



was ist gesichert ?
medikamentöse
Behandlungsstrategien

M. Kloke, Essen

Leitlinien zur Tumorschmerztherapie

- WHO Leitlinien 1986 / 1996
- DIVS Leitlinie 1999
- Arzneimittelkommission 1999, 2001, 2006

- EAPC Leitlinie Applikationswege 1996
- EAPC Leitlinie Durchbruchschmerz
- EAPC Leitlinie Morphin + alternative Opioide 2001

3. Auflage Arzneimittelkommission

- Keine S3 Leitlinie sondern Konsensusprozess
- Von 272 Literaturstellen
 - 112 2000 - 2006
 - 128 1990 – 1999
 - 32 bis 1990
- viele Daten beziehen sich nur auf Erhebungen an Palliativpatienten

WHO-Leitlinien zur Tumorschmerztherapie

2. Auflage 1996

Effektivität > 90 %



Therapie mit Opioiden

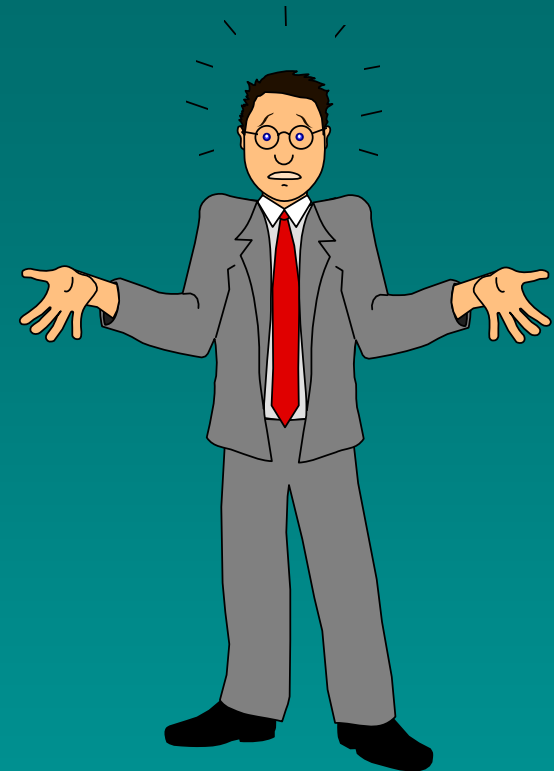
WHO und EAPC Empfehlungen

- Prinzipien
 - by the mouth - by the clock - by the ladder
- zwei Gruppen
 - schwache Opioide
 - starke Opioide
- 20-Punkte Empfehlung
 - Kategorien A und B je 5 x
 - Kategorie C 10 x



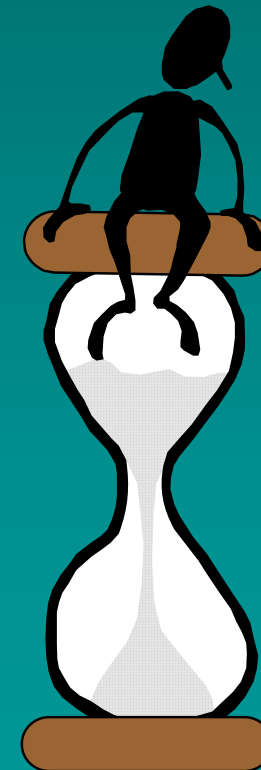
Offene Fragen

- Relevanz
des opioidsparenden Effektes
- notwendige Ergänzung
der Stufen II und III
- Metamizol besser als NSAID / COX II Hemmer



Opioide - Charakteristika

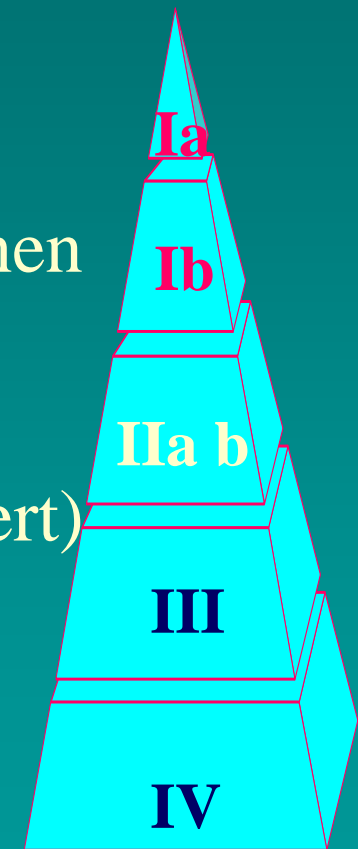
- rezeptorvermittelte Wirkung
 - μ -Agonisten
 - partielle μ -Agonisten
- phasentypisches Wirkprofil
- körperliche Gewöhnung
 - “Neben”wirkungen
 - “Haupt”wirkungen
- Suchtentwicklung



Kategorie der Empfehlung

Agency for Health Care Policy and Research USA

- **Kategorie A**
 - ≥ 1 RCT- Studie + weitere gute Publikationen
- **Kategorie B**
 - gute kontrollierte Studien (nicht randomisiert)
- **Kategorie C**
 - Expertenmeinung, Konsensusergebniss



Applikationsformen

Priorität der oralen Mediaktion

- normal freisetzend zur Dosistitration /
Behandlung des Durchbruchschmerzes
- verzögert freisetzend zur Dauermedikation

C

C

nicht-invasive Alternativen?

- transdermal: Fentanyl, Buprenorphin
nur bei stabilem Schmerz
- sublingual: Buprenorphin, Fentanyl
- inhalativ ungeeignet: vermutlich alle Opioide
- rektal: Morphin, andere ?,

B

B

B

B

Stufenweiser Aufbau

- Höchstdosis schwacher Opioide ? ?
- Äquianalgetische Dosierungen? C
- Nutzen-Risiko bei äquianalgetischer Dosis? B
 - Studienlage: Radbruch 2000 Der Schmerz

EAPC

- Stufe II → III 4 stdl 10 mg Morphin p.o. C
- Stufe I → III 4 stdl 5 mg Morphin p.o. C

Morphin



Gold Standard
100% Guaranteed Customer Satisfaction

Morphin - Erstliniensubstanz

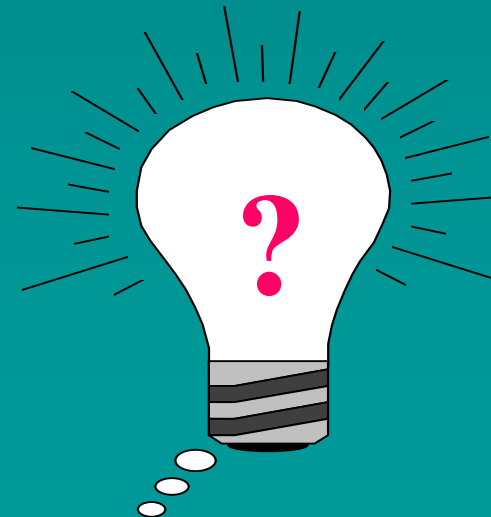


pro

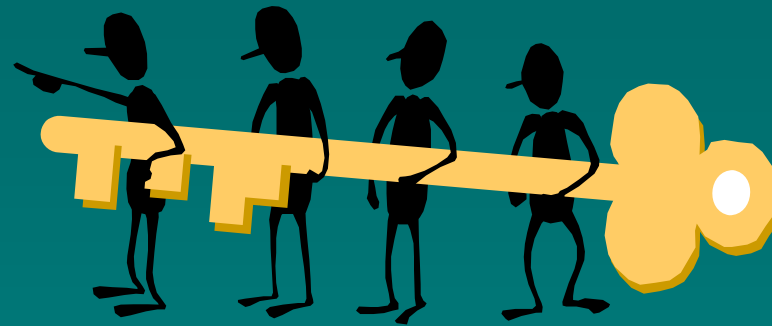
- Verfügbarkeit,
- Zubereitungsformen
- niedrige Kosten
- Wirksamkeit bewiesen

contra

- aktive Metaboliten
- hohe first-pass-Elimination
- individuelle Resorbtion



Morphin



- Äquieffektivität aller retard-Zubereitungen A
- Indikation für s.c.-Gabe C
- Indikation für i.v.-Gabe C
- i.v. : p.o. = 1 : 2 (3) A
- s.c. : p.o. = 1 : 2 (3) C

Wechselindikationen

- Morphin ist bei 71 bis 100% wirksam
- Indikation:
 - intolerable NW vor suffizienter Analgesie
- Wechsel:
 - des Applikationsweges
 - des Opioides

B

B



B

B

Opioide-Wechsel-Studie

randomisiert kontrolliert multizentrisch

Design

- Start mit Morphin in der Stufe III
- Wechselindikationen:
 - insuffiziente Analgesie (OEI > 5%)
 - intolerable Nebenwirkungen
- Wechselopioide
 - Fentanyl, Hydromorphon, L-Methadon, Oxycodon
- wesentlich: NW-Prophylaxe, Ko-Analgetika

Ergebnis: mangelhafte Rekrutierung

Nachbefragung (10 Fragen)

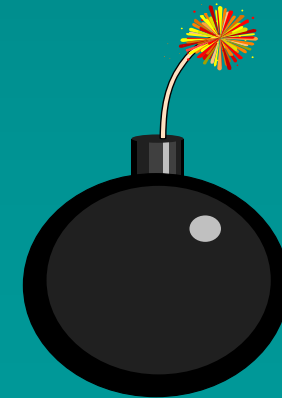
	Score
• Morphin wirksam bei adäquater Titration	1.7
• Morphin + Koanalgetika sind wirksam	1.7
• Morphin ist gut verträglich bei NW-Prophylaxe	2.7
• ein Wechsel wird häufiger im Terminalstadium	4.2

alternative Opioide - Methadon



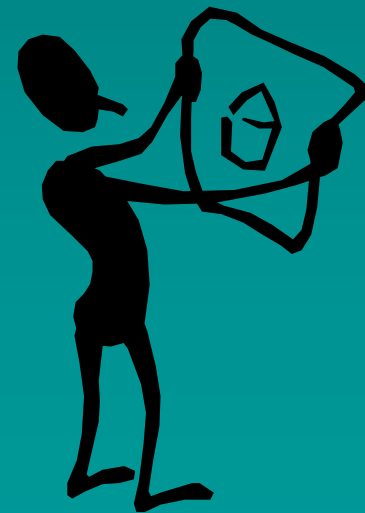
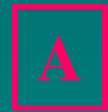
- komplizierte Pharmakokinetik / -dynamik
- äquianalgetische Dosis nicht kalkulierbar
- wirksam bei neuropathischen Schmerzen

- sehr viele Studien Level III bis IV



Hydromorphon

- Hydromorphon : Morphin = 1 : 5(10) (p.o.)
- gleiche Effektivität /Toxizität wie Morphin



Oxycodon

- Oxycodon : Morphin = 1 : 1/2 (2/3) A
- gleiche Effektivität /Toxizität wie Morphin A
- Probleme :
 - in D nur p.o. retard
 - Existenz einer Ceilingdosis ?
 - limitierte Zahl von Level I bis II Studien
 - Studien Hersteller gesponsert



Fentanyl

- transdermale Systeme für Dauertherapie
- Voraussetzung: stabiler Opioidbedarf
- u. U. vorteilhaft bei Schluckunfähigkeit
- sichere pharmakokinetische Daten
- u. U. weniger obstipierend
- Problem: limitierte Zahl von Studien
(Herstellergesponsert)

B

B

B

A

B



Therapie des Durchbruchschmerzes

Erstlinienpräparation

- orales transmukosales Fentanyl (OTF)
- Drei RCT-Studien
- wenig klinische Erfahrung

A

Alternative

- normal freisetzendes Morphin
- Problem: Höhe der Bedarfsmedikation

C

Opioid bei neuropathischen Schmerzen

- eingeschränkte Morphinsensibilität
- bei spinaler Gabe
 - Opioid + Clonidin empfehlenswert



B

B

Neuropathische Tumorschmerzen

47% der Pts (n = 32) mit rein neuropathischen Schmerzen erhielten nur Analgetika

96 % Nicht-Opioide / Opioide

25% Antidepressiva

22% Antikonvulsiva

35% Kortikosteroide

18-37% Therapieabbruch Ko-Analgetika

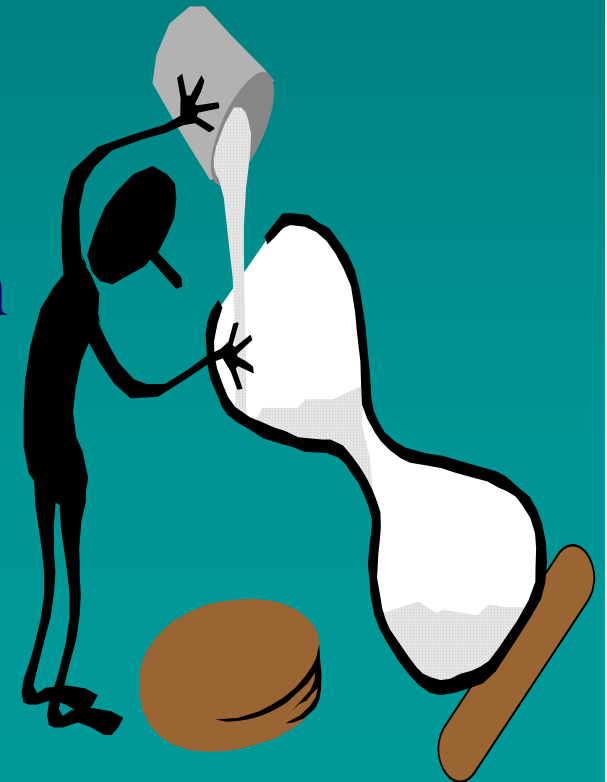
S. Grond et al Pain 1999

Thesen

- 1 Die Kategorisierung (A-C) der Qualität der Empfehlungen ist nur bedingt aussagekräftig.
- 2 Der Kontrolle von Effektivität und Toxizität im Einzelfall kommt große Bedeutung zu.
- 3 Die Wahrscheinlichkeit einer effektiven Analgesie nimmt mit der LL-Konformität zu.

Fazit I

- Für die Validierung von Empfehlungen zur Tumorschmerztherapie müssen spezifische Methoden entwickelt werden.
- Die Empfehlungen müssen sich an den Möglichkeiten des jeweiligen Gesundheitssystems orientieren.



Fazit II

- Patienten in jedem Stadium einer Tumorerkrankung müssen einbezogen werden
- Spezifika wie Schmerzen bei Knochenmetastasen müssen gesondert berücksichtigt werden

Frage

- Erstellen einer S-3 Leitlinie sinnvoll?
- Initiierung
 - einer multizentrischen Validierungsstudie
 - Prospektiver RCT zu operationalisierter LL-Aussagen