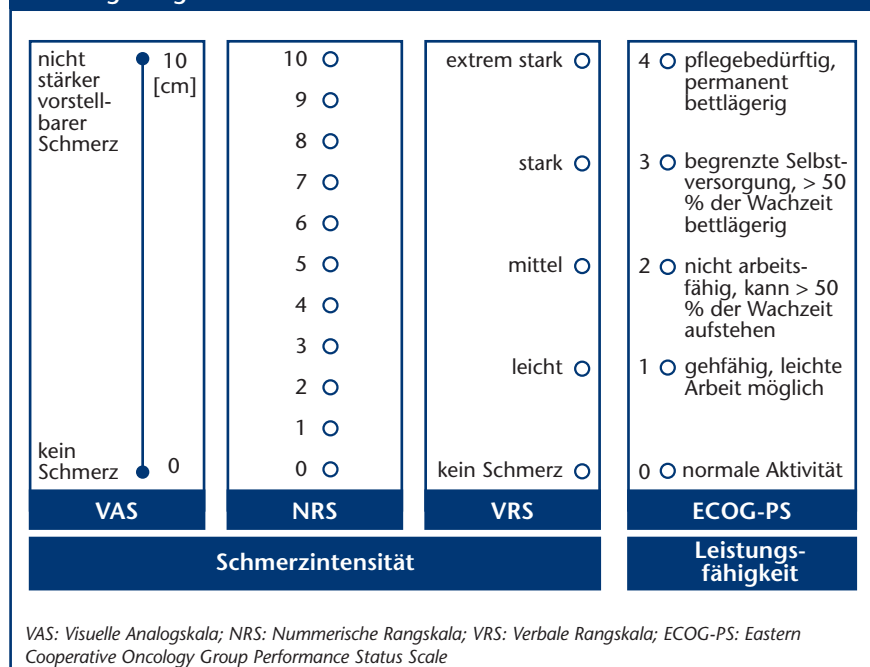
Kontrollen von Schmerzen und Nebenwirkungen möglichst täglich, bis ein stabiles Analgesieniveau erreicht ist, danach wöchentlich.

Dauertherapiephase

Einbestellung alle 14 Tage bis vier Wochen, bei erneut auftretenden oder sich verstärkenden Schmerzen kurzfristige Kontrollen wie in der Einstellungsphase, dabei Kontrolle von

- Schmerzintensität, z. B. VAS, NRS oder VRS (Abbildung 4)
- Leistungsfähigkeit des Patienten, z. B. Karnofsky
- Zufriedenheit des Patienten mit der Therapie, z. B. VAS (Abbildung 4)
- Lebensqualität
- Einschätzung aus der Sicht des Arztes und weiterer Betreuer, z. B. VAS (Abbildung 4)
- Verträglichkeit und Nebenwirkungen z. B. MIDOS (278)
- Dosis, ggf. Anpassung
- ggf. erneute Diagnostik

Abbildung 4: Beispiele zur Erfassung von Schmerzintensität und Leistungsfähigkeit



- 1 Portenoy RK: Cancer pain. *Epidemiology and syndromes*. *Cancer* 1989; 63: 2298-2307.
- 2 Portenoy RK, Hagen NA: Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990; 41: 273-281.
- 3 Caraceni A, Zecca E, Bonezzi C et al.: Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2909-2917.
- 4 Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A et al.: Episodic (breakthrough) pain: consensus conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care. *Cancer* 2002; 94: 832-839.
- 5 Grond S, Zech D, Diefenbach C et al.: Assessment of cancer pain: a prospective evaluation in 2266 cancer patients referred to a pain service. *Pain* 1996; 64: 107-114.
- 6 Bonica JJ: Treatment of cancer pain: current status and future needs. In: Fields HL, Dubner R, Cervero F (Hrsg.): *Advances in pain research and therapy*. Proceedings of the Fourth World Congress on Pain. New York: Raven Press, 1985; 589.
- 7 Goudas LC, Bloch R, Gialeli-Goudas M et al.: The epidemiology of cancer pain. *Cancer Invest* 2005; 23: 182-190.
- 8 Radbruch L, Nauck F, Ostgathe C et al.: What are the problems in palliative care? Results from a representative survey. *Support Care Cancer* 2003; 11: 442-451.
- 9 Heidemann E: Tumorpatienten in Deutschland: Was wissen wir über Schmerzprävalenzen. *Schmerz* 1999; 93: 249-252.
- 10 Schug SA, Zech D, Dorr U: Cancer pain management according to WHO analgesic guidelines. *J Pain Symptom Manage* 1990; 5: 27-32.
- 11 Radbruch L, Nauck F, Sabatowski R: Germany: Cancer pain and palliative care-current situation. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24: 183-187.
- 12 Zenz M, Zenz T, Tryba M, Strumpf M: Severe undertreatment of cancer pain: a 3-year survey of the German situation. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 187-191.
- 13 Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP): Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP) zum Einsatz und zur Weitergabe von »Betäubungsmitteln« in der Palliativmedizin. 15. Februar 2004.
- 14 Angarola RT: National and international regulation of opioid drugs: purpose, structures, benefits and risks. *J Pain Symptom Manage* 1990; 5: 56-11.
- 15 Strumpf M, Zenz M, Donner B: Germany: status of cancer pain and palliative care. *J Pain Symptom Manage* 1996; 12: 109-111.
- 16 International Narcotics Control Board (2002): Tables of reported statistics 2000-2002 (Access date: 19.9.2005): www.incb.org/pdf/e/tr/nar/2003/narcotics_part4_tables.pdf
Zuletzt geprüft am: 29. November 2006.
- 17 Ballantyne JC, Mao J: Opioid therapy for chronic pain. *N Engl J Med* 2003; 349: 1943-1953.
- 18 Gilson AM, Ryan KM, Joranson DE, Dahl JL: A reassessment of trends in the medical use and abuse of opioid analgesics and implications for diversion control: 1997-2002. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28: 176-188.
- 19 Jage J, Willweber-Strumpf A, Maier C: [Risk factors for substance abuse and dependence in opioid therapy for chronic noncancer-related pain]. *Schmerz* 2005; 19: 434-440.
- 20 Nauck F, Ostgathe C, Klaschik E et al.: Drugs in palliative care: results from a representative survey in Germany. *Palliat Med* 2004; 18: 100-107.
- 21 Saunders C: *The management of terminal pain*. London: Edward Arnold, 1967
- 22 Kutzer K: *Recht auf Schmerzbehandlung*. *Schmerz* 1991; 5: 53-55.
- 23 Ventafridda V, Sbanotto A, Burnhill R: Ten years of World Health Organization guidelines - do they really work? In: Zenz M (Hrsg.): *Pain therapy. Current opinion in anaesthesiology* 10. London: Rapid Science Publishing, 1997; 386-390.
- 24 Radbruch L, Sonntag B, Elsner F et al.: [Deficits in the treatment of chronic pain. 2. Possibilities for improvement through the Pain Therapy Ambulant Network (STAN)]. *Z Arztl Fortbild Qualitätssich* 2000; 94: 495-500.
- 25 Ventafridda V, Tamburini M, Caraceni A et al.: A validation study of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer* 1987; 59: 850-856.
- 26 de Wit R, van Dam F, Vielvoye-Kerkmeier A et al.: The treatment of chronic cancer pain in a cancer hospital in The Netherlands. *J Pain Symptom Manage* 1999; 17: 333-350.
- 27 Donner B, Raber M, Zenz M et al.: Experiences with the prescription of opioids: a patient questionnaire. *J Pain Symptom Manage* 1998; 15: 231-234.
- 28 Sellick SM, Zaza C: Critical review of 5 non-pharmacologic strategies for managing cancer pain. *Cancer Prev Control* 1998; 2: 7-14.
- 29 Luebbert K, Dahme B, Hasenbring M: The effectiveness of relaxation training in reducing treatment-related symptoms and improving emotional adjustment in acute non-surgical cancer treatment: a meta-analytical review. *Psychooncology* 2001; 10: 490-502.
- 30 Johansson K, Albertsson M, Ingvar C, Ekdahl C: Effects of compression bandaging with or without manual lymph drainage treatment in patients with postoperative arm lymphedema. *Lymphology* 1999; 32: 103-110.
- 31 Williams AF, Vadgama A, Franks PJ, Mortimer PS: A randomized controlled crossover study of manual lymphatic drainage therapy in women with breast cancer-related lymphoedema. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2002; 11: 254-261.
- 32 Mondry TE, Riffenburgh RH, Johnstone PA: Prospective trial of complete decongestive therapy for upper extremity lymphedema after breast cancer therapy. *Cancer J* 2004; 10: 42-48.
- 33 Cassileth BR, Vickers AJ: Massage therapy for symptom control: outcome study at a major cancer center. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28: 244-249.
- 34 Bone Pain Trial Working Party: 8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: randomised comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow-up. *Radiother Oncol* 1999; 52: 111-121.
- 35 Wu JS, Wong R, Johnston M et al.: Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 594-605.
- 36 Agency for Healthcare and Quality (AHRQ): *Management of cancer pain*. AHRQ Publication No 02-E002 2001; 1.
- 37 McQuay HJ, Collins SL, Carroll D, Moore RA: Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD001793.
- 38 Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H et al.: The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol* 1999; 52: 101-109.
- 39 Scottish Intercollegiate Guidelines Network: *Control of pain in patients with cancer*. 2000; SIGN Publication No. 44.
- 40 Roque M, Martinez MJ, Alonso P et al.: Radioisotopes for metastatic bone pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD003347.
- 41 Pan CX, Morrison RS, Ness J et al.: Complementary and alternative medicine in the management of pain, dyspnea, and nausea and vomiting near the end of life. A systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20: 374-387.
- 42 Wilkie DJ, Campbell J, Cutshall S et al.: Effects of massage on pain intensity, analgesics and quality of life in patients with cancer pain: a pilot study of a randomized clinical trial conducted within hospice care delivery. *Hosp J* 2000; 15: 31-53.
- 43 Alimi D, Rubino C, Pichard-Leandri E et al.: Analgesic effect of auricular acupuncture for cancer pain: a randomized, blinded, controlled trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4120-4126.
- 44 Ezzo J, Berman B, Hadhazy VA et al.: Is acupuncture effective for the treatment of chronic pain? A systematic review. *Pain* 2000; 86: 217-225.
- 45 Meldrum M: The ladder and the clock: cancer pain and public policy at the end of the twentieth century. *J Pain Symptom Manage* 2005; 29: 41-54.
- 46 Grond S, Radbruch L: [Weak opioids. Meta-analysis for the therapy of chronic pain]. *Schmerz* 1998; 12: 142-155.

- 47** Sorge J, Werry C, Pichlmayr I: [Strong opioids for treatment of chronic pain: a meta-analysis]. *Schmerz* 1997; 11: 400-410.
- 48** World Health Organization (Hrsg.): Cancer pain relief. Genf: 1986
- 49** World Health Organization (Hrsg.): Cancer pain relief and palliative care - report of a WHO expert committee. Genf: 1990
- 50** World Health Organization: Cancer pain relief: with a guide to opioid availability. Genf: 1996
- 51** Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardis M et al.: Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial. *J Pain Symptom Manage* 2004; 27: 409-416.
- 52** Korte W, de SN, Morant R: Day-to-day titration to initiate transdermal fentanyl in patients with cancer pain: short- and long-term experiences in a prospective study of 39 patients. *J Pain Symptom Manage* 1996; 11: 139-146.
- 53** Radbruch L, Sabatowski R, Petzke F et al.: Transdermal fentanyl for the management of cancer pain: a survey of 1005 patients. *Palliat Med* 2001; 15: 309-321.
- 54** Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardis M et al.: Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial. *J Pain Symptom Manage* 2004; 27: 409-416.
- 55** Takeda F: Results of field-testing in Japan of the WHO Draft Interim Guideline on Relief of Cancer Pain. *The Pain Clinic* 1986; 1: 83-89.
- 56** 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.
- 57** Zech DF, Grond S, Lynch J et al.: Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain* 1995; 63: 65-76.
- 58** Jadad AR, Browman GP: The WHO analgesic ladder for cancer pain management. Stepping up the quality of its evaluation. *JAMA* 1995; 274: 1870-1873.
- 59** Grond S, Zech D, Schug SA et al.: Validation of World Health Organization guidelines for cancer pain relief during the last days and hours of life. *J Pain Symptom Manage* 1991; 6: 411-422.
- 60** Turk TC, Feldman CS: Noninvasive approaches to pain management in the terminally ill. New York: The Haworth Press, 1992
- 61** AHCPR: Management of Cancer Pain, Clinical Practice Guideline Number 9, AHCPR Publication Number 94-0592. 1994.
- 62** European Association of Palliative Care: Morphine in cancer pain: modes of administration. Expert Working Group of the European Association of Palliative Care. *BMJ* 1996; 312: 823-826.
- 63** de OR, dos Reis MP, Prado WA: The effects of early or late neurolytic sympathetic plexus block on the management of abdominal or pelvic cancer pain. *Pain* 2004; 110: 400-408.
- 64** Eisenberg E, Carr DB, Chalmers TC: Neurolytic celiac plexus block for treatment of cancer pain: a meta-analysis. *Anesth Analg* 1995; 80: 290-295.
- 65** Larson AM, Polson J, Fontana RJ et al.: Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 2005; 42: 1364-1372.
- 66** Holtzman JL: The effect of alcohol on acetaminophen hepatotoxicity. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1193.
- 67** Oviedo J, Wolfe MM: Alcohol, acetaminophen, and toxic effects on the liver. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1194-1195.
- 68** Soll AH, Sees KL: Is acetaminophen really safe in alcoholic patients? *Arch Intern Med* 2002; 162: 1194.
- 69** Ventafridda V, De Conno F, Panerai AE et al.: Non-steroidal anti-inflammatory drugs as the first step in cancer pain therapy: double-blind, within-patient study comparing nine drugs. *J Int Med Res* 1990; 18: 21-29.
- 70** Hanekop GG, Beck D, Ensink FBM: Schmerztherapie bei Tumorpatienten. *Onkologe* 1996; 2: 556-573.
- 71** Axelsson B: Is there an additive analgesic effect of paracetamol at step3? A double-blind randomized controlled study. *Palliat Med* 2003; 17: 724-725.
- 72** Backstrom M, Hagg S, Mjorndal T, Dahlqvist R: Utilization pattern of metamizole in northern Sweden and risk estimates of agranulocytosis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002; 11: 239-245.
- 73** Aventis Pharma: Fachinformation »Novalgine«. Stand: August 2004.
- 74** Edwards JE, McQuay HJ: Dipyrrone and agranulocytosis: what is the risk? *Lancet* 2002; 360: 1438.
- 75** Hedenmalm K, Spigset O: Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyrrone (metamizole). *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58: 265-274.
- 76** Schonhofer P, Offerhaus L, Herxheimer A: Dipyrrone and agranulocytosis: what is the risk? *Lancet* 2003; 361: 968-969.
- 77** Ibanez L, Vidal X, Ballarin E, Laporte JR: Agranulocytosis associated with dipyrrone (metamizol). *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 60: 821-829.
- 78** Radke J: Analgetika. In: Müller-Oerlinghausen B, Lasek R, Düppenbecker H, Munter KH (Hrsg.): *Handbuch der unerwünschten Arzneimittelwirkungen*. München, Jena: Urban & Fischer, 1999; 4-20.
- 79** Rodriguez M, Barutell C, Rull M et al.: Efficacy and tolerance of oral dipyrrone versus oral morphine for cancer pain. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 584-587.
- 80** Yalcin S, Gullu IH, Tekuzman G et al.: A comparison of two nonsteroidal antiinflammatory drugs (diflunisal versus dipyrrone) in the treatment of moderate to severe cancer pain: a randomized crossover study. *Am J Clin Oncol* 1998; 21: 185-188.
- 81** Bjorkman R, Ullman A, Hedner J: Morphine-sparing effect of diclofenac in cancer pain. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 44: 1-5.
- 82** Ferrer-Brechner T, Ganz P: Combination therapy with ibuprofen and methadone for chronic cancer pain. *Am J Med* 1984; 77: 78-83.
- 83** Carlson RW, Borrison RA, Sher HB et al.: A multiinstitutional evaluation of the analgesic efficacy and safety of ketorolac tromethamine, acetaminophen plus codeine, and placebo in cancer pain. *Pharmacotherapy* 1990; 10: 211-216.
- 84** Dellemijn PL, Verbiest HB, van Vliet JJ et al.: Medical therapy of malignant nerve pain. A randomised double-blind explanatory trial with naproxen versus slow-release morphine. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 1244-1250.
- 85** Minotti V, Patoia L, Roila F et al.: Double-blind evaluation of analgesic efficacy of orally administered diclofenac, nefopam, and acetylsalicylic acid (ASA) plus codeine in chronic cancer pain. *Pain* 1989; 36: 177-183.
- 86** Eisenberg E, Berkey CS, Carr DB et al.: Efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs for cancer pain: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2756-2765.
- 87** McNicol E, Strassels SA, Goudas L et al.: NSAIDs or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD005180.
- 88** Pannuti F, Robustelli della CG, Ventafridda V et al.: A double-blind evaluation of the analgesic efficacy and toxicity of oral ketorolac and diclofenac in cancer pain. The TD/10 recordati Protocol Study Group. *Tumori* 1999; 85: 96-100.
- 89** Rodriguez MJ, Contreras D, Galvez R et al.: Double-blind evaluation of short-term analgesic efficacy of orally administered dexketoprofen trometamol and ketorolac in bone cancer pain. *Pain* 2003; 104: 103-110.
- 90** Hodsman NB, Burns J, Blyth A et al.: The morphine sparing effects of diclofenac sodium following abdominal surgery. *Anaesthesia* 1987; 42: 1005-1008.
- 91** Weingart WA, Sorkness CA, Earhart RH: Analgesia with oral narcotics and added ibuprofen in cancer patients. *Clin Pharm* 1985; 4: 53-58.
- 92** Gurwitz JH, Avorn J: The ambiguous relation between aging and adverse drug reactions. *Ann Intern Med* 1991; 114: 956-966.
- 93** Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C: Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 787-796.
- 94** Griffin MR, Piper JM, Daugherty JR et al.: Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. *Ann Intern Med* 1991; 114: 257-263.

- 95** Guess HA, West R, Strand LM et al.: Fatal upper gastrointestinal hemorrhage or perforation among users and nonusers of non-steroidal anti-inflammatory drugs in Saskatchewan, Canada 1983. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 35-45.
- 96** Armstrong CP, Blower AL: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulceration. *Gut* 1987; 28: 527-532.
- 97** Tramer MR, Moore RA, Reynolds DJ, McQuay HJ: Quantitative estimation of rare adverse events which follow a biological progression: a new model applied to chronic NSAID use. *Pain* 2000; 85: 169-182.
- 98** Griffin MR, Ray WA, Schaffner W: Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and death from peptic ulcer in elderly persons. *Ann Intern Med* 1988; 109: 359-363.
- 99** Hylek EM, Heiman H, Skates SJ et al.: Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. *JAMA* 1998; 279: 657-662.
- 100** Langman MJ, Weil J, Wainwright P et al.: Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 1075-1078.
- 101** Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA et al.: Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996; 312: 1563-1566.
- 102** Bateman DN: NSAIDs: time to re-evaluate gut toxicity. *Lancet* 1994; 343: 1051-1052.
- 103** Wollheim FA: Current pharmacological treatment of osteoarthritis. *Drugs* 1996; 52 Suppl 3: 27-38.
- 104** Fries JF, Williams CA, Ramey D, Bloch DA: The relative toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1353-1360.
- 105** Fries JF, Williams CA, Ramey D, Bloch DA: The relative toxicity of disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 297-306.
- 106** Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID's) versus basic analgesia in the treatment of pain believed to be due to degenerative arthritis. Centre of Health Services Research, New Castle upon Tyne 1998; 86.
- 107** European Medicines Evaluation Agency (EMA), Post-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use: Public assessment report for medicinal products containing non-selective non steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs). Procedure No. EMEA/H/A-5.3/800 under Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004. EMEA/CHMP/442130/2006. London, 7. November 2006.
- 108** FDA News: September 30, 2004: FDA issues public health advisory on Vioxx as its manufacturer voluntarily withdraws the product: <http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/NEW01122.html>
Zuletzt geprüft: 29. November 2006.
- 109** Brune K, Schwabe U, Müller-Oerlinghausen B: Hinweise zur Risikominderung bei Anwendung von Cyclooxygenase-2-Hemmern (Coxiben). *Arzneiverordnung in der Praxis* 2005; 32 (1): 3-9.
- 110** European Medicines Agency: Press release: European medicines agency concludes action on COX-2-inhibitors. Doc. Ref. EMEA/207766/2005. London, 27 June 2005.
- 111** European Medicines Agency: Press release. EMEA/247323/2005. London, 2 August 2005.
- 112** European Medicines Agency: Press office: Key elements for the summaries of product characteristics of non-selective NSAIDs adopted by the CHMP during its meeting in October 2005. EMEA/CHMP/343456/2005. London, 17 October 2005.
- 113** European Medicines Agency: Press release: European medicines agency update on non-selective NSAIDs. Doc. Ref. EMEA/298964/2005. London, 17 October 2005.
- 114** Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Pressemitteilung vom 10. August 2005: Neue Bewertung der kardiovaskulären Risiken von herkömmlichen Schmerz- und Rheumamitteln in der EU. http://www.bfarm.de/nn_579170/DE/Presse/mitteil2005/pm15-2005.html
Zuletzt geprüft: 29. November 2006.
- 115** Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR et al.: Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Arch Intern Med* 2002; 162: 169-175.
- 116** Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L et al.: Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 727-734.
- 117** Rostom A, Dube C, Wells G et al.: Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD002296.
- 118** Yeomans ND, Swannell AJ, Walan A: Direct comparison of omeprazole with misoprostol as maintenance treatment for NSAID-associated gastroduodenal ulcers, erosions and symptoms. *Rheumatol Eur* 1996; 25 Suppl: 80.
- 119** Yeomans ND, Swannell AJ, Wilson J et al.: Maintenance treatment for NSAID-associated ulcers and erosions with omeprazole, misoprostol and ranitidine: The ASTRONAUT and OMNIUM trials. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1628.
- 120** Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L et al.: A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. N Engl J Med* 1998; 338: 719-726.
- 121** Singh G, Ramey DR, Morfeld D et al.: Gastrointestinal tract complications of non-steroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. A prospective observational cohort study. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1530-1536.
- 122** Sievert W, Stern AI, Lambert JR, Peacock T: Low-dose antacids and nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastropathy in humans. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13 Suppl 1: S145-S148.
- 123** See Y, Ng SC, Tho KS, Teo SK: Are antacids necessary as routine prescriptives with non-steroidal anti-inflammatory drugs? *Ann Acad Med Singapore* 1998; 27: 219-222.
- 124** Anonymus: Comparing analgesic efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs given by different routes in acute and chronic pain. In: McQuay HJ, Moore RA (Hrsg.): *An Evidence-Based Resource for Pain*. Oxford, New York, Tokyo: Oxford University Press, 1998, 94-101.
- 125** Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Anaphylaktische Schockreaktionen nach parenteraler Gabe von Diclofenac. *Deutsches Ärzteblatt* 1995; 1: A-71.
- 126** Dhaliwal HS, Sloan P, Arkinstall WW et al.: Randomized evaluation of controlled-release codeine and placebo in chronic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 612-623.
- 127** Chary S, Goughnour BR, Moulin DE et al.: The dose-response relationship of controlled-release codeine (Codeine Contin) in chronic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1994; 9: 363-371.
- 128** Stambaugh JE, Jr., McAdams J: Comparison of the analgesic efficacy and safety oral ciramadol, codeine, and placebo in patients with chronic cancer pain. *J Clin Pharmacol* 1987; 27: 162-166.
- 129** Jochimsen PR, Noyes R, Jr.: Appraisal of codeine as an analgesic in older patients. *J Am Geriatr Soc* 1978; 26: 521-523.
- 130** Noyes R, Jr., Brunk SF, Avery DA, Canter AC: The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 18: 84-89.
- 131** Bono AV, Cuffari S: [Effectiveness and tolerance of tramadol in cancer pain. A comparative study with respect to buprenorphine]. *Drugs* 1997; 53 Suppl 2: 40-49.
- 132** Radbruch L, Grond S, Lehmann KA: A risk-benefit assessment of tramadol in the management of pain. *Drug Saf* 1996; 15: 8-29.
- 133** Luben V, Muller H, Lobisch M, Worz R: [Treatment of tumor pain with flupirtine. Results of a double-blind study versus tramadol]. *Fortschr Med* 1994; 112: 282-286.
- 134** Wilder-Smith CH, Schimke J, Osterwalder B, Senn HJ: Oral tramadol, a mu-opioid agonist and monoamine reuptake-blocker, and morphine for strong cancer-related pain. *Ann Oncol* 1994; 5: 141-146.
- 135** Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E: Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ* 2006; 174: 1589-1594.

- 136** Duhmke RM, Cornblath DD, Hollingshead JR: Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD003726.
- 137** Abel SR: Tramadol. *J Pharma Care Pain Symptom Control* 1995; 3: 5-29.
- 138** Ahmedzai S, Brooks D: Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy, and quality of life. The TTS-Fentanyl Comparative Trial Group. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13: 254-261.
- 139** Bruera E, Sloan P, Mount B et al.: A randomized, double-blind, double-dummy, cross-over trial comparing the safety and efficacy of oral sustained-release hydromorphone with immediate-release hydromorphone in patients with cancer pain. *Canadian Palliative Care Clinical Trials Group. J Clin Oncol* 1996; 14: 1713-1717.
- 140** Bruera E, Belzile M, Pituskin E et al.: Randomized, double-blind, cross-over trial comparing safety and efficacy of oral controlled-release oxycodone with controlled-release morphine in patients with cancer pain. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3222-3229.
- 141** Bruera E, Palmer JL, Bosnjak S et al.: Methadone versus morphine as a first-line strong opioid for cancer pain: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 185-192.
- 142** Cundiff D, McCarthy K, Savarese JJ et al.: Evaluation of a cancer pain model for the testing of long-acting analgesics. The effect of MS Contin in a double-blind, randomized crossover design. *Cancer* 1989; 63: 2355-2359.
- 143** Deschamps M, Band PR, Hislop TG et al.: The evaluation of analgesic effects in cancer patients as exemplified by a double-blind, crossover study of immediate-release versus controlled-release morphine. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7: 384-392.
- 144** Finn JW, Walsh TD, MacDonald N et al.: Placebo-blinded study of morphine sulfate sustained-release tablets and immediate-release morphine sulfate solution in outpatients with chronic pain due to advanced cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 967-972.
- 145** Hanks GW, Twycross RG, Bliss JM: Controlled release morphine tablets: a double-blind trial in patients with advanced cancer. *Anaesthesia* 1987; 42: 840-844.
- 146** Hays H, Hagen N, Thirlwell M et al.: Comparative clinical efficacy and safety of immediate release and controlled release hydromorphone for chronic severe cancer pain. *Cancer* 1994; 74: 1808-1816.
- 147** Heiskanen T, Kalso E: Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. *Pain* 1997; 73: 37-45.
- 148** Heiskanen TE, Ruismaki PM, Seppala TA, Kalso EA: Morphine or oxycodone in cancer pain? *Acta Oncol* 2000; 39: 941-947.
- 149** Kalso E, Vainio A: Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 47: 639-646.
- 150** Nicholson AB: Methadone for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD003971.
- 151** O'Brien T, Mortimer PG, McDonald CJ, Miller AJ: A randomized crossover study comparing the efficacy and tolerability of a novel once-daily morphine preparation (MXL capsules) with MST Continus tablets in cancer patients with severe pain. *Palliat Med* 1997; 11: 475-482.
- 152** Parris WC, Johnson BW, Jr., Croghan MK et al.: The use of controlled-release oxycodone for the treatment of chronic cancer pain: a randomized, double-blind study. *J Pain Symptom Manage* 1998; 16: 205-211.
- 153** Quigley C: Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD004847.
- 154** Sittl R, Griessinger N, Likar R: Analgesic efficacy and tolerability of transdermal buprenorphine in patients with inadequately controlled chronic pain related to cancer and other disorders: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther* 2003; 25: 150-168.
- 155** Walsh TD, MacDonald N, Bruera E et al.: A controlled study of sustained-release morphine sulfate tablets in chronic pain from advanced cancer. *Am J Clin Oncol* 1992; 15: 268-272.
- 156** Wiffen P, Collins S, McQuay H et al.: Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD001133.
- 157** Wilkinson TJ, Robinson BA, Begg EJ et al.: Pharmacokinetics and efficacy of rectal versus oral sustained-release morphine in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992; 31: 251-254.
- 158** Wong JO, Chiu GL, Tsao CJ, Chang CL: Comparison of oral controlled-release morphine with transdermal fentanyl in terminal cancer pain. *Acta Anaesthesiol Sin* 1997; 35: 25-32.
- 159** van Seventer R, Smit JM, Schipper RM et al.: Comparison of TTS-fentanyl with sustained-release oral morphine in the treatment of patients not using opioids for mild-to-moderate pain. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 457-469.
- 160** Hagen NA, Babul N: Comparative clinical efficacy and safety of a novel controlled-release oxycodone formulation and controlled-release hydromorphone in the treatment of cancer pain. *Cancer* 1997; 79: 1428-1437.
- 161** Lauretti GR, Oliveira GM, Pereira NL: Comparison of sustained-release morphine with sustained-release oxycodone in advanced cancer patients. *Br J Cancer* 2003; 89: 2027-2030.
- 162** Quigley C: Hydromorphone for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; Issue 3: CD003447.
- 163** Moulin DE, Iezzi A, Amireh R et al.: Randomised trial of oral morphine for chronic non-cancer pain. *Lancet* 1996; 347: 143-147.
- 164** Cowan A: Buprenorphine: new pharmacological aspects. *Int J Clin Pract Suppl* 2003; 3-8.
- 165** Walsh SL, Preston KL, Bigelow GE, Stitzer ML: Acute administration of buprenorphine in humans: partial agonist and blockade effects. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274: 361-372.
- 166** Eisenberg E, McNicol E, Carr DB: Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; Issue 3: CD006146.
- 167** Radbruch L, Nauck F: [Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations]. *Schmerz* 2002; 16: 186-193.
- 168** Ripamonti C, Groff L, Brunelli C et al.: Switching from morphine to oral methadone in treating cancer pain: what is the equianalgesic dose ratio? *J Clin Oncol* 1998; 16: 3216-3221.
- 169** Ferrell B, Wisdom C, Wenzl C, Brown J: Effects of controlled-released morphine on quality of life for cancer pain. *Oncol Nurs Forum* 1989; 16: 521-526.
- 170** Goughnour BR, Arkininstall WW, Stewart JH: Analgesic response to single and multiple doses of controlled-release morphine tablets and morphine oral solution in cancer patients. *Cancer* 1989; 63: 2294-2297.
- 171** Kaplan R, Parris WC, Citron ML et al.: Comparison of controlled-release and immediate-release oxycodone tablets in patients with cancer pain. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3230-3237.
- 172** Klepstad P, Kaasa S, Jystad A et al.: Immediate- or sustained-release morphine for dose finding during start of morphine to cancer patients: a randomized, double-blind trial. *Pain* 2003; 101: 193-198.
- 173** Panich A, Charnvej L: Comparison of morphine slow release tablet (MST) and morphine sulphate solution (MSS) in the treatment of cancer pain. *J Med Assoc Thai* 1993; 76: 672-676.
- 174** Salzman RT, Roberts MS, Wild J et al.: Can a controlled-release oral dose form of oxycodone be used as readily as an immediate-release form for the purpose of titrating to stable pain control? *J Pain Symptom Manage* 1999; 18: 271-279.
- 175** Stambaugh JE, Reder RF, Stambaugh MD et al.: Double-blind, randomized comparison of the analgesic and pharmacokinetic profiles of controlled- and immediate-release oral oxycodone in cancer pain patients. *J Clin Pharmacol* 2001; 41: 500-506.
- 176** Thirlwell MP, Sloan PA, Maroun JA et al.: Pharmacokinetics and clinical efficacy of oral morphine solution and controlled-release morphine tablets in cancer patients. *Cancer* 1989; 63: 2275-2283.
- 177** Parris WC, Johnson BW, Jr., Croghan MK et al.: The use of controlled-release oxycodone for the treatment of chronic cancer pain: a randomized, double-blind study. *J Pain Symptom Manage* 1998; 16: 205-211.
- 178** Lehmann KA, Zech D: Lehmann KA, Zech D (Hrsg.): *Transdermal Fentanyl*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1991

- 179** Böhme K, Likar R: Efficacy and tolerability of a new opioid analgesic formulation, buprenorphine transdermal therapeutic system (TDS), in the treatment of patients with chronic pain. A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Pain Clinic* 2003; 15: 193-202.
- 180** Kongsgaard UE, Poulain P: Transdermal fentanyl for pain control in adults with chronic cancer pain. *Eur J Pain* 1998; 2: 53-62.
- 181** Sorge J, Sittl R: Transdermal buprenorphine in the treatment of chronic pain: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2004; 26: 1808-1820.
- 182** Allan L, Hays H, Jensen NH et al.: Randomised crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic non-cancer pain. *BMJ* 2001; 322: 1154-1158.
- 183** Allan L, Richarz U, Simpson K, Slappendel R: Transdermal fentanyl versus sustained release oral morphine in strong-opioid naive patients with chronic low back pain. *Spine* 2005; 30: 2484-2490.
- 184** Langford R, McKenna F, Ratcliffe S et al.: Transdermal fentanyl for improvement of pain and functioning in osteoarthritis: A randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1829-1837.
- 185** Janssen-Cilag: Fachinformation zu Durogesic SMAT. März 2004.
- 186** Radbruch L, Sabatowski R, Loick G et al.: Constipation and the use of laxatives: a comparison between transdermal fentanyl and oral morphine. *Palliat Med* 2000; 14: 111-119.
- 187** Donner B, Strumpf M, Dertwinkel R, Zenz M: Richtige Anwendung von Fentanyl TTS entscheidend. *Deutsches Ärzteblatt* 1997; 94: A-598-599.
- 188** Grond S, Radbruch L, Lehmann KA: Clinical pharmacokinetics of transdermal opioids: focus on transdermal fentanyl. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38: 59-89.
- 189** Menten J, Desmedt M, Lossignol D, Mullie A: Longitudinal follow-up of TTS-fentanyl use in patients with cancer-related pain: results of a compassionate-use study with special focus on elderly patients. *Curr Med Res Opin* 2002; 18: 488-498.
- 190** Caraceni A, Martini C, Zecca E et al.: Breakthrough pain characteristics and syndromes in patients with cancer pain. An international survey. *Palliat Med* 2004; 18: 177-183.
- 191** Mercadante S, Arcuri E: Breakthrough pain in cancer patients: pathophysiology and treatment. *Cancer Treat Rev* 1998; 24: 425-432.
- 192** Northern Ireland Group of the National Council for Hospice and Specialist Palliative Care: General palliative care guidance for control of pain in patients with cancer. Department of Health, Social Services & Public Safety, 2005
- 193** Christie JM, Simmonds M, Patt R et al.: Dose-titration, multicenter study of oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough pain in cancer patients using transdermal fentanyl for persistent pain. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3238-3245.
- 194** Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JD et al.: Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR). *Pain* 2001; 91: 123-130.
- 195** Farrar JT, Cleary J, Rauck R et al.: Oral transmucosal fentanyl citrate: randomized, double-blinded, placebo-controlled trial for treatment of breakthrough pain in cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 611-616.
- 196** Portenoy RK, Payne R, Coluzzi P et al.: Oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of breakthrough pain in cancer patients: a controlled dose titration study. *Pain* 1999; 79: 303-312.
- 197** Zeppetella G, Ribeiro MD: Opioids for the management of breakthrough (episodic) pain in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; Issue 3: CD004311.
- 198** de Stoutz ND, Bruera E, Suarez-Almazor M: Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 378-384.
- 199** Cherny N, Ripamonti C, Pereira J et al.: Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2542-2554.
- 200** Agra Y, Sacristan A, Gonzalez M et al.: Efficacy of senna versus lactulose in terminal cancer patients treated with opioids. *J Pain Symptom Manage* 1998; 15: 1-7.
- 201** Bazian L: Constipation in adults. In: *BMJ Publishing Group Ltd (Hrsg.): Clinical Evidence*. 2004; 571-582.
- 202** Culbert P, Gillett H, Ferguson A: Highly effective new oral therapy for faecal impaction. *Br J Gen Pract* 1998; 48: 1599-1600.
- 203** Freedman MD, Schwartz HJ, Roby R, Fleisher S: Tolerance and efficacy of polyethylene glycol 3350/electrolyte solution versus lactulose in relieving opiate induced constipation: a double-blinded placebo-controlled trial. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 904-907.
- 204** Goodman ML, Wilkinson S: Laxatives for the management of constipation in palliative care patients. *The Cochrane Library* 2004; 1-11.
- 205** Hurdon V, Viola R, Schroder C: How useful is docusate in patients at risk for constipation? A systematic review of the evidence in the chronically ill. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19: 130-136.
- 206** Petticrew M, Watt I, Sheldon T: Systematic review of the effectiveness of laxatives in the elderly. *Health Technol Assess* 1997; 1: i-52.
- 207** Ramesh PR, Kumar KS, Rajagopal MR et al.: Managing morphine-induced constipation: a controlled comparison of an Ayurvedic formulation and senna. *J Pain Symptom Manage* 1998; 16: 240-244.
- 208** Sykes NP: A volunteer model for the comparison of laxatives in opioid-related constipation. *J Pain Symptom Manage* 1996; 11: 363-369.
- 209** Tramonte SM, Brand MB, Mulrow CD et al.: The treatment of chronic constipation in adults. A systematic review. *J Gen Intern Med* 1997; 12: 15-24.
- 210** Willweber-Strumpf A, Zenz M, Tryba M: Leitlinien zur Therapie chronischer Schmerzen mit Opioiden. *Internist* 1995; 35: 1092-1096.
- 211** McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA et al.: Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain: a systematic review. *J Pain* 2003; 4: 231-256.
- 212** Hardy J, Daly S, McQuade B et al.: A double-blind, randomised, parallel group, multinational, multicentre study comparing a single dose of ondansetron 24 mg p.o. with placebo and metoclopramide 10 mg t.d.s. p.o. in the treatment of opioid-induced nausea and emesis in cancer patients. *Support Care Cancer* 2002; 10: 231-236.
- 213** Vainio A, Ollila J, Matikainen E et al.: Driving ability in cancer patients receiving long-term morphine analgesia. *Lancet* 1995; 346: 667-670.
- 214** Sabatowski R, Schwalen S, Rettig K et al.: Driving ability under long-term treatment with transdermal fentanyl. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25: 38-47.
- 215** Strumpf M, Willweber-Strumpf A, Herberg KW, Zenz M: [Safety-relevant performance of patients on chronic opioid therapy]. *Schmerz* 2005; 19: 426-433.
- 216** Bruera E, Schoeller T, Wenk R et al.: A prospective multicenter assessment of the Edmonton staging system for cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 348-355.
- 217** Porter J, Jick H: Addiction rare in patients treated with narcotics. *N Engl J Med* 1980; 302: 123.
- 218** Mindach M: [No addiction in pain patients? Questions of a reading physician]. *Schmerz* 2000; 14: 186-191.
- 219** Grond S, Radbruch L, Meuser T: Assessment of cancer pain: a prospective evaluation in 2266 cancer patients referred to a pain service. *Pain* 1999; 64: 107-114.
- 220** Meuser T, Pietruck C, Radbruch L et al.: Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. *Pain* 2001; 93: 247-257.
- 221** Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ et al.: Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005; 118: 289-305.
- 222** Gilron I, Bailey JM, Tu D et al.: Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005; 352: 1324-1334.
- 223** Hanks GW, Thomas PJ, Trueman T, Weeks E: The myth of haloperidol potentiation. *Lancet* 1983; 2: 523-524.

- 224** Feuerstein TJ: Antidepressiva zur Therapie chronischer Schmerzen. Metaanalyse. *Der Schmerz* 1997; 11: 213-226.
- 225** Fishbain D: Evidence-based data on pain relief with antidepressants (Structured abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effects* 2005.
- 226** McQuay HJ, Tramer M, Nye BA et al.: A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996; 68: 217-227.
- 227** McQuay HJ, Moore R.A.: Antidepressants in neuropathic pain. In: McQuay HJ, Moore RA (Hrsg.): An evidence-based resource for pain relief. Oxford, New York, Tokyo: Oxford University Press, 1998.
- 228** Fishbain D: Evidence-based data on pain relief with antidepressants. *Ann Med* 2000; 32: 305-316.
- 229** Kalso E, Tasmuth T, Neuvonen PJ: Amitriptyline effectively relieves neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Pain* 1995; 64: 293-302.
- 230** Mercadante S, Arcuri E, Tirelli W et al.: Amitriptyline in neuropathic cancer pain in patients on morphine therapy: a randomized placebo-controlled, double-blind crossover study. *Tumori* 2002; 88: 239-242.
- 231** Tasmuth T, Hartel B, Kalso E: Venlafaxine in neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Eur J Pain* 2002; 6: 17-24.
- 232** Ventafridda V, Bonezzi C, Caraceni A et al.: Antidepressants for cancer pain and other painful syndromes with deafferentation component: comparison of amitriptyline and trazodone. *Ital J Neurol Sci* 1987; 8: 579-587.
- 233** Ehrnrooth E, Grau C, Zachariae R, Andersen J: Randomized trial of opioids versus tricyclic antidepressants for radiation-induced mucositis pain in head and neck cancer. *Acta Oncol* 2001; 40: 745-750.
- 234** Saarto T, Wiffen P: Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD005454.
- 235** McQuay H, Carroll D, Jadad AR et al.: Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. *BMJ* 1995; 311: 1047-1052.
- 236** McQuay HJ, Moore R.A.: Anticonvulsant drugs. In: McQuay HJ, Moore RA (Hrsg.): An evidence-based resource for pain relief. Oxford, New York, Tokyo: Oxford University Press, 1998; 221-231.
- 237** Wiffen P, McQuay H, Edwards J, Moore R: Gabapentin for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD005451.
- 238** Wiffen P, Collins S, McQuay H et al.: Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD001133.
- 239** Wiffen P, McQuay H, Moore R: Carbamazepine for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD005451.
- 240** Dworkin RH, Corbin AE, Young JP, Jr. et al.: Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 1274-1283.
- 241** Freynhagen R, Strojek K, Griesing T et al.: Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain* 2005; 115: 254-263.
- 242** Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM: Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2004; 63: 2104-2110.
- 243** Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U: Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004; 110: 628-638.
- 244** Sabatowski R, Galvez R, Cherry DA et al.: Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2004; 109: 26-35.
- 245** Yajnik S, Singh GP, Singh G, Kumar M: Phenytoin as a coanalgesic in cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7: 209-213.
- 246** The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer: Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 10. The management of chronic pain in patients with breast cancer. *CMAJ* 1998; Suppl.
- 247** Grond S, Radbruch L, Meuser T et al.: Assessment and treatment of neuropathic cancer pain following WHO guidelines. *Pain* 1999; 79: 15-20.
- 248** Ettinger AB, Portenoy RK: The use of corticosteroids in the treatment of symptoms associated with cancer. *J Pain Symptom Manage* 1988; 3: 99-103.
- 249** Tannock I, Gospodarowicz M, Meakin W et al.: Treatment of metastatic prostatic cancer with low-dose prednisone: evaluation of pain and quality of life as pragmatic indices of response. *J Clin Oncol* 1989; 7: 590-597.
- 250** Posner JB: Back pain and epidural spinal cord compression. *Med Clin North Am* 1987; 71: 185-205.
- 251** Bruera E, Roca E, Cedaro L et al.: Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients: a prospective randomized double-blind study. *Cancer Treat Rep* 1985; 69: 751-754.
- 252** Mancini I, Body JJ: [Treatment of cancer pain: the role of co-analgesics]. *Rev Med Brux* 1998; 19: A319-A322.
- 253** Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT et al.: American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4042-4057.
- 254** Fulfaro F, Casuccio A, Ticozzi C, Ripamonti C: The role of bisphosphonates in the treatment of painful metastatic bone disease: a review of phase III trials. *Pain* 1998; 78: 157-169.
- 255** Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L et al.: Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335: 1785-1791.
- 256** Body JJ, Bartl R, Burckhardt P et al.: Current use of bisphosphonates in oncology. International Bone and Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3890-3899.
- 257** Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L et al.: Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 488-493.
- 258** Koeberle D, Bacchus L, Thuerlimann B, Senn HJ: Pamidronate treatment in patients with malignant osteolytic bone disease and pain: a prospective randomized double-blind trial. *Support Care Cancer* 1999; 7: 21-27.
- 259** Lipton A, Glover D, Harvey H et al.: Pamidronate in the treatment of bone metastases: results of 2 dose-ranging trials in patients with breast or prostate cancer. *Ann Oncol* 1994; 5 Suppl 7: S31-S35.
- 260** Harvey HA, Lipton A: The role of bisphosphonates in the treatment of bone metastases--the U.S. experience. *Support Care Cancer* 1996; 4: 213-217.
- 261** Wong R, Wiffen PJ: Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD002068.
- 262** Wong R, Shukla VK, Mensinkai S, Wiffen P: Bisphosphonate agents for the management of pain secondary to bone metastases: a systematic review of effectiveness and safety. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA). 2004; 45.
- 263** Wardley A, Davidson N, Barrett-Lee P et al.: Zoledronic acid significantly improves pain scores and quality of life in breast cancer patients with bone metastases: a randomized, crossover study of community vs hospital bisphosphonate administration. *Br J Cancer* 2005; 92: 1869-1876.
- 264** Wong R, Shukla VK, Mensinkai S, Wiffen P: Bisphosphonate agents for the management of pain secondary to bone metastases: a systematic review of effectiveness and safety. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. 2004; 4: 1-60.
- 265** Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: UAW-News - International: Osteonekrosen des Kiefers unter Bisphosphonaten. *Deutsches Ärzteblatt* 2004; 101: A-2203.
- 266** Durie BG, Katz M, Crowley J: Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005; 353: 99-102.
- 267** Martinez MJ, Roque M, Alonso-Coello P et al.: Calcitonin for metastatic bone pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD003223.

- 268** Campbell FA, Tramer MR, Carroll D et al.: Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. *BMJ* 2001; 323: 13-16.
- 269** Buggy DJ, Toogood L, Maric S et al.: Lack of analgesic efficacy of oral delta-9-tetrahydrocannabinol in postoperative pain. *Pain* 2003; 106: 169-172.
- 270** Radbruch L, Elsner F: [Palliative pain therapy, cannabinoids]. *Internist (Berl)* 2005; 46: 1105-1114.
- 271** Radbruch L, Nauck F: [A review of side effects and complications with cannabinoid treatment]. *Schmerz* 2003; 17: 274-279.
- 272** Tramer MR, Carroll D, Campbell FA et al.: Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ* 2001; 323: 16-21.
- 273** Radbruch L, Nauck F, Fuchs M et al.: What is palliative care in Germany? Results from a representative survey. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23: 471-483.
- 274** Radbruch L, Ostgathe C, Elsner F et al.: [What is the profile of palliative care in Germany. Results of a representative survey]. *Schmerz* 2004; 18: 179-188.
- 275** Storey P, Hill HH, Jr., St Louis RH, Tarver EE: Subcutaneous infusions for control of cancer symptoms. *J Pain Symptom Manage* 1990; 5: 33-41.
- 276** Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M: Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 1135-1141.
- 277** Conill C, Verger E, Salamero M: Performance status assessment in cancer patients. *Cancer* 1990; 65: 1864-1866.
- 278** Radbruch L, Sabatowski R, Loick G et al.: [MIDOS--validation of a minimal documentation system for palliative medicine]. *Schmerz* 2000; 14: 231-239.
- 279** European Medicines Agency: Press office: Key elements for the summaries of product characteristics of non-selective NSAIDs adopted by the CHMP during its meeting in October 2005. EMEA/CHMP/343456/2005. London, 17 October 2005.
- 280** Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD et al.: Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part I. Osteoarthritis of the hip. *American College of Rheumatology. Arthritis Rheum* 1995; 38: 1535-1540.
- 281** Tegeder I, Geisslinger G, Lotsch J: [Therapy with opioids in liver or renal failure]. *Schmerz* 1999; 13: 183-195.
- 282** Klaschik E: Verein zur Betreuung und Begleitung von Schwerstkranken und Tumorpatienten e.V. (Hrsg.): Medikamentöse Schmerztherapie bei Tumorpatienten: ein Leitfaden. 5., überarbeitete; Bonn: Pallia Med Verlag, 1998: 1-60.

Kurzgefasster Leitlinien-Report zur Methodik

Weitergehende Ausführungen s. (1).

Die Erarbeitung der Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) erfolgt unter wesentlicher Berücksichtigung der »Bewertungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung – Beschlüsse der Vorstände von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Juni 1997« (2).

1. Gründe

Formaler Anlass und Grundlage für die Erarbeitung der Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission sind die Arzneimittel-Richtlinien, in deren Nr. 14 es heißt: »Es wird empfohlen, insbesondere die von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft erstellten und in »Arzneiverordnung in der Praxis« veröffentlichten Therapieempfehlungen in der jeweils aktuellen Fassung zu berücksichtigen.« Inhaltlich entspricht es zugleich der Grund- und Gründungintention der Arzneimittelkommission, gesichertes Wissen der Pharmakotherapie in die tägliche Verordnungspraxis zu überführen, um bestehenden therapeutischen Defiziten zu begegnen.

2. Ziele der Empfehlungen/Leitlinien

Ziel der Empfehlungen/Leitlinien ist es, soweit möglich, Transparenz zu schaffen, welche therapeutischen »Endpunkte« (Senkung von Letalität, Morbidität, symptomatische Besserung, Beeinflussung von Surrogatparametern) mit den einzelnen Maßnahmen der Pharmakotherapie nach Aussage klinischer Studien zu erreichen sind. Diese Transparenz ist Voraussetzung für eine rationale und wirtschaftliche Arzneitherapie und dient dem grundlegenden Ziel aller Medizin, nämlich der **Sicherung und Verbesserung der gesundheitlichen Versorgung der Patienten**. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft ist sich dabei bewusst, dass derartige Empfehlungen/Leitlinien niemals allen Einzelfällen in der medizinischen Praxis gerecht werden können. Sie sind als eine solide Plattform der therapeutischen Vernunft zu verstehen, die aber selbststän-

diges und verantwortliches ärztliches Handeln im Individualfall weder einschränken noch ersetzen kann.

3. Adressaten

Die Empfehlungen/Leitlinien wurden, entsprechend dem Geltungsbereich der Arzneimittel-Richtlinien, vorrangig für niedergelassene, hauptsächlich im allgemeinmedizinischen/hausärztlichen Bereich tätige Ärzte konzipiert, können aber in gleicher Weise auch dem in der Klinik tätigen Arzt hilfreich sein.

4. Autoren/Herausgeber

Die Therapieempfehlungen/Leitlinien werden herausgegeben von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Die bereits 1911 zur Förderung einer rationalen Arzneimitteltherapie gegründete Kommission ist heute ein wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer und rekrutiert sich aus Mitgliedern der verschiedensten medizinischen Fachgebiete. Dies ist wesentliche Grundlage für die interdisziplinäre Erstellung der Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission, in deren Arbeitsgruppen neben den Vertretern der das Thema betreffenden Disziplinen immer auch Allgemeinmediziner, Pharmakologen und/oder klinische Pharmakologen und ggf. Biometriker einbezogen sind. Die Mitglieder der Arbeitsgruppen erklären dem Vorstand vorab potentielle Interessenkonflikte.

5. Träger/Finanzierung

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft wird finanziert von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung.

6. Themenauswahl

Um eine willkürliche Themenwahl zu vermeiden, stützt sich die Arzneimittelkommission grundlegend auf die EVaS-Studie (3), die Auskunft darüber gibt, mit welchen 20 Hauptanliegen oder Hauptdiagnosen Patienten den allgemeinmedizinisch tätigen Arzt aufsuchen. Weitere Gesichtspunkte zur Erstellung von Therapieempfehlungen sind vermutete therapeutische Defizite (z. B. Tumorschmerzbehandlung), Gebiete mit größeren therapeutischen Unsicherheiten bei gleich-

zeitig hoher Prävalenz (z. B. Behandlung von Rückenschmerzen oder funktionellen Magen-Darm-Störungen) und Gebiete, für die nachgewiesen wurde, dass durch konsequente Behandlung eine Reduktion von Morbidität und/oder Letalität zu erreichen ist (z. B. Therapie von Fettstoffwechselstörungen und der arteriellen Hypertonie). Der Beschluss zur Erarbeitung einer Therapieempfehlung wird vom Vorstand der Arzneimittelkommission gefasst.

7. Erstellung und Konsensusprozess

Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission werden von den entsprechenden Fach- und allgemeinmedizinischen Mitgliedern nach einem festgelegten Prozedere erarbeitet (Abbildung 1). Themenauswahl, Aufstellung der Arbeitsgruppe und Literaturlaufarbeitung erfolgen wie unter 4., 6. und 8. skizziert. Ein vom federführenden Autor erstelltes Erstmanuskript wird innerhalb der Arbeitsgruppe konsentiert und danach einem Panel vorwiegend allgemeinmedizinisch-hausärztlich arbeitender Kollegen zur Kritik insbesondere hinsichtlich der Praxistauglichkeit vorgelegt. Dies ist ein Prozess, der einen persönlichen, schriftlichen, zum Teil auch anonymisierten Meinungsabgleich und in der Folge zahl- und umfangreiche Textmodifikationen beinhaltet. Auf den seit mehreren Jahren hierfür institutionalisierten »Therapie-Symposien« der Arzneimittelkommission wird das noch vorläufige Papier der Öffentlichkeit zur Diskussion gestellt und nachfolgend nationalen oder internationalen wissenschaftlichen Fachgesellschaften zur Begutachtung und Abstimmung übergeben. Letztlich muss die Therapieempfehlung vom Vorstand der Kommission im Konsens als publikationsreif verabschiedet werden.

8. Identifizierung und Interpretation der Evidenz

Am Anfang aller Überlegungen zur Evidenzermittlung für eine Therapieempfehlung steht die klinische Fragestellung, für welche therapeutisch relevanten Aussagen die Darstellung des Belegtheitgrades anhand der Literatur wünschenswert bzw. erforderlich erscheint. Es folgt eine Literaturrecherche, die abhängig

vom Gegenstand einen extensiven oder auch nur ergänzenden Charakter z. B. dann trägt, wenn, wie bei den Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission üblich, ausgewiesene Spezialisten bereits über einen hinreichenden Fundus verfügen. Die Recherchen werden mit Datenbanken, wie z. B. Medline, Cochrane Library, Drugdex, durchgeführt, enthalten aber auch Suchen in den Internetangeboten z. B. der AHCPR, der Canadian Medical Association, des Scottish Intercollegiate Guidelines Network, des New Zealand Guidelines Project sowie in den Internetseiten der nationalen und internationalen wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Gegenstand der Suche sind in der Regel publizierte randomisierte kontrollierte Studien, Metaanalysen, systematische Reviews, ggf. auch als Bestandteil bereits existierender Leitlinien. Die Rechercheergebnisse werden nach Ein- und Ausschlusskriterien selektiert, die sich von der speziellen Fragestellung ableiten. Die Bewertung der Studien hat allgemeingültigen biometrischen Anforderungen,

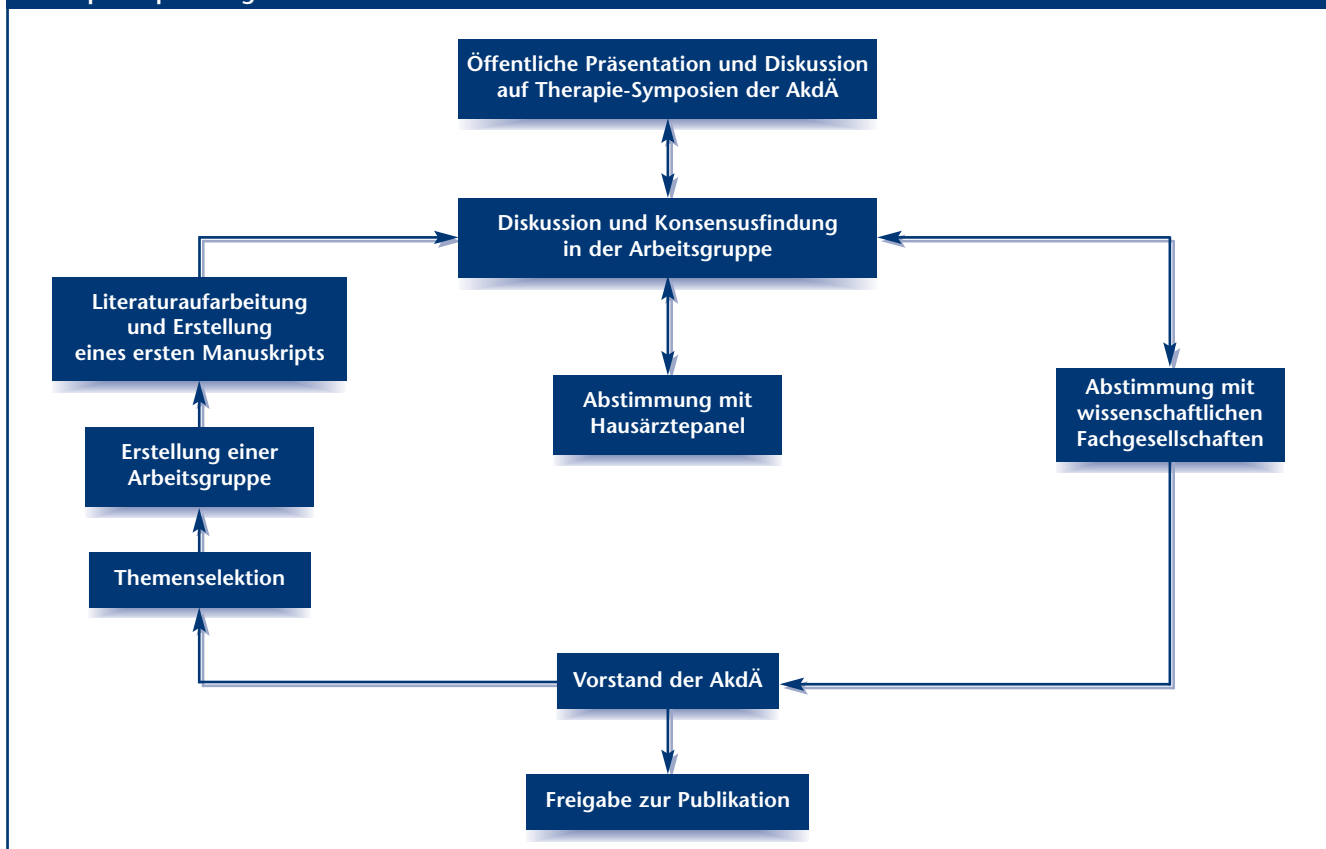
wie z. B. Eignung der Hauptzielkriterien für die Aussage, hinreichende Fallzahl, Repräsentativität der Studienpopulation, relevante Dosierungen, Signifikanz des Ergebnisses, Rechnung zu tragen, muss aber erforderlichenfalls auch den Besonderheiten der Arzneimittelprüfung bei bestimmten Erkrankungen gerecht werden (s. z. B. Empfehlungen der CPMP-Guidelines für die Demenz). Systematische Fehler sind prinzipiell auf der Ebene der Informationsselektion und -bewertung möglich. Es wird versucht, ihr Auftreten durch Sorgfalt bei der Recherche und interpersonellen Abgleich bei der Bewertung zu minimieren. Der Belegtheitsgrad wird anhand von vier Stufen kategorisiert (s. Seite 2: Kategorien zur Evidenz). Die Aussagen zur Evidenz müssen prioritär in die entsprechenden therapeutischen Überlegungen einbezogen werden, sind aber nur ein – wenn auch sehr bedeutsames – Instrument im Konzert der therapeutischen Entscheidung (s. a. Punkt 2. und Seite 2 »Evidenz in der Medizin«). Die Limitierung evidenzbasierter Klassifizierungen

zeigt sich in Situationen, in denen keine oder nur unzureichende klinische Studien vorhanden sind, z. T. weil der Durchführung, wie beispielsweise bei der Tumorschmerztherapie, verständliche ethische Bedenken entgegenstehen.

9. Pharmakoökonomische Aspekte

Die Arzneimittelkommission erkennt die Bedeutung von Kostenaspekten im Sinne einer wirtschaftlichen Arzneimittelverordnung. Bei unumstrittener Priorität der Qualitätssicherung wird sich die Arzneimittelkommission daher auch Fragen der Wirtschaftlichkeit nicht verschließen, sofern sie sich mit den Prinzipien einer rationalen Pharmakotherapie zum Wohle der Patienten in Einklang bringen lassen. In den Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission sind Einsparpotenziale implizit, denn auf lange Sicht ist eine rationale Pharmakotherapie zumeist auch eine rationelle Therapie. Hinsichtlich der Implementierung von Kosten-Nutzen-Analysen muss jedoch betont werden, dass es für die meisten thera-

Abbildung 1: Vorgehen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bei der Erstellung von Therapieempfehlungen



peutischen Interventionen bislang nur eine unzureichende Datenlage gibt, die eine sichere Abschätzung ökonomischer Konsequenzen kaum gestattet (4). Zudem ist auf die Gefahr hinzuweisen, dass »mit Kosten-Nutzen-Analysen ... soziale und moralische Entscheidungen pseudorational verdeckt« werden, »die eigentlich normativer Natur und daher nur politisch zu lösen sind« (5).

10. Gestaltung

Ein sorgfältig erarbeiteter Inhalt verlangt eine adäquate Form. Obwohl keine gesicherten Erkenntnisse über den Einfluss der Gestaltung auf die Wirkung von Leitlinien vorliegen, geht die Arzneimittelkommission davon aus, dass eine übersichtliche druckgraphische Gestaltung, eine für alle Therapieempfehlungen gleiche Gliederung und eine konzise, aber dennoch klare Diktion die Attraktivität des Informationsangebots erhöhen und damit auch die Bereitschaft fördern, sich mit dem Thema auseinanderzusetzen.

11. Aktualisierung

Eine Überarbeitung und Neuauflage der Empfehlungen ist in der Regel nach drei Jahren vorgesehen. Dies ist auch abhängig vom Aktualisierungsbedarf und kann daher früher, ggf. auch später, erfolgen (6).

12. Abstimmungsprozess mit wissenschaftlichen Fachgesellschaften

Die hier vorliegenden Therapieempfehlungen wurden inhaltlich abgestimmt mit der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (DGSS).

Abstimmung wird in diesem Zusammenhang verstanden als Akzeptanz wesentlicher inhaltlicher Grundzüge, nicht jedoch Meinungsidentität im Detail.

Hierbei wird selbstverständlich anerkannt, dass sich auch innerhalb der wissenschaftlichen Fachgesellschaften Mitglieder unterschiedlicher Auffassung finden können.

Die Therapieempfehlungen lagen darüber hinaus der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP), der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG) und der

Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM) vor.

13. Implementierung und Verbreitung

Auf der Grundlage der **ausführlichen evidenzgestützten Therapieempfehlung** werden eine **Kurzfassung (Handlungsleitlinie)** »für den Praxisschreib-« und eine **Patienteninformation** erstellt. Auf Anfrage können auch Inhalte der Therapieempfehlungen (z. B. Abbildungen und Tabellen) als Overheadfolien für Fort- und Weiterbildung bezogen werden. Es ist zentrales Anliegen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die wissenschaftlich fundierten Therapieempfehlungen einem möglichst großen Ärztekreis als Leitfaden für die eigene therapeutische Praxis zugänglich zu machen. Diese Intention wird unterstützt durch den bereits zitierten Hinweis in Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses. Ärzte, die die Therapieempfehlungen der AkdÄ nicht kostenfrei über ihre kassenärztlichen Vereinigungen zugestellt bekommen, können die Therapieempfehlungen als Einzelhefte oder im Abonnement gegen eine Gebühr erhalten (s. letzte Umschlagseite).

Die Therapieempfehlungen sind im Internet unter www.akdae.de frei zugänglich. Die für Arzneimittelfragen zuständigen Mitarbeiter in den KVen werden als Multiplikatoren einer rationalen Arzneimitteltherapie regelmäßig über die erscheinenden Therapieempfehlungen informiert. Die Arzneimittelkommission hat weiter in einer Information an alle Lehrstuhlinhaber für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie angeregt, die Therapieempfehlungen in der Lehre zu nutzen, um so bereits Studenten eine evidenzbasierte Sicht der Pharmakotherapie nahe zu bringen.

14. Evaluation

Die Evaluierung von Therapieempfehlungen hinsichtlich ihres Einflusses auf Arzneiverordnung, Kosten und Beeinflussung verschiedener therapeutischer Ziele wird zunächst im Rahmen von Einzelprojekten angestrebt.

1. Lasek R, Müller-Oerlinghausen B: Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft – Ein Instrument zur Qualitätssicherung in der Arzneimitteltherapie. Z Ärztl Fortbild Qualitätssich 1997; 91: 375-383.
2. Bundesärztekammer und Kassenärztliche Bundesvereinigung: Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung – Beschlüsse der Vorstände von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Juni 1997. Deutsches Ärzteblatt 1997; 94: A-2154-2155.
3. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland: Die EvaS-Studie. Eine Erhebung über die ambulante medizinische Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 1989.
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network: SIGN Guidelines – An introduction to SIGN methodology for the development of evidence-based clinical guidelines, SIGN Publication Number 39, 1999.
5. Arnold M: Solidarität 2000 – Die medizinische Versorgung und ihre Finanzierung nach der Jahrtausendwende. Stuttgart: F. Enke Verlag, 1993.
6. Shekelle PG, Ortiz E, Rhodes S et al.: Validity of the Agency for Healthcare Research and Quality clinical practice guidelines: how quickly do guidelines become outdated? JAMA 2001; 286: 1461-1467.

Herausgeber

Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft

Redaktion

Arzneimittelkommission der deutschen
Ärzteschaft vertreten durch den Vorstand

Prof. Dr. med. D. Höffler (v.i.S.d.P.)
Prof. Dr. med. R. Lasek
Prof. Dr. med. H. K. Berthold
J. D. Tiaden, Arzt u. Apotheker

Anschrift der Redaktion

Geschäftsstelle der Arzneimittel-
kommission der deutschen Ärzteschaft
Postfach 120 864
10598 Berlin
Telefon: 0 30 / 40 04 56–500
Telefax: 0 30 / 40 04 56–555
E-Mail: te@akdae.de
www.akdae.de
ISSN 0939-2017

Realisation und Vertrieb

nexus – Beratungsnetz im
Gesundheitswesen GmbH
Hauptstraße 83
51519 Odenthal
E-Mail: abo@akdae.de

Layout & Satz

www.jentzschdesign.com
Burggraben 1
53359 Rheinbach
Telefon: 0 22 26 / 91 32 30
Telefax: 0 22 26 / 91 32 32

© Arzneimittelkommission der deutschen
Ärzteschaft, Berlin 2007
Die Therapieempfehlungen einschließlich
Handlungsleitlinie sind urheberrechtlich
geschützt. Jede Verwertung in anderen
als in den gesetzlich zugelassenen Fällen
bedarf der vorherigen Genehmigung
der AkdÄ.

Hinweis

Die in den TE enthaltenen Dosie-
rungsangaben sind Empfehlungen.
Sie müssen dem einzelnen Patienten
und seinem Zustand angepasst
werden. Die angegebenen Dosie-
rungen wurden sorgfältig überprüft.
Da wir jedoch für die Richtigkeit
dieser Angaben keine Gewähr über-
nehmen, bitten wir Sie dringend,
die Dosierungsempfehlungen der
Hersteller zu beachten.