



Opioide in Schmerz- und Palliativmedizin – Bedeutung der evidenzbasierten patientengerechten Versorgung

PD Dr. med. Michael A. Überall, Dr. med. Johannes Horlemann

Zusammenfassung

Opioide gehören zu den bedeutendsten pharmakotherapeutischen Optionen für die symptomatische Behandlung von Menschen mit akuten sowie chronischen Schmerzen unterschiedlichster Ätiologie, Pathogenese und Pathophysiologie. In der Tumorschmerztherapie spielen insbesondere die retardierten oralen Formen der μ -Agonisten Morphin, Oxycodon und Hydromorphon eine zentrale Rolle und bilden für viele Betroffene das pharmakologische Rückgrat einer effektiven und verträglichen Basisversorgung. Unterschiede in Wirksamkeit und Verträglichkeit dieser Substanzen beruhen nicht nur auf den pharmakologischen Eigenschaften, sondern stehen auch im Zusammenhang mit der jeweiligen Galenik. Diese nimmt nicht nur Einfluss auf Wirkeintritt, Wirkdauer und Wirkstärke, sondern beeinflusst auch die Sicherheit und Verträglichkeit und ist damit ein wichtiger Faktor für den Therapieerfolg.

Die Verbesserung der individuellen Versorgung von Patienten mit Tumorschmerz auf Grundlage einer evidenzbasierten Medizin, die die Bedürfnisse Betroffener berücksichtigt und von der Erfahrung der behandelnden Ärzte profitiert, hat sich die Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin (DGS) mit ihrer Praxisleitlinie Tumorschmerz (PLL-TS) bereits 2013 zur Aufgabe gemacht. Neben dem Primärziel einer verbesserten Versorgung von Schmerzpatienten will sich die PLL-TS explizit daran messen lassen, epidemiologisch nachvollziehbare Veränderungen zu bewirken.

Die Praxisleitlinie Tumorschmerz wird gegenwärtig aktualisiert; künftig soll die prospektive Palliation und Patientenautonomie eine stärkere Gewichtung erhalten.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ die Klassifizierung der Opioide nach unterschiedlichen Parametern,
- ✓ die Faktoren, die die Pharmakodynamik und damit die Wirkung der Opioide beeinflussen,
- ✓ den besonderen Stellenwert von Hydromorphon in der Therapie von Tumorschmerzen,
- ✓ die Vorteile einer 24-Stunden-Retardierung in der Tumorschmerzbehandlung,
- ✓ die wesentlichen Eckpunkte der neuen DGS-Praxisleitlinie Tumorschmerz.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als animierter Audiovortrag (E-Tutorial) bzw. zum Download in Textform zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 2 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern.

Redaktionelle Leitung/Realisation

J.-H. Wiedemann
CME-Verlag
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
E-Mail: info@cme-verlag.de



SCHMERZ – NOZIZEPTION UND ANDERE ASPEKTE

Die International Association for the Study of Pain (IASP) definiert Schmerz als ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potenzieller Gewebsschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen beschrieben wird [1].

Im Umgang mit Schmerz, besonders in Bezug auf die Lebensqualität, spielen

- biologische/physische Aspekte (Nozizeption),
- soziale Aspekte (Belastungen in den Beziehungen zu Partner/in, Familienangehörigen, Freunden und Kollegen),
- psychische Aspekte (Angst und Depression, die Zerstörung der Schlafarchitektur mit Folgen auf die Selbstwahrnehmung, Konzentration und Leistungsfähigkeit)

eine Rolle.

PRÄVALENZ VON TUMORSCHMERZ

Schmerz gehört zu den häufigsten Beschwerden bei Tumorkranken. In einer aktuellen multizentrischen Studie untersuchten Broemer und Kollegen die Schmerzprävalenz bei Tumorkranken in Deutschland. Etwa 38 % der Patienten litten an Tumor-assoziierten Schmerzen; zudem hatten 56 % der Tumorkranken unspezifische Schmerzen [2].

In ihrer epidemiologischen Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2016 analysierten van den Beuken-van Everdingen und Kollegen Daten aus 122 Studien, die zwischen 2005 und 2014 veröffentlicht wurden und sich mit der Prävalenz und Stärke von Tumorschmerzen bei Erwachsenen mit Krebsdiagnose befassten [3]. Dieser Metaanalyse zufolge leiden

- 39,3 % der Patienten nach kurativer Krebstherapie an Schmerzen,
- 55,0 % der Patienten während einer Tumorthherapie an Schmerzen,
- 66,4 % der Patienten in fortgeschrittenem, metastasierendem oder terminalem Stadium an Schmerzen.

Mittlere bis starke Schmerzen berichteten

- 27,6 % der Patienten nach kurativer Krebstherapie,
- 32,4 % der Patienten während einer Tumorthherapie,
- 51,9 % der Patienten in fortgeschrittenem, metastasierendem oder terminalem Stadium.

Je nach Tumorlokalisation können die oben genannten Prävalenzen in beide Richtungen abweichen. Besonders bei Kopf-Hals-Tumoren sowie bei Brust- und Lungenkrebs treten häufiger starke Schmerzen auf.

Das Management von Schmerzen bei Tumorkranken gelingt jedoch nicht immer in ausreichendem Maße. Eine weitere Metaanalyse von Greco et al. bezieht Daten von 2008 bis 2013 ein und zeigt, dass etwa ein Drittel (31,8 %) aller Krebspatienten analgetisch unterversorgt ist [4].

Zu vergleichbaren Ergebnissen kam auch eine 2018 von der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin und der Deutschen Schmerzliga durchgeführte Querschnittbefragung deutscher Tumorschmerzpatienten [5].

WHO-STUFENSHEMA

Die adäquate Therapie von akuten und chronischen Schmerzen stellt im Versorgungsalltag eine große Herausforderung dar. Vor diesem Hintergrund hat die WHO bereits 1986 ein stufenartiges Schema erstellt, das bis heute Anwendung findet.

Dabei werden verschiedene Analgetikagruppen angewandt und miteinander kombiniert. Je nach Schmerzintensität kann die Therapie mit Nichtopioiden der Stufe I, wie Paracetamol oder nicht steroidalen Antiphlogistika, begonnen und bei Bedarf auf schwache oder starke Opioide eskaliert werden [6].

Zu beachten ist, dass das WHO-Stufenschema bei Tumorschmerz bis heute nicht validiert wurde und ein Evidenzniveau von C besitzt, also einen Expertenkonsens darstellt. Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass das Stufenschema ausschließlich die Wirkstärke in den Vordergrund stellt. Ob die Verträglichkeit auf Dauer und ob die Therapietreue der Patienten durch eine Therapie mit Opioiden ohne mögliche Interaktionen gesichert werden kann, steht nicht im Fokus.

OPIOIDE – KLASSIFIZIERUNG NACH WIRKDAUER UND WIRKEINTRITT

Die verschiedenen Wirkstoffe der Gruppe der Opioide werden inzwischen nach der Geschwindigkeit ihres Wirkeintrittes und auch nach ihrer Wirkdauer klassifiziert (Abb. 1).

Opioide – Klassifizierung nach Wirkdauer/Wirkeintritt		
Schnell wirksam (Rapid-Onset-Opioide, ROO)	Kurz wirksam (Short-Acting-Opioide, SAO)	Lang wirksam (Long-Acting-Opioide, LAO)
Wirkeintritt: (5 bis) 10 Min., Wirkdauer 1 bis 2 h - Fentanyl-Bukkal-Tabletten - Oral-transmukosales Fentanyl-citrat (OTFC) - Fentanyl sublingual - Fentanyl nasal - Morphin i. v. (Titration)	Wirkeintritt: ab 30 Min., Wirkdauer 4 bis 6 h - Morphin s. c., Morphin p. o. - Hydromorphon p. o. - Oxycodon p. o. - Buprenorphin sublingual	Wirkeintritt nach Stunden - Morphin retard p. o. - Hydromorphon retard p. o. (12 h, 24 h) - Fentanyl transdermal - Oxycodon retard p. o. (12 h, 24 h) - Buprenorphin transdermal

Bei **schnell wirksamen Opioiden** („Rapid-Onset-Opioide“, kurz ROO) tritt die analgetische Wirkung nach etwa zehn Minuten ein. Die Wirkdauer beträgt ca. eine Stunde. Dies wird durch besondere galenische Zubereitungen und eine geeignete Applikationsform (transmukosal, intravenös) erreicht.

Die **kurz wirksamen Opioide** („Short-Acting-Opioide“, kurz SAO) erreichen einen Wirkeintritt ab 30 Minuten und eine Wirkdauer von ca. vier bis sechs Stunden.

Lang wirksame Opioide („Long-Acting-Opioide“, kurz LAO) entfalten ihre analgetische Wirkung innerhalb von Stunden.

Die Differenzierung der Opioide nach Wirkeintritt und Wirkdauer ist klinisch relevant. Sie ermöglicht es, zum Beispiel bei Patienten mit starken akuten Schmerzen nach einem operativen Eingriff, wie auch bei Patienten mit starken chronischen Schmerzen und auch bei gegebenenfalls zusätzlich auftretenden Schmerzspitzen eine der jeweiligen Schmerzdauer angepasste zuverlässige Analgesie zu erzielen.

SICHERHEIT, VERTRÄGLICHKEIT UND WIRKSAMKEIT VON OPIOIDEN

Opioide unterscheiden sich in ihrer analgetischen Wirkung und Verträglichkeit aufgrund vieler Faktoren. Einflussgrößen sind beispielsweise unterschiedliche pharmakologische Profile, individuelle Risikofaktoren/Komorbiditäten der Patienten, Stoffwechselprozesse, insbesondere die Leber- und Nierenfunktion, sowie Interaktionen mit Komedikationen.

Abbildung 1
Klassifizierung der Opioide nach Wirkdauer und Wirkeintritt

Das Ausmaß patientenbedingter Parameter auf Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit einer Behandlung mit stark wirksamen Opioidanalgetika hat eine Auswertung des Praxisregisters Schmerz der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin untersucht. Hierzu wurden für die drei oral retardierten Opiode der WHO-Stufe III Morphin (MOR), Oxycodon (OXY) und Hydromorphon (HYD) via Propensity Scoring (PS) Subgruppen mit jeweils 185 Patienten gebildet, die bezüglich demografischer und erkrankungsspezifischer Parameter vergleichbar waren [7].

Der Anteil der Patienten, die bei chronischen, nicht tumorbedingten Schmerzen eine mindestens 50%ige Response zeigten, erstreckte sich von 56,8 % (Morphin) bis 77,7 % (Hydromorphon 24-Stunden-Retardierung).

Die Abweichungen in den Domänen Schmerzlinderung, Verbesserung der Funktionalität und Lebensqualität ergaben sich vor allem durch Unterschiede bei den wirkstoffadjustierten Kontraindikationen. So lagen Gesundheitsstörungen oder Kontraindikationen bei 75,7 % der mit Morphin behandelten Patienten, bei 48,7 % der Patienten unter Oxycodon und bei 34,6 % der Patienten in der Hydromorphon-Subgruppe vor [7].

Eine weitergehende Analyse der Hydromorphon-Subgruppe – hier waren 103 Teilnehmer auf ein 24-Stunden-Retardpräparat eingestellt, 78 Patienten auf die Standardretardierung – zeigt, dass die längere Pharmakokinetik einen deutlichen Vorteil gegenüber der Standard-Galenik hatte, besonders deutlich im Bereich der Lebensqualität [7].

EFFIZIENZ VON OPIOIDANALGETIKA BEI TUMORSCHMERZEN

Ob sich diese bei nicht tumorbedingten Schmerzen gewonnenen Erkenntnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit oral retardierter Opioidagonisten in Abhängigkeit von der Komorbidität auch auf Tumorschmerzpatienten übertragen lassen, war Gegenstand einer weiteren DGS-Analyse von Daten des Praxisregisters Schmerz, die von den Autoren auf dem 30. Deutschen Schmerz- und Palliativtag 2019 in Frankfurt erstmals vorgestellt wurde [8].

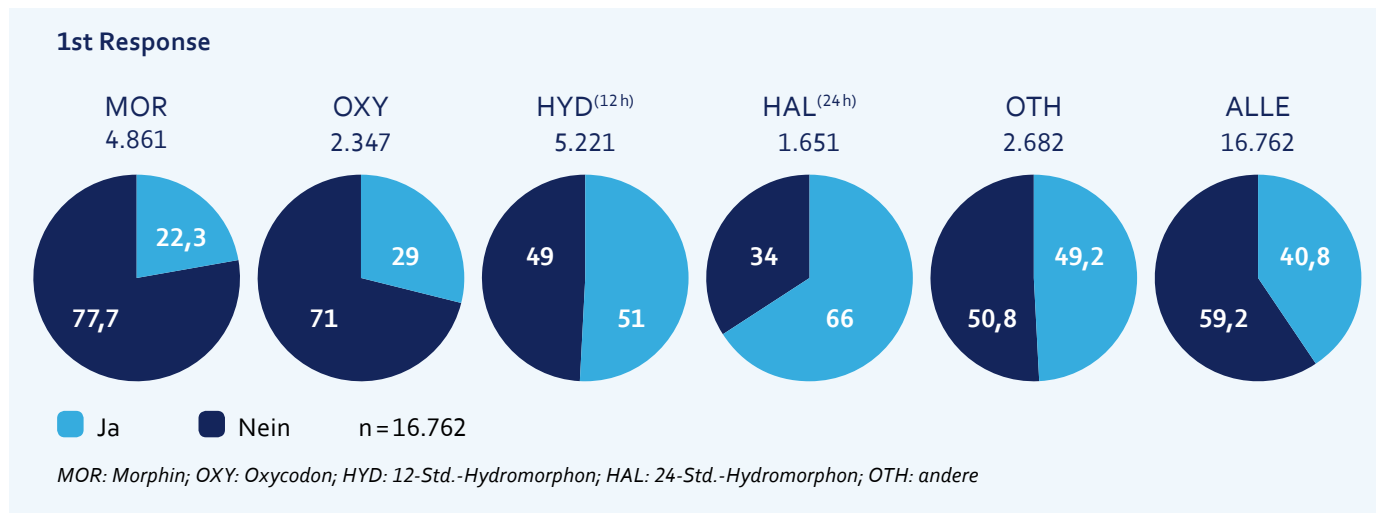
Von den über 200.000 Behandlungsfällen im Register (Stichtag: 31.12.2018) wurden 17.832 (entsprechend 8,5 %) aufgrund tumorbedingter Schmerzen behandelt. Hiervon erhielten 16.762 (entsprechend 94 %) retardierte Opiode.

Da es im Beobachtungszeitraum infolge von Wirksamkeits- oder Verträglichkeitsproblemen bei vielen Patienten zu mehr als einem Behandlungsversuch (Opioidwechsel) kam, wurden insgesamt sogar 31.842 Behandlungsversuche in verschiedenen Therapieentitäten – Morphin, Oxycodon und Hydromorphon Retard (Standard), Hydromorphon 24-Stunden-Retardierung und sonstige Retardformulierungen einschließlich transdermaler Systeme – dokumentiert.

In einem ersten Auswertungsschritt wurden diese Therapieversuche nach drei Kriterien beurteilt: a) dem Anteil der Patienten, die mit der Therapie zufrieden waren und über einen längeren Zeitraum auf der Medikation verblieben; b) dem Anteil der Patienten, bei denen die Behandlung vorzeitig wegen Verträglichkeitsproblemen beendet werden musste; c) dem Anteil Betroffener, die die Therapie abgebrochen haben, weil die Wirkung hinter den Erwartungen bzw. dem Bedarf zurückgeblieben ist.

Bezogen auf die Patienten, die mit Morphin behandelt wurden, unabhängig vom Ereigniszeitpunkt (Ersteinstellung oder Opioidwechsel), zeigte sich, dass nur 21,6 % mit dieser Therapie so zufrieden waren, dass sie sie über einen längeren Zeitraum beibehielten; 35,8 % beendeten die Therapie aufgrund von Verträglichkeitsproblemen vorzeitig und weitere 42,6 % wegen mangelnder Wirksamkeit. Über alle ausgewerteten Substanzen hinweg lag der Anteil der mit der analgetischen Wirkung unzufriedenen Patienten bei 42,4 %. Von weiteren 19,2 % wurde die Therapie aufgrund von Unverträglichkeiten vorzeitig abgebrochen.

Die Registerdaten wurden auch dahingehend analysiert, welche Wirkstoffe bei Patienten mit Tumorerkrankungen initial und welche im Verlauf zum Einsatz kamen (● **Abb. 2**). In 4861 Fällen erfolgte die Therapieeinleitung mit Morphin. Beim Therapieansprechen (First-Response) lag der Anteil bei 22,3 %, das heißt, nur etwa ein Patient von fünf verblieb bei der Therapie, wenn Morphin die Erstverordnung war. Oxycodon zeigte mit 29 % einen günstigeren First-Response. Deutlich besser schnitt diesbezüglich Hydromorphon (der am häufigsten für die Initialbehandlung gewählte Wirkstoff) ab, hier insbesondere die 24-Stunden-Retardierung mit einer Maintenance von 66 %. Trotz dieser Vorteile wurde die 24-Stunden-Galenik von allen analysierten LAO am seltensten als Erstlinientherapie für die Tumorschmerz Erkrankung verordnet.



Über alle Substanzen hinweg und bei deutlichen Unterschieden zwischen den verschiedenen Wirkstoffen zeigte sich, dass nur vier von zehn Patienten auf die Erstbehandlung ansprachen bzw. diese beibehielten. Somit mussten sechs von zehn Patienten die Schmerzmedikation mindestens einmal wechseln, was mit einer parallel zur Anzahl der Wirkstoffwechsel steigenden Gefahr verbunden war, dass Patienten die Behandlung trotz fortbestehender starker Schmerzen frustriert abbrachen.

Doch auch vermeintlich „adäquat“ eingestellte Patienten erlebten im Schmerzalltag bekannte (und gefürchtete) Phänomene wie z.B. „End-of-Dose-Failure“ und „Durchbruchschmerzen“. Die Daten zeigen, dass jeder dritte „zufrieden“ auf Morphin eingestellte Patient unter Schmerzen am Ende des Dosisintervalls litt. Unter Oxycodon waren es 26 %, unter Hydromorphon Standard 23 % und beim 24-Stunden-Hydromorphon nur noch 7 %.

Ähnlich verhielt es sich mit Durchbruchschmerzen: Hier lag die Rate unter Morphin bei 34 %. Der Durchschnitt aller Substanzen wurde mit 25 % ermittelt.

In Anbetracht dieser Werte dürfen diese Patienten, auch wenn sie angeben, in irgendeiner Form zufrieden mit ihrer Therapie zu sein, nicht in jedem Fall als „gut behandelt“ gelten.

VERSAGEN DER OPIOIDGESTÜTZTEN TUMORSCHMERZTHERAPIE

Im Praxisalltag durchlaufen Patienten häufig verschiedene Eskalationsstufen der Behandlung, und auf jeder Stufe, nach jedem Opioidwechsel, fallen Patienten vollständig aus der Therapie, obwohl die Behandlungsbedürftigkeit fortbesteht (● **Abb. 3**).

Abbildung 2

Häufigkeit der Ersteinstellung und Therapieansprechen auf unterschiedliche WHO-III-Retard-opioide; mod. nach [8]

Über alle Wirkstoffe hinweg lag die Abbruchrate nach dem ersten Therapieversagen bei 4,6 %. Die Rate stieg mit jedem weiteren Therapieversagen an: auf 15,5 % im zweiten, 33,6 % im dritten, 52,6 % im vierten und bis zu etwa 75 % im sechsten Therapieversuch.

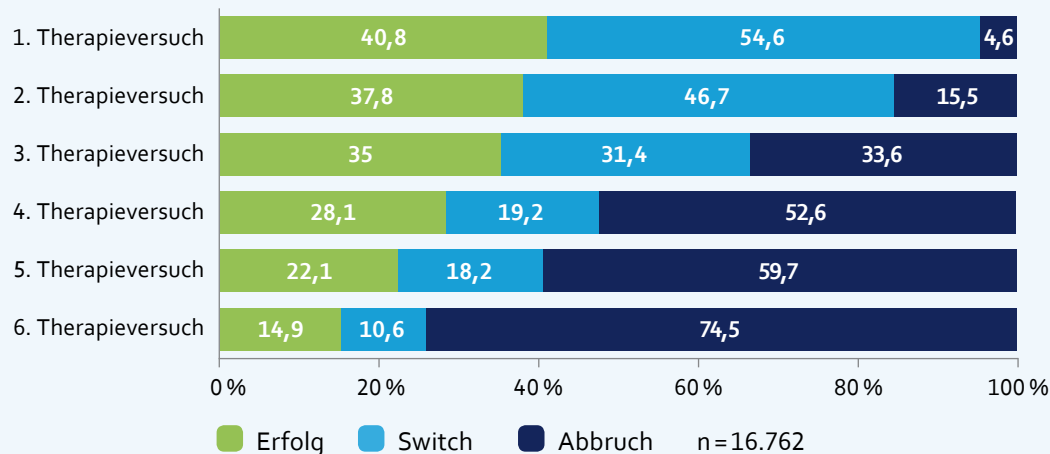


Abbildung 3

Entwicklung der Therapieabbruchraten nach Opioidwechsel (unabhängig vom eingesetzten Opioid); mod. nach [8]

Die Zahlen zeigen, wie relevant die Auswahl von Opioiden mit niedrigem pharmakodynamischen und -kinetischen Risikoprofil für den individuellen Patienten ist, um das Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen zu minimieren und um klinisch relevante Verbesserungen der Analgesie, Funktionalität und Lebensqualität zu erreichen.

Angesichts der niedrigen Rate erfolgreicher Morphinerstbehandlungen (22,3 % Response) darf hinterfragt werden, warum der Wirkstoff nach wie vor fast jedem dritten Tumorkranken primär rezeptiert wird. Dafür gibt es keine ausreichende Rationale, weder pharmakologisch noch bezogen auf das Interaktionsprofil und insbesondere nicht vor dem Hintergrund der nunmehr vorliegenden Real-World-Evidenz.

Die Verbesserung der Versorgung von Patienten mit Tumorschmerz auf Basis einer evidenzbasierten Medizin, die die Präferenzen von Patienten einbezieht und von der Erfahrung der behandelnden Ärzte profitiert, hat sich die Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin mit ihrer Praxisleitlinie Tumorschmerz (PLL-TS) bereits 2013 zur Aufgabe gemacht [9] (■ Infobox).



Ziele der DGS-Praxisleitlinien Tumorschmerzen (PLL-TS)

- Verbesserung der Versorgung von Patienten mit Tumorschmerz auf Basis einer evidenzbasierten Medizin
- Einbeziehung der Patientenpräferenzen
- Von der Erfahrung der behandelnden Ärzte profitieren, um klug zu entscheiden
- Erzielen von messbaren, epidemiologisch nachvollziehbaren Veränderungen

Die 3. Version der PLL-TS der DGS befindet sich zurzeit in Entwicklung. Sie hebt sich von anderen Leitlinien dadurch ab, dass sie das Prinzip der Patientenautonomie priorisiert. Auch soll das Konzept der prospektiven Palliation stärker zur Geltung kommen [10].

Neben dem Primärziel einer verbesserten Versorgung von Schmerzpatienten will sich die PLL-TS explizit daran messen lassen, epidemiologisch nachvollziehbare Veränderungen zu bewirken.

Der Gedanke der ganzheitlichen, palliativen und patientengerechten Versorgung von Tumorschmerzpatienten ist in der PLL-TS zentral. Die DGS legt den Schwerpunkt auf eine Sicherung der dauerhaften Verträglichkeit und Therapie-treue der Patienten durch eine Therapie mit Opioiden ohne Interaktionen. Dieses Credo spiegelt sich durchgängig in den angelegten Kapiteln wider und speziell in einer Vielzahl der Empfehlungen.

Die Praxisleitlinie grenzt sich damit von der Ende 2018 neu erschienenen WHO-Leitlinie zur Behandlung von Tumorschmerz [2] ab. So werden die vier Arbeitsfelder der WHO-Leitlinie (6.1. Initiation of pain relief; 6.2. Maintenance of pain relief; 6.4. Adjuvant medicines for cancer pain management; 6.5. Management of bone pain) in der DGS-Leitlinie besonders durch Kapitel zur Patientenautonomie, zur schmerzmedizinischen Diagnostik, zu geriatrischen Bedingungen und zum Nebenwirkungsmanagement ergänzt.

Die Neuauflage der PLL-TS wurde um Kapitel zur Opioidrotation, zum Nebenwirkungsmanagement und zu schmerzmedizinischen Notfällen erweitert. Neue Evidenzen führten zudem zur Änderung bestehender sowie zu neuen Empfehlungen, die in den folgenden Abschnitten vorgestellt werden.

PATIENTENAUTONOMIE

Das Kapitel **Patientenautonomie** beschreibt das Recht des Patienten, über sich selbst zu bestimmen sowie seinen Anspruch auf eine Therapie nach dem neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisstand. Aufklärungsgespräche sollen idealerweise zusammen mit den Angehörigen geführt werden, um im Verlauf **gemeinsame kurative und palliative Therapieziele zu sichern**.

Tumorpatienten gegenüber gelten ethische Kriterien der Gleichbehandlung. Vorrangig vor wirtschaftlichen Erwägungen sind eine adäquate und individualisierte Schmerztherapie. Auch sollen Therapieentscheidungen **gemeinsam mit den Patienten und möglichst auch mit deren Angehörigen** getroffen werden.

ALLGEMEINE THERAPIEPRINZIPIEN

Im Kapitel zu allgemeinen Therapieprinzipien wird besonders darauf hingewiesen, dass Präparate mit gleichem Wirkstoff sich pharmakokinetisch deutlich unterscheiden können. Um Gefahren wie Durchbruchschmerz oder „End-of-Dose-Pain“ entgegenzuwirken, wird auf die Bedeutung der Qualität der Galenik hingewiesen (■ Infobox).

Allgemeine Prinzipien der Therapie

- Die medikamentöse Tumorschmerztherapie wird als Dauertherapie mit festen Einnahmezeiten so organisiert, dass möglichst eine 24-stündige Abdeckung durch die Retardfreisetzung erreicht wird. Nicht nur die gewählte Substanz, sondern auch die **Qualität der Galenik** sollen in die Therapieentscheidung einfließen. [Kapitel III 3a.3/Empfehlungsgrad C]

Unverändert wird der **orale Applikationsweg** von Medikamenten zur Tumorschmerztherapie bevorzugt. Ist die orale Aufnahme von Medikamenten nicht möglich oder nicht gewünscht, kommen subkutane, transdermale oder intravenöse Applikationswege in Betracht, intramuskuläre Injektionen jedoch nicht.

Im Gegensatz zur WHO-Leitlinie hat in der PLL-TS der DGS die **Verträglichkeit eines Medikamentes auf Dauer** Vorrang vor der Wirkstärke. Keinesfalls jedoch



sollen Patienten mit Tumorschmerz alle Ebenen des WHO-Stufenschemas durchlaufen müssen, das den sukzessiven Einsatz von nicht steroidal Antiphlogistika über leichte Opioide wie Codein bis hin zu stark wirksamen Opioiden, je nach Einschätzung der Schmerzstärke, vorsieht.

PHARMAKOTHERAPIE

Generell gilt, dass sich Generika sowohl von Originalpräparaten als auch untereinander in Bezug auf Bioverfügbarkeit und Galenik unterscheiden können. Daher wird empfohlen, eine **erfolgreiche Einstellung** von Patienten mit Tumorschmerz **auf generische Opioide** mittels **Aut-idem-Vermerk** auf dem Rezept gegen ein Austauschen durch Apotheker abzusichern. Entgegen der WHO-Leitlinie wird der Einsatz der Stufe-I- und Stufe-II-Substanzen Paracetamol, Acetylsalicylsäure und Codein in der DGS-Leitlinie bei Tumorschmerzen ausdrücklich nicht empfohlen.

Transdermale Systeme können Resorptionsstörungen aufgrund diverser Ursachen wie Kachexie, Zentralisation, Fieber oder Hyperhidrosis unterliegen. Diese Systeme werden bei Patienten bevorzugt, bei denen die orale Aufnahme von Medikamenten nicht möglich ist.

Hydromorphon

Hydromorphon wird aufgrund seiner pharmakologischen Vorteile **die präferierte Substanz** der DGS in der Tumorschmerzbehandlung. Hydromorphon wirkt bei neuropathischen, nozizeptiven und viszeralen Schmerzen und ist als Einmalgabe verfügbar.

Cannabis

Cannabinoide können eine wirksame **Add-on-Therapie** bei Tumorschmerz sowie bei Übelkeit und Erbrechen darstellen. Ihr Einsatz kann zu einer Reduktion des Opiatverbrauches führen. Zudem darf eine antiemetische, antikachektische und antispastische Wirkung erwartet werden. Ergänzend wird in der Neuauflage der Praxisleitlinie auf den möglichen Einsatz von Cannabinoiden bei neuropathischen Schmerzen hingewiesen.

Levomethadon

Levomethadon ist eine mögliche und **gut verträgliche Option** in der Behandlung von Tumorschmerzen. Der reine μ -Agonist ist dort geeignet, wo eine Einstellung mit oralen oder transdermalen Opioiden nicht gelingt. Aufgrund individueller Unterschiede in Plasmahalbwertszeit, relativer analgetischer Potenz und Wirkdauer wird die besondere **Erfahrung des Therapeuten** zur Dosisfindung in der Ersteinstellung oder zur Opioidrotation vorausgesetzt. Patienten sollten in den ersten Tagen während einer Dosisescalation engmaschig kontrolliert werden. Opioidrotationen auf Levomethadon in höheren Dosierungen sollten **stationär durchgeführt** werden.

Methadon

Neu in die Leitlinie aufgenommen wurde Methadon, dessen Einsatz von Patienten an die Therapeuten herangetragen wird. Der Philosophie der PLL-TS der DGS entsprechend soll dieser Patientenwunsch bei den Therapieentscheidungen berücksichtigt werden. Eine antitumoröse Wirkung von Methadon beim Menschen ist bisher nicht ausreichend belegt, aber möglich.

Tapentadol

Tapentadol ist ebenfalls eine mögliche und gut verträgliche Option in der Behandlung von Tumorschmerzen, von der besonders Patienten mit neuropathischen Schmerzmechanismen profitieren können. Bei einer Opioidrotation in dieser Indikation ist die morphinäquivalente Dosis höher einzustufen als gegenüber anderen opioidsensitiven Schmerzmechanismen.

Durchbruchschmerz

Zur Akutbehandlung von Durchbruchschmerzen stehen verschiedene Opioide und Darreichungsformen zur Verfügung. Schnell anflutendes transnasales Fentanyl hat sich in der Praxis bewährt und ist Morphin in puncto Wirksamkeit und Verträglichkeit überlegen. Ungeachtet dessen sollte dem Patientenwunsch bei der Wahl der Applikationsform entsprochen werden.

OPIOIDROTATION

Bei Opioidrotationen werden Opioide in einer laufenden Therapie gegen chronische Tumorschmerzen ausgetauscht, mit dem Ziel einer verbesserten Schmerzlinderung und/oder Reduktion von Nebenwirkungen. Die Richtung des Wechsels ist eher von geringer Bedeutung.

Bei der Umstellung auf das neue Opioid sollte die Morphinäquivalenz um 50 % reduziert werden, da dies erfahrungsgemäß häufig ausreichend ist. Sofern erforderlich, kann durch eine anschließende patientengeführte Auftitration eine zufriedenstellende Schmerzkontrolle erzielt werden.

Die WHO veröffentlicht in ihrer aktuellen Leitlinie neue Opioidumrechnungsfaktoren (● **Tab. 1**). Diese sind durch starke Evidenzen belegt. Die DGS übernimmt daher in der Neuauflage der Praxisleitlinie Tumorschmerz die Äquivalenzgrößen der WHO [2].

OPIOIDROTATION	
Dosierungsäquivalenz:	Morphin (1) x 1,5 = Oxycodon x 5–7 = Hydromorphon x 5–10 = Methadon x 80 = Buprenorphin x 100–150 = Fentanyl
Sonderfall:	Tramadol 1/5 Tapentadol 1/3 (ca. 2 x 50 mg = 60 mg Morphin)
Zugangswege:	oral: s. c./i. v. = 1 : 2 oral: epidural = 1 : 10 oral: intrathekal = 1 : 100 <i>Anmerkung: i. v. eher 1 : 3</i>

Tabelle 1
Opioidumrechnungsfaktoren;
mod. nach [2]

Hiernach sind 1,5 Dosiseinheiten Morphin äquivalent zu 1,0 Dosiseinheit Oxycodon – bislang wurde hierbei häufig mit dem Faktor 2 gerechnet. Hydromorphon ist um das Fünf- bis Siebenfache stärker wirksam als die Referenzsubstanz Morphin. Bei Methadon beträgt der entsprechende Faktor 5 bis 10, und Buprenorphin wird als 80-mal stärker angegeben. Die höchste Potenz wird Fentanyl zugesprochen. Hier beträgt der Äquivalenzfaktor 100 bis 150.

Bei den WHO-Stufe-II-Analgetika entspricht die Umrechnung Morphin/Tramadol einem Fünftel und bei Morphin/Tapentadol einem Drittel.

NEBENWIRKUNGSMANAGEMENT

Treten unter der Schmerztherapie mit Opioiden Nebenwirkungen auf, die vom Patienten nicht toleriert werden, bieten sich die folgenden Vorgehensweisen an: Dosisreduktion, symptomatische Behandlung der Nebenwirkungen, Opioidrotation (alternative Wirksubstanzen oder Systeme) (● **Tab. 2**).

NEBENWIRKUNGEN	MÖGLICHES VORGEHEN
Übelkeit, Erbrechen (< 2 Wo.)	Stufenschema zur Antiemese und Pflastertherapie
Dysphagie	transdermale Systeme/Morphingranulate, Methadon, Levomethadon
Verwirrtheit	Opioide: Dosisreduktion oder Opioidwechsel
Juckreiz	Opioide: Dosisreduktion oder Opioidwechsel, ggfs. Kortikosteroide
Eiweißmangel, Kachexie	alternative Wirksubstanz: Hydromorphon
Komedikation mit hoher Eiweißbindung	alternative Wirksubstanz: Hydromorphon
Niereninsuffizienz	alternative Wirksubstanzen: Hydromorphon, Buprenorphin
Leberfunktionsstörung	alternative Wirksubstanzen: Hydromorphon, Buprenorphin, Fentanyl
Myoklonien	Opioidwechsel (z. B. Hydromorphon) oder Dosisreduktion

Tabelle 2

Praktisches Vorgehen bei intolerablen Nebenwirkungen

QUELLEN

1. Merskey H, Bogduk N. Classification of Chronic Pain, Second Edition, IASP Task Force on Taxonomy. IASP Press, Seattle, 1994
2. Broemer L et al. Prevalence and Severity of Pain in Cancer Patients in Germany. *Frontiers in Pain Research*. 2021;63.
3. Van den Beuken-van Everdingen MH et al. *J Pain Symptom Manage*. 2016 Jun;51(6):1070–1090
4. Greco MT et al. *J Clin Oncol*. 2014 Dec 20; 32(36):4149–54
5. Überall MA, Müller-Schwefe GHH. *Schmerzmedizin*. 2018; 34(2):38–48
6. Merskey, H. Pain 1986. Suppl.(3): p. 1
7. Überall MA et al. *Schmerzmedizin*. 2018 Sep; 34(5);46–56
8. Überall MA. Fakt oder Fake? Effizienz von Opioidanalgetika bei Tumorschmerzen. Vortrag auf dem „Deutschen Schmerz- und Palliativtag 2019“, 7.–9. März 2019, Frankfurt a. M.
9. Müller-Schwefe GHH, Überall MA. DGS-PraxisLeitlinie Tumorschmerz (2013). Herausgeber: Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin
10. Horlemann J. Neuerungen in der revidierten DGS-Praxisleitlinie „Tumorschmerz“. *Schmerzmedizin*. 2021;37(2):30.

Autoren

PD Dr. med. Michael A. Überall
 Institut für Neurowissenschaften, Algesiologie & Pädiatrie – IFNAP
 DGS Exzellenzzentrum für Versorgungsforschung
 Nordostpark 51
 90411 Nürnberg
 E-Mail: michael.ueberall@ifnap.de

Dr. med. Johannes Horlemann
 DGS Schmerzzentrum Kevelaer
 Grünstraße 25
 47625 Kevelaer

Fortbildungspartner

Aristo Pharma GmbH

Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

Bildnachweis

Titelbild: © Photographee.eu – stock.adobe.com

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich. Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: www.cme-kurs.de



CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Welche Aussage zur Prävalenz von Tumorschmerz ist richtig?

- ☐ Mittlere bis starke Schmerzen treten bei jedem zweiten Patienten nach kurativer Behandlung auf.
- ☐ Etwa zwei Drittel der Tumorpatienten in fortgeschrittenem, metastasierendem oder terminalem Stadium leiden an Schmerzen.
- ☐ Etwa 55 % aller Tumorpatienten sind analgetisch unversorgt.
- ☐ Etwa 75 % der Patienten leiden während einer Krebstherapie unter mittleren bis starken Schmerzen.
- ☐ Bei Kopf-Hals-Tumoren treten starke Schmerzen nur selten auf.

? Welche Aussage zur Therapie tumorbedingter Schmerzen mit Opioiden ist falsch?

- ☐ Eine längere Pharmakokinetik kann zu einer Verbesserung der Lebensqualität beitragen.
- ☐ Alle Opiode sind gleich gut wirksam.
- ☐ Daten des Praxisregisters Schmerz zeigen, dass nur etwa jeder fünfte Patient auf eine Behandlung mit Morphin anspricht (First-Response).
- ☐ Therapieabbrüche infolge von Wirkversagen oder Nebenwirkungen können dazu führen, dass Patienten keine weiteren Therapieversuche unternehmen wollen.
- ☐ Damit eine medikamentöse Tumorschmerztherapie möglichst eine 24-stündige Abdeckung gewährleistet, sollte neben der gewählten Substanz auch die Galenik in die Therapieentscheidung einbezogen werden.

? Welche der nachfolgenden Aussagen ist richtig?

- ☐ Die verschiedenen μ -Agonisten vermitteln ihre Effekte über dieselben Opioidrezeptoren. Daher sind die pharmakologischen Profile vollkommen identisch.
- ☐ Die Differenzierung der Opiode nach Wirkeintritt und Wirkdauer ist klinisch relevant.
- ☐ Kurz wirksame Opiode zeichnen sich durch einen Wirkeintritt innerhalb von zehn Minuten aus.
- ☐ Die Komedikation hat generell keinen Einfluss auf die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Opioiden.
- ☐ Fentanyl-Nasenspray zählt zu den lang wirksamen Opioiden.

? Welche Aussage zur Auswertung des Praxisregisters Schmerz der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin aus dem Jahr 2018 ist richtig?

- ☐ Untersucht wurden Patienten unter Levomethadol (LEV), Tapentadol (TAB), Morphin (MOR), Hydromorphon (HYD) und Oxycodon (OXY).
- ☐ Der wirkstoffadjustierte Anteil relativer Kontraindikationen war bei allen Substanzen gleich.
- ☐ Der Anteil der Patienten, die eine mindestens 50%ige Response zeigten, lag im Morphinarm bei 56,8 %. Die Gruppe, die mit der Hydromorphon 24-Stunden-Retardierung behandelt wurde, erreichte 77,7 %.
- ☐ Die gebildeten Subgruppen umfassten jeweils 500 Patienten, die bezüglich demografischer und erkrankungsspezifischer Parameter vergleichbar waren.
- ☐ Oxycodon war Morphin hinsichtlich der Wirksamkeit unterlegen.

? Welche Aussage zur Ersteinstellung bei tumorbedingten Schmerzen ist richtig?

- ☐ Die meisten Tumorschmerzpatienten werden auf retardiertes Morphin ersteingestellt.
- ☐ Bei Tumorschmerzpatienten war die Rate der First-Responder unter Standard-retardiertem Hydromorphon und Hydromorphon mit 24-Stunden-Galenik etwa gleich hoch.
- ☐ Etwa zwei Drittel der Patienten werden auf retardiertes Oxycodon ersteingestellt.
- ☐ Über alle Substanzen hinweg lag die Rate der First-Responder in etwa auf dem Niveau von Morphin.
- ☐ Etwa die Hälfte der mit Standard-retardiertem Hydromorphon ersteingestellten Tumorschmerzpatienten spricht auf die Therapie an (First-Response).

? Welche Aussage zur Effizienz von Opioidanalgetika bei Tumorschmerzen ist richtig?

- ☐ Die Rate der Abbrüche wegen Verträglichkeitsproblemen in der Morphingruppe war etwa siebenmal so hoch wie in der Gruppe, die ein 24-Stunden-retardiertes Hydromorphon erhalten hatte.
- ☐ Die Rate der Abbrüche wegen Wirksamkeitsproblemen in der Morphingruppe lag unter dem Durchschnitt aller Opiode.
- ☐ Nur zwei von zehn Patienten sprachen auf die Erstbehandlung mit Oxycodon an bzw. setzten diese fort.
- ☐ Die Rate der Abbrüche wegen Verträglichkeitsproblemen war in den beiden Hydromorphon-Gruppen nahezu gleich hoch.
- ☐ Die Abbruchraten aufgrund von Wirksamkeitsproblemen waren in jeder Gruppe etwa doppelt so hoch wie die der Abbrüche aufgrund von Verträglichkeitsproblemen.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welche Aussage zu den Leitlinien von WHO und DGS (PLL-TS) ist falsch?

- ☐ Zentraler Gedanke der PLL-TS ist die ganzheitliche, palliative und patientengerechte Versorgung von Tumorschmerzpatienten.
- ☐ Die DGS-Leitlinie grenzt sich von der WHO-Leitlinie ausdrücklich ab.
- ☐ Gegenüber der Erstauflage aus dem Jahr 2013 wurde die Neuauflage der PLL-TS um die Kapitel Opioidrotation, Nebenwirkungsmanagement und schmerzmedizinische Notfälle erweitert.
- ☐ Laut DGS soll bei der Auswahl eines Medikamentes künftig die Wirkstärke Vorrang haben vor der Verträglichkeit auf Dauer.
- ☐ Nach den Vorstellungen der DGS sollen Therapieentscheidungen gemeinsam mit den Patienten und möglichst auch mit deren Angehörigen getroffen werden.

? Welche Aussage zur DGS-Leitlinie in Bezug auf Pharmakotherapie mit Stufe-III-Opioiden ist falsch?

- ☐ Transdermale Systeme können aufgrund diverser Ursachen Resorptionsstörungen unterliegen.
- ☐ Hydromorphon ist und bleibt aufgrund pharmakologischer Vorteile in der Verträglichkeit die präferierte Substanz der DGS in der Tumorschmerzbehandlung.
- ☐ Hydromorphon wirkt bei neuropathischen, nozizeptiven und viszerale Schmerzen.
- ☐ Hydromorphon steht nicht als Einmalgabe zur Verfügung.
- ☐ Ist die orale Aufnahme nicht möglich oder nicht gewünscht, kommen subkutane, transdermale oder intravenöse Applikationswege in Betracht.

? Welche Aussage zum Einsatz von Cannabis in der Tumorschmerztherapie ist falsch?

- ☐ Cannabinoide können eine wirksame Add-on-Therapie gegen Tumorschmerz, Übelkeit oder Erbrechen darstellen.
- ☐ Bei Behandlung mit Cannabinoiden darf eine Reduktion des Opioidverbrauches erwartet werden.
- ☐ Cannabinoide können bei Tumorschmerzpatienten muskelentspannend und anxiolytisch wirken.
- ☐ Cannabinoide können bei Tumorschmerzpatienten antikachektisch wirken.
- ☐ Zur Behandlung neuropathischer Schmerzen sind Cannabinoide ungeeignet.

? Die neue DGS-Praxisleitlinie spricht Empfehlungen zur Opioidrotation und zum Nebenwirkungsmanagement im Rahmen einer Schmerztherapie mit Opioiden aus. Welche Aussage ist richtig?

- ☐ Bei der Rotation auf ein neues Opioid sollte die Morphinäquivalenz um 150 % erhöht werden.
- ☐ Zur Vermeidung von Nebenwirkungen sollten Patienten mit Tumorschmerz grundsätzlich alle Ebenen des WHO-Stufenschemas durchlaufen, bis sich die gewünschte Schmerzlinderung einstellt.
- ☐ Hydromorphon gilt als bevorzugtes Analgetikum bei Komedikation mit hoher Eiweißbindung und Kachexie.
- ☐ Buprenorphin ist um das Achtefache stärker wirksam als die Referenzsubstanz Morphin.
- ☐ Kommt es in den ersten zwei Wochen der Einstellungsphase zu Übelkeit und Erbrechen, muss die Therapie sofort abgebrochen werden. Auch eine Antiemese ist hier wenig erfolgversprechend.