



W. Strome¹ · B. Messerer² · R. Crevenna³ · S. H. Hemberger⁴ · B. Jauk⁵ · R. Schwarz⁶ · W. Streif⁷ · K. Thom⁴ · B. Wagner³ · K. Zwiauer⁸ · R. Likar⁹

¹ Abteilung für Anästhesie und allg. Intensivmedizin, Landeskrankenhaus Waldviertel Horn, Horn, Österreich

² Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, LKH-Univ.-Klinikum Graz, Graz, Österreich

³ Universitätsklinik für Physikalische Medizin, Rehabilitation und Arbeitsmedizin Wien, Wien, Österreich

⁴ Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Wien, Österreich

⁵ Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, Klinikum Klagenfurt, Klagenfurt, Österreich

⁶ Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, Kepler Universitätsklinikum Linz, Linz, Österreich

⁷ Departement für Kinder und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

⁸ Klinische Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, Universitätsklinikum St. Pölten, St. Pölten, Österreich

⁹ Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Klinikum Klagenfurt am Wörthersee, Klagenfurt, Österreich

Schmerztherapie bei Kindern und Jugendlichen mit Hämophilie

Handlungsempfehlungen einer Expertengruppe

Zusatzmaterial online

Die Online-Version dieses Beitrags (<https://doi.org/10.1007/s00482-018-0321-7>) enthält einen Fragebogen zur Vorbereitung des Arzt-Patienten-Gesprächs. Beitrag und Zusatzmaterial stehen Ihnen im elektronischen Volltextarchiv auf <http://www.springermedizin.de/der-schmerz> zur Verfügung. Sie finden das Zusatzmaterial am Beitragsende unter „Supplementary Material“.

1. Hintergrund und Ziel

Die Lebenserwartung von Personen mit Hämophilie A oder B ist bei entsprechender Therapie heute nicht mehr eingeschränkt. Doch Probleme bleiben vor allem bei schweren Formen bestehen. Dazu gehören akute und chronische Schmerzen infolge von Einblutungen in Gelenke und andere Gewebestrukturen wie Muskeln. Diese sind unter zeitgemäßer Therapie zwar seltener geworden, lassen sich jedoch auch bei konsequenter Behandlung der Erkrankung nicht gänzlich vermeiden. Sie erfordern nicht nur das Management der Blutung, sondern auch eine kompetente gezielte Schmerztherapie.

Insbesondere für Kinder und Jugendliche fehlen dafür gegenwärtig jedoch

evidenzbasierte Empfehlungen. Um diese Lücke zu schließen, wurden von einer interdisziplinären Expertengruppe (Schmerztherapie, Gerinnung, Pädiatrie, physikalische Medizin, Psychologie) die vorliegenden Handlungsempfehlungen erarbeitet.

2. Grundlegende Anmerkungen zur Hämophilie

Die durch den Mangel an Faktor VIII verursachte Hämophilie A ist mit einer Inzidenz von 1:10.000 eine relativ häufige Gerinnungsstörung. Deutlich seltener – mit einer Häufigkeit von 1:50.000 – tritt die Hämophilie B auf, die durch einen Faktor-IX-Mangel charakterisiert ist [72].

Die Schwere der Erkrankung bzw. die klinische Blutungsneigung korreliert mit der Faktoraktivität. Bei weniger als einem Prozent Aktivität, also bei schwerer Hämophilie, kommt es auch zu Spontanblutungen. Rezidivierende unbehandelte Blutungen führen zu Schmerzen, funktionellen Einschränkungen und zu Invalidität [46, 87]. Patienten mit schwerer Hämophilie benötigen eine lebenslange Prophylaxe mit Faktorkonzentraten zur

Blutungsprävention [72]. Darunter ist die regelmäßige Verabreichung eines Faktorkonzentrats, 1- bis 2-mal pro Woche, zu verstehen.

Ein entscheidendes Element der Schmerzprävention bei Hämophilie ist eine konsequente Behandlung, um Blutungen zu vermeiden [85] und damit Schmerzen und Behinderung vorzubeugen.

3. Schmerz begleitet Kinder mit Hämophilie

Schmerz zeigt bei Patienten mit Hämophilie eine hohe Prävalenz [99]. Auch wenn diese mit dem Alter steigt, sind bereits zwei Drittel der Patienten unter 18 Jahren betroffen [44]. In der Praxis werden hämophiliebedingte Schmerzen nicht immer ausreichend thematisiert und behandelt, ihre Stärke wird häufig unterschätzt und die schmerztherapeutischen Optionen werden zu wenig ausgeschöpft [39, 44, 102, 103]. Auch bei gutem Management der Blutgerinnung lassen sich Gelenk- oder Muskelblutungen, mit allen denkbaren Folgen für den Bewegungsapparat, nicht immer verhindern.

Rund 80% der im Rahmen einer Hämophilie auftretenden Blutungen sind Gelenkblutungen [44]. Erstmals treten sie in der Regel zwischen dem zweiten und dritten Lebensjahr auf. Das Knie ist am häufigsten betroffen, gefolgt von Sprunggelenk, Ellbogen und Hand [78]. Diese Gelenke sind folglich die häufigsten Lokalisationen akuter und chronischer Schmerzen.

Schmerzen können durch die akute Blutung und durch chronische Veränderungen wie die Arthropathie verursacht werden. Da sich eine hämophile Arthropathie langsam entwickelt, stehen bei Kindern akute Blutungen im Vordergrund, die aufgrund der Schwellung und Entzündung zu starken Schmerzen führen können.

Die Blutung stellt einen entzündlichen Reiz für die Synovia dar. Die chronische Synovitis erhöht durch Einsprossung von Gefäßen die Blutungsneigung weiter. Ein chronischer Gelenkerguss und Gelenkschäden mit daraus resultierenden Bewegungseinschränkungen, Schonhaltung, Fehlbelastung, Muskelverspannung, Inaktivität, Muskelschwund, Versteifung, Fehlstellung und zunehmender Einschränkung des Gelenks sind mögliche Folgen [5, 81]. All diese Veränderungen gehen mit starken Schmerzen einher, die bei unzureichender Therapie zu chronischen Schmerzzuständen führen [74, 82]. Letztlich sind im fortgeschrittenen Erwachsenenalter auch chirurgische Interventionen wie Sehnenverlängerungen, Synovektomien oder Gelenkersatz erforderlich [86].

Unbehandelte größere Muskelblutungen können über einen erhöhten Druck im Muskel zur Schädigung der in der Nachbarschaft verlaufenden Nerven und Blutgefäße führen, ebenso zu Bewegungseinschränkung, Muskelschrumpfung und Lähmungen.

Von entscheidender Bedeutung für die Erhaltung der Beweglichkeit und Lebensqualität ist die Compliance der Eltern und betroffenen Kinder und Jugendlichen, denn nur durch eine ausreichende Therapie mit Gerinnungskonzentraten, eine adäquate Schmerztherapie und ein gezieltes Bewegungsprogramm kann massiven Gelenkveränderungen und Muskelatrophien vorgebeugt wer-

den. Vor allem bei Jugendlichen ist viel Aufklärungsarbeit erforderlich, um ihnen die Bedeutung der konsequenten Therapie für die Schmerzvorbeugung nahezubringen. Die Erfahrung zeigt allerdings auch, dass sich selbst bei guter Behandlungsadhärenz die Entwicklung einer Arthropathie nicht immer verhindern lässt.

Ein spezielles Problem stellen bei Kindern mit Hämophilie durch Interventionen verursachte Schmerzen dar. Besonders die wiederholten Punktionen sind schmerzhaft und insbesondere für sehr junge Kinder potenziell traumatisierend. Behandler sind daher gefordert, unterstützende Vorgehensweisen zu entwickeln (s. auch Abschn. 5.3).

Wie alle anderen Kinder und Jugendlichen können auch Kinder mit Hämophilie zudem unter Kopfschmerzen, Erkältungskrankheiten mit Schmerzen, Magen-Darm-Beschwerden und an postoperativen Schmerzen nach chirurgischen Interventionen leiden.

4. Grundlegendes zum Schmerz bei Kindern

4.1 Besonderheiten der Schmerzphysiologie bei Kindern

Die Mehrheit der Erkenntnisse zu diesem Thema ist experimentell und leitet sich von Untersuchungen an Tieren ab.

Ein Kind kann, sobald es lebensfähig geboren wird, Schmerz empfinden. Bei Frühgeborenen sind die zentralen synaptischen Verbindungen zum dorsalen Hinterhorn noch unreif; es kommt zu einer gesteigerten Reaktion auf Schmerzreize. In der frühen Entwicklungsphase ist das Unterscheidungsvermögen zwischen verletzenden und nichtverletzenden Stimuli schlechter entwickelt und periphere Stimuli können zu einer verstärkten Reizantwort der Hinterhornneurone führen [25]. Somit reagieren Kinder schon auf geringe Reizstärken mit einer ehergeneralisierten Schmerzantwort. Bei Frühgeborenen und Neugeborenen sind die Schmerzschwellen generell niedriger und die Schmerzreaktionen stärker ausgeprägt.

Starke Schmerzreize und Gewebeschädigungen können in der Neonatal-

periode die normale Entwicklung des nozizeptiven und antinozizeptiven Systems verhindern und bleibende Veränderungen im Schmerzempfinden bewirken [24, 92]. Eine adäquate Schmerztherapie zum Zeitpunkt des initialen Schmerzreizes kann aber die negativen Langzeitauswirkungen abschwächen, wenn nicht sogar abwenden [94].

Die neuronale Plastizität ist bei Neu- und Frühgeborenen am größten, bleibt jedoch im Vergleich zu Erwachsenen bis ins Jugendalter erhöht. Schmerzhaftes Prozeduren bei sehr jungen Kindern bergen daher ein besonders hohes Risiko von Sensibilisierung und Prägung des Schmerzgedächtnisses. Auch die psychische Entwicklung wird durch Schmerz in der Kindheit ungünstig beeinflusst [68].

Sind bei Kindern häufige Blutabnahmen, Injektionen oder andere schmerzhaftes Prozeduren erforderlich oder ist wie bei der Hämophilie die Grunderkrankung häufig mit Schmerzzuständen vergesellschaftet, so sollte die Gefahr einer Chronifizierung bedacht und auf eine entsprechende Analgesie geachtet werden. Häufige Schmerzreize in der frühen Kindheit führen sonst unter anderem zu erhöhter Schmerzempfindlichkeit im späteren Leben. Je länger und öfter Schmerzen bei Kindern auftreten, desto gravierender wird das Chronifizierungsrisiko [54]. Folgen sind massive Beeinträchtigungen im Lebensalltag und eine eingeschränkte Lebensqualität, die mit Angst, Verzweiflung, Schlafstörungen und Depression verbunden sein kann.

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

4.2 Besonderheiten der Schmerzwahrnehmung bei Kindern

Die Fähigkeit, mit Schmerz umzugehen und Schmerz zu verbalisieren, ist altersabhängig [59]. Über die Schmerzantizipation in den ersten 3 Lebensmonaten sind keine Aussagen möglich. Ab dem vierten Lebensmonat reagieren Kinder mit Traurigkeit und Ärger auf Schmerz. Ab dem sechsten Monat entwickelt sich die Furcht vor schmerzhaften Empfindungen. Im Alter von 18 bis 24 Monaten können Kinder das Wort „schmerzen“ im Sinne von „wehtun“ zur Schmerzbeschreibung gebrauchen [59]. Erst 3- bis 5-Jährige beginnen Schmerz auch emotional zu beschreiben („schlimm“, „wahn-sinnig“; [19]).

Im Kleinkindalter spielen die Bezugspersonen eine ganz besondere Rolle. Deren Zuwendung (Streicheln, gutes Zureden) vermittelt dem Kind Sicherheit. In einer späteren Phase können diese Verhaltensmaßnahmen jedoch Wachsamkeit und Skepsis erhöhen. Mit Ablenkung lässt sich hier weit mehr erreichen. So kann zum Beispiel ein Lieblingsstofftier als Vorzeigepatient dienen und hilfreich sein, um diverse pflegerische Maßnahmen durchführen zu können.

Mit 5–7 Jahren kann die Schmerzintensität besser differenziert werden. Einem Kind ist es dann möglich, zu erklären, warum ein Schmerz „weht“. Im Alter von etwa 7 bis 11 Jahren sind Kinder sehr neugierig und wollen Informationen darüber erhalten, welche Maßnahmen eingesetzt werden und warum. Eine altersgerechte Aufklärung in einem ruhigen Umfeld kann den Kindern bei der Schmerzbewältigung helfen und Sicherheit vermitteln.

Ab 11 Jahren ist ein Kind in der Lage, Schmerzlokalisierung und Schmerzqualität genau zu bewerten. Kinder und Jugendliche wollen ab diesem Alter in Entscheidungen, die ihren Körper betreffen, miteinbezogen werden. Viele verstehen schon den Zusammenhang zwischen Psyche und Körper und dass dieser den Schmerz beeinflussen kann.

Schmerz 2018 · 32:404–418 <https://doi.org/10.1007/s00482-018-0321-7>

© Deutsche Schmerzgesellschaft e.V. Published by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature - all rights reserved 2018

W. Stromer · B. Messerer · R. Crevenna · S. H. Hemberger · B. Jauk · R. Schwarz · W. Streif · K. Thom · B. Wagner · K. Zwiauer · R. Likar

Schmerztherapie bei Kindern und Jugendlichen mit Hämophilie. Handlungsempfehlungen einer Expertengruppe

Zusammenfassung

Hintergrund. Kinder und Jugendliche mit schwerer Hämophilie leiden als typische Folge der Blutungen in Muskeln und Gelenken unter akuten und chronischen Schmerzen. Ebenso spielen interventionsbezogene Schmerzen eine erhebliche Rolle. Trotz ihrer hohen Prävalenz werden die Schmerzen in dieser Patientengruppe nicht immer ausreichend thematisiert oder gezielt analgetisch behandelt.

Fragestellung. Die Handlungsempfehlungen widmen sich der Frage, wie das Schmerzmanagement für Kinder und Jugendliche mit Hämophilie verbessert werden kann und welche Besonderheiten bei ihnen in der Schmerztherapie zu beachten sind.

Material und Methode. Im Rahmen eines Expertentreffens wurde das Problem der Schmerzbehandlung bei Kindern und

Jugendlichen (Alter 0 bis 18 Jahre) mit Hämophilie diskutiert. Anhand der verfügbaren Literatur und klinischen Erfahrung wurden Handlungsempfehlungen erarbeitet.

Ergebnisse. Die schmerztherapeutische Versorgung von Kindern mit Hämophilie ist häufig insuffizient, sodass die Gefahr besteht, dass akute Schmerzen zu Chronifizierung und Traumatisierung führen. Sowohl das Alter der Patienten als auch die Grunderkrankung stellen besondere Anforderungen vor allem an die medikamentöse Therapie. Konkrete Handlungsempfehlungen zur Verbesserung der Situation wurden erarbeitet.

Schlüsselwörter

Pädiatrische Schmerztherapie · Faktorthherapie · Akutschmerz · chronischer Schmerz · Gelenkblutungen

Pain therapy for children and adolescents with hemophilia. Recommendations by an expert panel

Abstract

Background. Children and adolescents with severe hemophilia commonly suffer from acute and chronic pain as a consequence of hemophilia-related bleeding. Intervention-related pain also plays a major role. Despite its high prevalence in this patient group, hemophilia-related pain is not always adequately addressed and sufficiently treated.

Objectives. This paper discusses how to improve pain management for children and adolescents (0–18 years) with hemophilia and which specific features in this population should influence decisions in pain management.

Materials and methods. An expert panel discussed challenges in pain treatment in children and adolescents with hemophilia.

Recommendations are based on evidence and clinical experience.

Result. Pain management in children with hemophilia needs improvement. Children with hemophilia are at risk of developing chronic pain and of suffering traumatization due to insufficient pain management. Pain therapy can be challenging in these children as both their age and the underlying disease limit the options in particular in pain medication. The expert panel developed recommendations to improve pain management in children with hemophilia.

Keywords

Pediatric pain therapy · Clotting factor · Acute pain · Chronic pain · Hemarthrosis

4.3 Besonderheiten der Schmerzmessung bei Kindern

Die Erfassung und Bewertung von Schmerz ist die Basis jeder adäquaten Schmerzbehandlung [7]. Eine einfache Möglichkeit, Schmerz zu messen, ist der Einsatz von Schmerzskaleten. Sie erlauben, den Verlauf und damit den Erfolg

einer Schmerztherapie strukturiert zu überwachen [62].

Die Schmerzmessung bei Kindern muss sich nach den besonderen Gegebenheiten in dieser Patientengruppe richten, insbesondere angesichts der eingeschränkten verbalen Kommunikationsfähigkeit bis zum Ende des vierten Lebensjahrs. Der Fremdbeurteilung

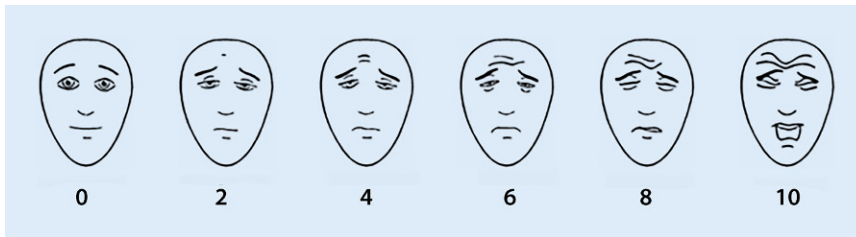


Abb. 1 ▲ Faces Pain Scale

kommt hier eine zentrale Rolle zu. Diese richtet sich nach nonverbalen Schmerzsignalen. Auf Basis dieser Schmerzzeichen wurde die Kindliche Unbehagens- und Schmerz-Skala (KUSS) entwickelt [9]. Sie ist für die deutsche Sprache validiert und hat einen definierten Cut-off-Wert von 4, ab dem eine Intervention erforderlich ist.

Ab dem vierten bis sechsten Lebensjahr kann das Schmerzausmaß anhand einer Gesichterskala von Kindern selbst beurteilt werden [11]. Von der nach wie vor gebräuchlichen „Smiley-Skala“ wird abgeraten. Bevorzugt sollte die Faces Pain Scale (■ Abb. 1) zum Einsatz kommen [34].

Ab dem neunten Lebensjahr können Kinder und Jugendliche Schmerzlokalisierung, Schmerzintensität und Schmerzqualität gut einschätzen. Zur Quantifizierung können auch die visuelle Analogskala (VAS) oder die numerische Rating-Skala (NRS) verwendet werden [73].

Kinder mit kognitiver Beeinträchtigung sind bezüglich einer Unterschätzung oder Untertherapie von Schmerzen besonders vulnerabel. Für die Schmerzmessung bei kognitiv beeinträchtigten Kindern wurden spezielle Skalen (NCCPC-r, NCCPC-PV, r-FLACC) entwickelt. Im Klinikalltag hat sich insbesondere der r-FLACC bewährt.

Tools zur gezielten Vorbereitung des Arzt-Patienten-Gesprächs, die im Vorfeld je nach Alter vom Kind oder Jugendlichen selbst oder den Eltern ausgefüllt werden, haben sich zur Schmerzerhebung bewährt. Bisher gibt es kein validiertes Instrument speziell für Kinder mit Hämophilie [40]. Ein Beispiel für einen gebräuchlichen Fragebogen steht *online* als *Supplementary Material* zur Verfügung.

4.4 Besonderheiten in der Pharmakodynamik und Pharmakokinetik bei Kindern

Pharmakodynamik und Pharmakokinetik zeigen vor allem in den ersten 6 Monaten nach der Geburt Besonderheiten, die beachtet werden müssen [41]. Die schwere Hämophilie manifestiert sich typischerweise am Ende des ersten Lebensjahrs.

Die Verteilungsvolumina sind bei Kindern, insbesondere bei Neugeborenen und Säuglingen, anders als bei Erwachsenen [28].

Die Unreife von Leber und Niere beeinflusst die Metabolisierung und Ausscheidung. Bei Neugeborenen erreichen die Phase-I-Enzyme schon nach 3–4 Wochen eine dem Erwachsenenalter entsprechende Aktivität [50]. Die Glukuronidierung erreicht zumeist ab dem dritten Lebensmonat ein dem Erwachsenen vergleichbares Niveau. Ab dem vierten bis sechsten Lebensmonat erreichen alle Phase-II-Enzyme die erwachsenentypische Aktivität [50]. Die renale Clearance ist bis zum sechsten Lebensmonat eingeschränkt. Die differenzierten Tubulusfunktionen erreichen erst knapp vor Abschluss des ersten Lebensjahrs die erwachsenentypische Leistungsfähigkeit.

Zum Zeitpunkt der Geburt beträgt die Gesamtzahl der Opioidrezeptoren nur etwa 40 % des Werts von Erwachsenen. Dabei ist die Anzahl in der Pons-Medulla-Region größer als in rostraler gelegenen Hirnarealen (Modulation der emotionalen Schmerzempfindung, Vermittlung der kortikalen Weiterleitung). So liegt sie im Hippocampus bei 14 % [28, 53]. Nach Opioidgabe, vor allem intravenös, kann aus diesem Grund eine Atemdepression schon einsetzen, bevor analgetische Effekte zum Tragen kommen [76]. Eine erhöhte Sensitivität wird zu-

sätzlich hervorgerufen durch eine noch bestehende Unreife der Opioidrezeptoren und eine unreife Blut-Hirn-Schranke, sodass ionisierte und wasserlösliche Arzneimittel ähnlich schnell ins Gehirn gelangen wie fettlösliche Substanzen.

Die Myelinisierung der peripheren Nerven ist geringer, woraus sich eine hohe Empfindlichkeit gegenüber Lokalanästhetika ergibt.

5. Schmerztherapie bei Kindern mit Hämophilie

5.1 Defizite und Hürden der Schmerztherapie bei Kindern

Eine Reihe von Ursachen ist für die generell häufig unzureichende Schmerztherapie bei Kindern verantwortlich: Die Studienlage und Evidenz sind eingeschränkt, ein Problem ist der Mangel an zugelassenen Substanzen. Insgesamt sind mehr als 80 % aller zugelassenen Medikamente entweder laut Zulassung für Kinder nicht geeignet oder es fehlen genaue Anwendungs- und Dosierungsanleitungen für Kinder. Dies gilt in hohem Ausmaß auch für Analgetika. Oft sind keine geeigneten Darreichungsformen und Dosierungsgrößen verfügbar. Viele Medikamente werden bei Kindern daher außerhalb der zugelassenen Indikation („off label“) eingesetzt. Je jünger und je kränker die Patienten sind, desto höher der Prozentsatz an Off-label-Verordnungen [13]. „Off label use“ ist keineswegs untersagt, sondern sogar ausdrücklich geboten, sofern das Medikament indiziert und sein Einsatz erfolversprechend ist bzw. dem Stand der medizinischen Wissenschaft entspricht. Eine Aufklärung über den „off label use“ muss erfolgen [56].

5.2 Besonderheiten und spezielle Herausforderungen der Schmerztherapie bei Kindern mit Hämophilie

Kalnins et al. zeigten in ihrer an 170 Kindern mit Hämophilie (0 bis 17 Jahre) durchgeführten Studie, dass 66 % der Kinder und Jugendlichen Schmerzen haben, wobei der durchschnittliche Schmerzwert bei 4,6 von 10 Punkten lag. Nur 10 % bekamen Analgetika ver-

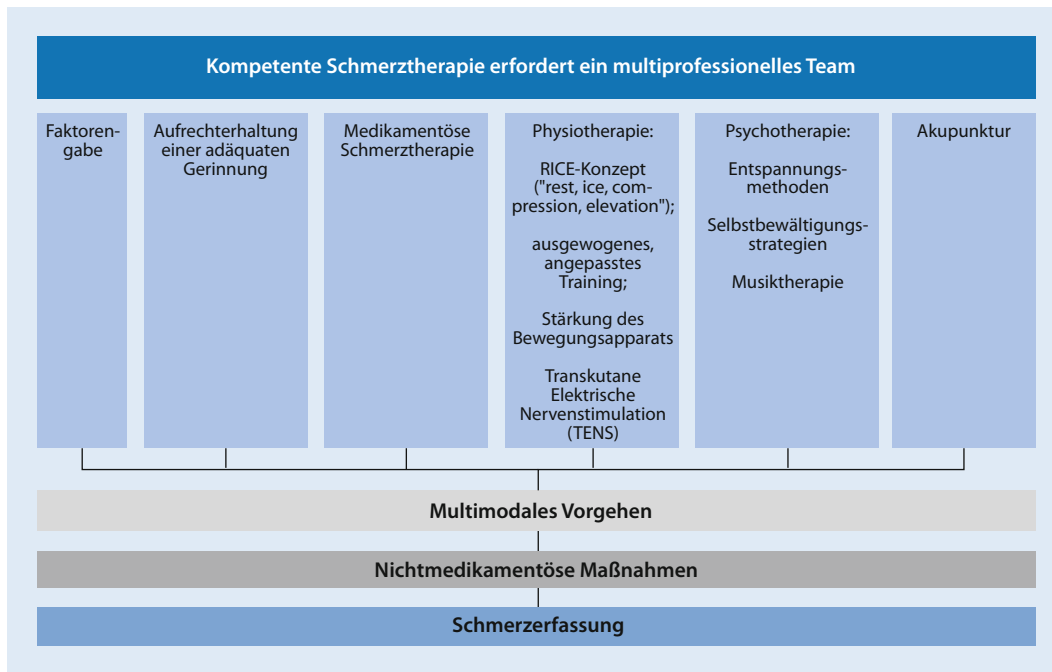


Abb. 2 ◀ Multiprofessionelles Vorgehen bei einer kompetenten Schmerztherapie. RICE „rest, ice, compression, elevation“, TENS Transkutane Elektrische Nervenstimulation

geschrieben, wobei in keinem Fall Opiode eingesetzt wurden. Eine Physiotherapie wurde nur bei 34 % durchgeführt und 52 % erhielten überhaupt keine Therapie. Das ist möglicherweise die Erklärung dafür, dass zwei Drittel der Kinder und Jugendlichen zu nicht verschreibungspflichtigen Medikamenten griffen [44].

Die Behandlung von schmerzhaften Zuständen bei Hämophilie erfolgt nach den gleichen Kriterien und Empfehlungen wie bei anderen Schmerzpatienten, jedoch sind einige Besonderheiten zu beachten.

Aufgrund der gestörten Blutgerinnung ist bei der Wahl der Schmerzmittel darauf zu achten, dass sie nicht eine Hemmung der Blutgerinnung und/oder Thrombozytenaggregation bewirken. Dies gilt insbesondere für ASS, aber auch für andere NSAR mit ausgeprägter Wirkung auf die Cyclooxygenase-1.

Kommt es zu einer Blutung, ist bei schwerer Hämophilie die sofortige Gabe von Faktorkonzentrat indiziert. Über das Management der Blutung hinaus ist allerdings auch von Anfang an auf ein adäquates Schmerzmanagement zu achten. Klar ist zu vermitteln, dass die Behandlung akuter Schmerzen entscheidend für die Verhinderung einer Chronifizierung ist (s. auch Abschn. 4.1).

In der unterstützenden Behandlung akuter Schmerzen und zur Prävention und Therapie der chronischen hämophilen Arthropathie und der damit verbundenen Schmerzen spielen auch die physikalische Medizin und Rehabilitation eine wichtige Rolle.

Die Strategie der Schmerztherapie ist multimodal und multiprofessionell, wobei interdisziplinäre Modelle nachweislich zu einer hohen Patientenzufriedenheit führen [88]. Säulen sind die Faktorensubstitution, die Aufrechterhaltung einer adäquaten Gerinnung, die systemische Schmerztherapie, Bewegungstherapie und physikalische Medizin, Ergotherapie, psychotherapeutische/psychologische Betreuung und komplementäre Maßnahmen wie die Akupunktur (Abb. 2), wobei Letztere insbesondere bei jüngeren Kindern mit Laser durchgeführt werden sollte.

5.3 Maßnahmen zur Reduktion prozedurenspezifischer Schmerzen

Im Rahmen der medizinischen Versorgung von Kindern mit schwerer Hämophilie sind prozedurenspezifische Schmerzen, etwa durch regelmäßige Laborkontrollen und die intravenöse Faktorensubstitution, häufig und oft sehr

stressig für die Kinder selbst, ihre Familien und die Betreuenden [4, 47]. Gerade jüngeren Kindern fehlt oft die Einsicht in die Notwendigkeit der Prozedur, die damit als extremer Kontrollverlust und teilweise als Bestrafung angesehen wird; es droht ein Vertrauensverlust.

Ein standardisiertes Vorgehen ist daher zweckmäßig, besonders wenn Kinder sich sehr häufig einer Gefäßpunktion unterziehen müssen, um Angst, physisches Unwohlsein und die im Rahmen der Intervention auftretenden Schmerzen adäquat zu reduzieren [2, 6]. Um Kindern zusätzlichen „Trennungsschmerz“ zu ersparen, sollten Eltern bzw. andere Begleitpersonen ermutigt werden, bei diagnostischen und therapeutischen Interventionen beim Kind zu bleiben. Ihre Anwesenheit bedeutet für das Kind eine Stressreduktion, falls die Eltern vorher entsprechend geschult wurden [60, 75].

Psychologische Interventionen können helfen, schmerzhafte Prozeduren für die Kinder so erträglich wie möglich zu machen. Mögliche Instrumente sind Aufklärung, Psychoedukation, emotionale Unterstützung, Vermittlung von Entspannungstechniken, Aufmerksamkeitsablenkung und kognitive Umstrukturierung [38]. Auch Hypnose und verhaltenstherapeutische Interventionen reduzieren bei Kindern und Jugendlichen

Schmerz und Stress bei Blutabnahmen sowie Venenpunktionen [98].

Die Implantation eines Port-a-Cath hilft, die Substanzapplikation zu erleichtern. Die Punktion der Kammer ist aber für die Kinder erst dann nicht mehr schmerzhaft, wenn sich über dieser ein Narbengewebe entwickelt hat.

Punktionen und Kannelierungen können bei Kindern wesentlich schmerzärmer durchgeführt werden, wenn topische Lokalanästhetika eingesetzt werden [93, 105], wobei häufig eine Creme aus Lidocain 2,5% und Prilocain 2,5% verwendet wird. Abhängig vom Lebensalter müssen zur sicheren Anwendung die Dauer der Applikation, die verwendete Menge und der maximale Hautbereich, auf den das Lokalanästhetikum aufgebracht wird, beachtet werden. Bei reifen Neugeborenen und Säuglingen bis zum dritten Lebensmonat gilt eine Menge von 1g mit einer Einwirkzeit von bis zu 1h als sicher [91]. Ein sehr langes Einwirken von Lidocain 2,5% erschwert allerdings die Venenpunktion.

5.4 Psychoedukation und psychologische Interventionen

Insbesondere jüngere Kinder, deren kognitive Entwicklungsstufe eine logische Folgerung noch nicht zulässt, sind bei Schmerzen einer Ausnahmesituation ausgesetzt, die sie in großen Stress versetzt und ihnen Angst macht. Angst und Schmerzen sind oft nicht zu trennen und

Ängste können Schmerzen verstärken [12].

Voraussetzung jeder suffizienten Schmerztherapie sind daher Zuwendung, Vermittlung von Geborgenheit, das Schaffen einer kindgerechten Umgebung und Ablenkung. Im Zimmer der jungen Patienten sollten keine medizinischen Interventionen erfolgen. Nüchternzeiten sollten kurz gehalten werden.

Das Schmerzerleben und -verhalten eines Kindes sind maßgeblich von Aufmerksamkeit, Einstellung, Vorstellung, Bewertung und Selbstverbalisation geprägt [69]. Daher bewähren sich psychologische Interventionen auch im langfristigen Umgang mit schmerzhaften Erkrankungen [100]. Ziele sind Angst- und Disstressvermeidung, Schmerzreduktion, Verminderung des Komplikationsrisikos, Stärkung der Handlungskompetenz und Therapiemotivation des Kindes, die Erhöhung der allgemeinen Adhärenz, Prävention psychischer Beeinträchtigungen und damit nicht zuletzt die Förderung des Heilungsprozesses. Psychologische Methoden können Schmerzen nicht nehmen, aber den Umgang mit Schmerzen erleichtern.

Beeinträchtigen die Schmerzen Kinder oder Jugendliche in einem so starken Umfang, dass sie sich vom alltäglichen Leben zurückziehen, oder liegen Risikofaktoren für eine Chronifizierung vor, so sollte eine Psychologin oder ein Psychologe hinzugezogen werden oder

eine Überweisung an eine spezielle Einrichtung erfolgen [30].

Bei Kindern kommen folgende Verfahren zum Einsatz [63, 90, 97]:

- Gesprächstherapie,
- Psychoedukation,
- Defokussierung der Aufmerksamkeit/Vermeidung negativer Gedanken,
- Achtsamkeitsübungen,
- Stressmanagement,
- Entwicklung von Stress-, Konflikt- und Schmerzbewältigungsstrategien,
- Entspannungstechniken,
- Ressourcenaktivierung/Motivations-training,
- Optimierung der körperlichen und sozialen Aktivität,
- Hypnosetechniken,
- Biofeedbackbehandlung.

5.5 Modalitäten der physikalischen Medizin

Physikalische Medizin spielt in Zusammenarbeit mit anderen Fächern eine wichtige Rolle, wenn es darum geht, Funktion zu verbessern bzw. zu erhalten. Sie ist auch eine wichtige Komponente eines multimodalen Schmerzmanagements [14]. Physikalische Modalitäten und ausgewogenes, individuell angepasstes körperliches Training bewähren sich, in Kombination mit medikamentösen Maßnahmen, in der Schmerzbehandlung von Kindern und Jugendlichen mit Hämophilie [80].

Hier steht eine Anzeige.

In einer multizentrischen prospektiven Studie wurde die körperliche Fitness an 285 Kindern und Jugendlichen mit Hämophilie, 165 von ihnen mit schwerer Hämophilie, im Alter von 8 bis 25 Jahren erhoben und mit einer gesunden Vergleichspopulation verglichen. Bei Kindern mit Hämophilie zeigten sich Defizite in der Koordination, dem Kraftverhältnis der Brust- und Rückenmuskulatur, dem Bewegungsumfang der unteren Extremitäten und der Ausdauer [84]. Die Komponenten der Bewegungstherapie und medizinischen Trainingstherapie im Hämophiliemanagement betreffen daher unter anderem die Flexibilität, Stretching (passiv, dynamisch), Ausdauer, Kraft (isometrisch, isotonisch), Sensomotorik und Balance sowie das Funktionstraining [5]. Unterwassertherapie scheint dabei – zumindest bei Erwachsenen – effektiver Schmerzen zu reduzieren als landbasiertes Training [58].

Eine muskuloskeletale Evaluierung mit Staturerhebung der Gelenke sollte bei Kindern 1- bis 2-mal im Jahr zur Prävention, frühzeitigen Diagnose und Therapie möglicher muskuloskeletaler Probleme erfolgen. Für die klinische Evaluation eignet sich beispielsweise der von der World Federation of Haemophilia empfohlene Gilbert-Score oder bei Kindern der sensitivere Haemophilia Joint Health Score 2.0 (HJHS; [15]). Der speziell für Kinder adaptierte Haemophilia & Exercise Project Test Questionnaire (HEP-Test-Q; [55]) ist ein einfaches und praktikables Instrument zur Erhebung der subjektiven physischen Funktionalität. Zur radiologischen Evaluierung und Diagnostik werden Ultraschall, Röntgen bzw. MRT eingesetzt [15]. Weiters kann die Durchführung einer (Spiro-)Ergometrie, Dynamometrie, Posturographie, Bioimpedanzanalyse, Ganganalyse und EMG-Untersuchung indiziert sein. Basierend auf den genannten klinischen, radiologischen und funktionellen Befunden, Alter, Schweregrad, medikamentöser Therapie, Interessen, Fähigkeiten, Fitness, Ressourcen und lokalen Gegebenheiten werden individuelle Bewegungs- und Trainingsempfehlungen entwickelt.

Ziel der Bewegungstherapie und physikalischen Maßnahmen sind die Verbes-

serung der Muskelkraft und Vermeidung von Muskelatrophie, wobei für die Erhaltung und den Aufbau der Muskulatur auch Elektrostimulation eingesetzt werden kann, solange Patienten nicht aktiv üben können. Weiters sollen die Verbesserung von Propriozeption und Gangbild, die Verbesserung von Bewegungsumfang, Stabilität, Funktion und Blutungsfrequenz der Gelenke und die Reduktion des Verletzungsrisikos erreicht, Spätschäden an den Gelenken vermieden, Übergewicht reduziert, die Lebensqualität verbessert sowie bei bestehenden Schäden die Alltagsaktivitäten für eine maximale Autonomie unterstützt werden [15].

Folgende physikalische Therapiemodalitäten können helfen [32]:

- Elektrotherapie mit galvanischem Strom (Iontophorese): wirkt hyperämisiertrophisch mit trophischem Stimulus, antiinflammatorisch, sedierend und analgesierend,
- Interferenzstrom: wirkt ödem- und hämatomreabsorbierend und analgetisch,
- TENS: wirkt analgetisch, vor allem in der akuten und arthropathischen Hämarthrose,
- Ultraschall, vor allem in gepulster Form: wirkt analgetisch, insbesondere in Form der Phonophorese, also der Applikation über Vermittlung eines Medikamentengels.

Dabei sind jedenfalls und jeweils die allgemeinen Kontraindikationen zu beachten. Bei Kindern und Jugendlichen mit Hämophilie wird auf die relative Kontraindikation der Anwendung im Bereich der Epiphysenfugen und auf die Anwendung der Elektrotherapie über Geweben mit aktiver oder möglicher Geweblutung nur unter entsprechendem Faktorenersatz hingewiesen, da die meisten Elektrophysiologiemodalitäten den lokalen Blutfluss steigern [101].

In der Akutphase wird als unterstützende physikalische Maßnahme zur Schmerztherapie häufig das RICE-Prinzip („rest, ice, compression, elevation“) angewendet [5, 10, 95].

Für einzelne Modalitäten der physikalischen Medizin wurde speziell der Wirknachweis in der Hämophiliepopulation

erbracht. So konnte bei Kindern mit Arthropathie durch den zusätzlichen Einsatz von Lasertherapie eine signifikante Verbesserung von Schmerz, Funktion und Gangparametern erreicht werden [21]. Auch wurde in einer Studie, die physikalische Therapie plus Laser versus Magnetfeld verglich, gezeigt, dass beide Modalitäten Schmerz und Schwellung reduzieren können sowie den Bewegungsumfang und die Fitness bei Kindern mit Kniegelenkshämarthrose zu steigern vermögen, wobei Schmerz und Bewegungsumfang besser durch Laser beeinflussbar waren [20]. Gomis et al. zeigten weiters die Effektivität von elektrischer Muskelstimulation (neuromuskuläre Muskelstimulation [NMES]) in Bezug auf die Muskeldicke, gemessen am Bizepsmuskel, und Kraft bei Hämophiliepatienten [31].

5.6 Medikamentöse Schmerztherapie

5.6.1 Allgemeine Grundsätze der medikamentösen Schmerztherapie

Bei der Auswahl des geeigneten Medikaments sind neben der Schmerzintensität und Kontraindikationen auch Komorbiditäten zu berücksichtigen, zum Beispiel Leberfunktionsstörungen, wie sie bei Hämophilie häufig auftreten.

Immer ist eine Nutzen-Risiko-Abwägung vorzunehmen und die Therapie sollte sich nicht nur an der Schmerzstärke, sondern an den zugrunde liegenden Schmerzmechanismen orientieren:

- Nozizeptiver Schmerz entsteht durch Stimulation peripherer Nozizeptoren und Weiterleitung der Schmerzreize entlang sensibler Nervenfasern. Hierzu zählen beispielsweise Schmerzen in Muskeln, Bändern oder Gelenken. Nozizeptive somatische Schmerzen sind gut lokalisierbar und werden unter Berücksichtigung von Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen typischerweise mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), spezifischen Cyclooxygenase-II-Hemmern (Coxibe), Metamizol und Paracetamol behandelt und haben eine gute Opioidempfindlichkeit. Bei nozizeptiven viszeralen

Tab. 1 Dosierungsempfehlung für Paracetamol. (Nach ANSCA [83])

Alter	Dosis		Tageshöchstdosis
	Oral	i.v.	
FG (32–44 SSW) Gewicht (3–5 kg)	15 mg/kg alle 8 h	10 mg/kg alle 6 h (Ladedosis 0–20 mg/kg)	i.v.: 40 mg/kg pro Tag oral: 45 mg/kg pro Tag
>45 SSW	–	15 mg/kg alle 6 h	60 mg/kg pro Tag
6. Lebensmonat – 12 Jahre	15–20 mg/kg alle 4–6 h		i.v.: 60 mg/kg pro Tag oral: 90 mg/kg pro Tag für 2–3 Tage

Tab. 2 Dosierungsempfehlung für Metamizol

Applikationsform	Dosierung (mg/kgKG)	Maximale Tagesdosis (mg/kgKG)	Dosierungs- intervall	Anmerkung
Oral	10–15	(50)–80	6–8	Zugelassen ab dem 4. Lebensmonat/ab 5 kgKG
Intravenös als Kurz- infusion				
Kontinuierlich	2,5 mg/kgKG pro h		–	

Schmerzen ist Metamizol aufgrund der bekannten Spasmolyse eine gute Option, eingesetzt werden aber auch Opioide und Koanalgetika.

- Neuropathischer Schmerz wird durch eine Schädigung oder Erkrankung somatosensorischer Nervenstrukturen im peripheren oder zentralen Nervensystem verursacht [42, 104]. Die Schmerzqualität ist brennend, einschneidend, elektrisierend, oft verbunden mit Parästhesien, Dysästhesien. Eine therapeutische Bedeutung haben Antikonvulsiva und Antidepressiva sowie lokal topisch wirksame Substanzen wie Lidocain und Capsaicin.

Um Nebenwirkungen zu vermeiden bzw. gering zu halten, sollten Analgetika in der geringsten effektiven Dosis und so kurz wie möglich eingesetzt werden, aber in jedem Fall lange genug, um den Schmerz ausreichend zu bekämpfen und so eine Chronifizierung zu verhindern. Bei adipösen Kindern ist entsprechend dem Idealgewicht zu dosieren.

Als Applikationsweg eignen sich bei Kindern und Jugendlichen mit Hämophilie die intravenöse Gabe, die orale Einnahme und alternativ sublinguale oder intranasale Darreichungsformen. Keinesfalls sollen intramuskuläre Injektionen vorgenommen werden.

Dosierungsschemata sollten klar und einfach gehalten werden, um eine regelmäßige und zuverlässige Einnahme zu fördern.

Die Eltern bzw. Jugendlichen müssen sorgfältig über die Dosis, die maximale Gabe, die Abstände der Einnahme, mögliche Nebenwirkungen und die Wichtigkeit der Einhaltung im Hinblick auf die Vermeidung einer Schmerzchronifizierung hingewiesen werden.

Eine regelmäßige Überwachung der eingeleiteten Therapie hilft, dass bei einer insuffizienten Schmerzreduktion nicht auf OTC-Schmerzmittel ausgewichen wird. Diese können bei Hämophilie gefährlich sein, da zum Beispiel ASS das Blutungsrisiko erhöht und Paracetamol bei Lebererkrankungen zusätzliche Schäden verursachen kann (s. auch Abschn. 5.6.2).

Zur Behandlung akuter Schmerzen kommen balancierte Therapieregime zum Einsatz, die nichtmedikamentöse Strategien sowie, aufgrund eines raschen Wirkeintritts und einer guten Steuerbarkeit, die intravenöse Verabreichung von Nichtopioiden und Opioiden umfassen. Nach sorgfältiger Titration der Opioide auf die erforderliche Dosis sollte alle 2–4 h eine Schmerzmessung in Ruhe und bei Belastung erfolgen.

5.6.2 Nichtopioidanalgetika

Nichtopioide können miteinander kombiniert werden, zum Beispiel COX-Hemmer mit Paracetamol oder Metamizol. Verschiedene COX-Hemmer sollten nicht kombiniert werden.

Paracetamol wird in der Pädiatrie als Antipyretikum und als Analgetikum bei geringen bis mittelstarken Schmerzen eingesetzt. Vorteilhaft ist die fehlende Hemmung der Thrombozytenaggregation ohne nennenswerte gastrointestinale und renale Nebenwirkungen. Randomisierte klinische Studien zur Paracetamoltherapie bei Patienten mit Hämophilie liegen nicht vor.

Wegen der peripheren selektiven COX-2-Hemmung (nach Gabe von 1 g Paracetamol wird COX-2 zu 83 % gehemmt) erhöht eine prolongierte Paracetamoleinnahme das kardiovaskuläre Risiko [27, 35, 36]. Eine hohe Dosierung bei längerer Einnahme führt zu einem gesteigerten Risiko von Magen-, Darm- und Nierenerkrankungen [43].

Die Bioverfügbarkeit ist applikationsabhängig: Mit der intravenösen Gabe lassen sich die sichersten Wirkstoffkonzentrationen erzielen. Nach oraler Gabe liegt die Bioverfügbarkeit bei 63–89%. Das Ausmaß der Schmerzreduktion scheint nach oralen und intravenösen Applikationsformen gleich zu sein [67].

Bei versehentlicher Paracetamolüberdosierung oder einer regelmäßigen Einnahme in hoher Dosis von mehr als 4 g/Tag muss mit hepatotoxischen Nebenwirkungen gerechnet werden, die potenziell letal sein können [43]. Um dieses Risiko so gering wie möglich zu halten, müssen Eltern bzw. Jugendliche aufgeklärt werden, dass Paracetamol allein oder in Kombination mit anderen Substanzen auch in rezeptfrei erhältlichen Präparaten mit unterschiedlichen Handelsnamen enthalten ist [43].

Für eine sichere Dosierung müssen Alter, Körpergewicht, Dauer der Therapie, Tageshöchstdosis und Dosierungsintervalle berücksichtigt werden, um Überdosierungen zu vermeiden. Es existieren verschiedene publizierte Dosisregime, die auf eine ausreichende analgetische Wirkung zielen. Am praktikabelsten erscheint das Dosierungsschema des Australian and New Zealand

Tab. 3 Dosierungsempfehlung für Coxibe

	Dosierung		Tageshöchst-dosis (mg)	Häufigkeit/Tag	Anmerkung
	(mg/kgKG)	Einzel-dosis (mg)			
Celecoxib	2,5 [79] 3–6 [26] lt. beantragter europäischer Zulassung: >10–25 kgKG: 50 mg >25 kgKG: 100 mg	100–200	400	2-mal	–
Parecoxib	–	20–40	80	2-mal	i.v.-Präparat nur für Erwachsene zugelassen
Etoricoxib	–	30/60/90/120	–	1-mal	Ab 16 Jahren

College of Anaesthetists (ANZCA) zu sein ([83]; [Tab. 1](#)).

Metamizol hat eine relativ hohe analgetische Potenz im Vergleich zu Paracetamol, wirkt antipyretisch und kann bei allen Schmerzbildern, speziell bei viszeralen Schmerzen und Koliken, problemlos eingesetzt werden [52]. Unerwünschte Ereignisse sind unter einer Metamizolgabe wesentlich seltener als unter einer Opioidtherapie und das Nebenwirkungsprofil ist besser als das der NSAR [49]. Hinweise auf ernste Nebenwirkungen im Kindesalter (Atemdepression, Sedierung, Blutung) fehlen. In vielen Handlungsempfehlungen wird Metamizol unter Beachtung der besonderen Hinweise und Kontraindikationen (zum Beispiel Überempfindlichkeit, bekannte Histaminintoleranz, Hypovolämie) zur Schmerztherapie bei Kindern empfohlen [45, 77]. Bei Überdosierung besteht eine relativ geringe renale, hepatische und gastrointestinale Toxizität. Es gibt kaum relevante Interaktionen mit anderen Medikamenten.

Eine an 6 Zentren mit 1177 Kindern durchgeführte Studie zeigte eine ausgezeichnete Verträglichkeit mit einer Komplikationsrate von 0,3 % (je 1-mal Juckreiz, Exanthem, Schwellung). Weder eine Atemdepression noch eine Agranulozytose waren zu sehen [22]. Metamizol kann in extrem seltenen Fällen zu einer Agranulozytose führen; im Kindesalter ist laut Literatur nur ein einziger Fall durch Reexposition belegt [65].

In der Diskussion steht immer mehr die klinische Relevanz der schon lange

bekanntem temporären Thrombozytenfunktionsstörung, die bis zu 12h anhalten kann [1, 33, 49, 71]. So sollte Metamizol bei einer bekannten Thrombozytenfunktionsstörung nicht eingesetzt werden. Liegt eine Hämophilie vor, so steht der Faktorenmangel im Vordergrund. Gegen einen kurzfristigen Metamizoleinsatz zum Beispiel bei Kopfschmerzen, Koliken, Weichteilschmerzen oder Fieberzuständen spricht nichts. Postoperativ oder im Rahmen schwerer Traumata stehen beim Hämophiliepatienten die Faktorensubstitution und der Ausgleich der Gerinnung im Vordergrund. Wird in diesen Situationen Metamizol eingesetzt, so ist eine Nutzen-Risiko-Evaluierung vorzunehmen. Dosierungsempfehlungen für Metamizol finden sich in [Tab. 2](#).

Zu den Cyclooxygenasehemmern gehören die Gruppe der nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) sowie die spezifischen COX-2-Hemmer (Coxibe). Der analgetische, antipyretische und anti-phlogistische Effekt dieser Substanzgruppe beruht auf der Beeinflussung der Prostaglandin- und Leukotriensynthese im peripheren Gewebe und im ZNS durch Hemmung der Cyclooxygenase [48, 66], wobei zwei Isoformen unterschieden werden: COX-1 und COX-2 [66]. COX-1 schützt die Magenschleimhaut, reguliert die Nierendurchblutung und induziert eine Plättchenaggregation über Produktion von Thromboxan in Thrombozyten. COX-2 wird im Rahmen einer Verletzung oder Entzündung durch einige Zytokine, Mitogene und

Endotoxin induziert [66]. COX-2-Inhibition bedeutet somit eine entzündungshemmende und analgetische Wirkung. Der analgetische Nettoeffekt dieser Substanzgruppe kann bei Inflammation bzw. Schwellung dem von Opioiden überlegen sein.

Da die nichtselektiven NSAR neben COX-2 auch COX-1 blockieren, das für die Blutgerinnung eine Rolle spielt, können sie für Hämophiliepatienten problematisch sein und sollten nicht eingesetzt werden. Das gilt beispielsweise für Naproxen, Ibuprofen, Diclofenac oder Mefenaminsäure [29].

Acetylsalicylsäure (ASS) blockiert schon in geringen Dosen (30–50 mg) irreversibel COX-1 und wirkt daher unterdrückend auf die Blutgerinnung. ASS ist somit für die Schmerzbehandlung von Hämophiliepatienten absolut nicht geeignet. Dies betrifft auch ASS-haltige Kombinationspräparate, die zusätzlich zum Beispiel Vitamin C, Paracetamol oder Koffein enthalten. Eltern von Kindern mit Hämophilie bzw. betroffene Jugendliche müssen darauf explizit aufmerksam gemacht werden.

COX-2-Hemmer wie etwa Celecoxib sind besser geeignet für die Analgesie bei Hämophiliepatienten. Sie wirken entzündungshemmend und weisen ein geringeres gastrointestinales Risiko auf. Die Datenlage zum Einsatz von Coxiben bei Kindern ist allerdings sehr mangelhaft und kein Präparat aus dieser Substanzgruppe ist für Kinder zugelassen. Celecoxib ($n = 12$) ist sicher und effektiv bei chronischer Synovitis und Gelenkschmerz [26, 79]. Etoricoxib wurde bei adoleszenten Hämophiliepatienten ($n = 102$) untersucht und erwies sich bei Arthropathie als effizient, sicher (auch bei einer Therapiedauer von 6 Monaten) und gut toleriert [96].

Coxibe dürfen ebenso wie NSAR aufgrund des bekannten renalen, kardiovaskulären und gastrointestinalen Nebenwirkungsprofils nur in der geringsten effektiven Dosis für die kürzest mögliche Zeit verordnet werden. Eine Überwachung des Blutdrucks wird unter der Einnahme empfohlen [79]. Dosierungsempfehlungen für Coxibe finden sich in [Tab. 3](#).

Tab. 4 Dosierungshinweise für Opioide

Medikament	Applikation	Dosis	Dosierungsintervall (h)	Anmerkung
Tramadol	Oral	0,5–1 mg/kgKG (max. 50 mg)	4	Maximale Tagesdosis: 6(–8) mg/kgKG bzw. 400 mg
	Kontinuierlich	0,25 mg/kgKG pro h	–	
	Retardiert	2 mg/kgKG (max. 100 mg)	8	
Nalbuphin	Kurzinfusion	FG: 0,025 mg/kgKG NG bis Ende des 3. LM: 0,025–0,05 mg/kgKG ab 4. LM: 0,05–0,1 mg/kgKG	3–4	Ceiling-Effekt bei >0,2 mg/kgKG
	Kontinuierlich	0,1–0,2 mg/kgKG pro h	–	
Morphin	Titrierend i.v.	Bis Ende des 6. LM: 20–30(–50) µg/kgKG ab 7. LM: 30–50(–100) µg/kgKG	4	Unter intensivmedizinischer Überwachung keine Maximaldosis Dosisreduktion bei eingeschränkter Nierenfunktion
	Kontinuierlich (Startdosis)	bis Ende des 6. LM: 5–10 µg/kgKG pro h ab 7. LM: 10–20 µg/kgKG pro h	–	
	Unretardiert oral	200 µg/kgKG max. 5 mg	4	
	Retardiert	400 µg/kgKG (max. 10 mg)	12 (24)	
Piritramid	Titrierend i.v.	bis Ende des 6. LM: 0,025–0,05 mg/kgKG ab 7. LM: 0,05–0,1 mg/kgKG	4–6	Unter intensivmedizinischer Überwachung keine Maximaldosis; Ausscheidung = unabhängig von der Nierenfunktion
Hydromorphon	Unretardiert i.v.	0,01 mg/kgKG (max. 0,5 mg)	4	5(7,5)-mal wirksamer als Morphin Keine aktiven Metaboliten → bei Niereninsuffizienz einsetzbar
	Unretardiert oral	0,03 mg/kgKG (max. 1,3 mg)		
	Retardiert	0,06 mg/kgKG (max. 4 mg)	12	
Oxycodon	Unretardiert i.v.	0,04 mg/kgKG (max. 2 mg)	4	Dosisreduktion bei Nieren- und Leberinsuffizienz
	Unretardiert oral	0,1 mg/kgKG (max. 5 mg)		
	Retardiert	0,2 mg/kgKG (max. 10 mg)	12	

NSAR stehen auch als topische Darreichungsform zur Verfügung. Für die Effektivität der Anwendung ist entscheidend, dass eine ausreichende Menge aufgetragen wird: Ab dem 14. Lebensjahr sollten 2 g 1%iges Diclofenacgel für Ellbogen oder Handgelenk aufgetragen werden und 4 g für Knie, Hüftgelenk oder Fuß [61]. Aufgrund der niedrigen Serumkonzentration, die bei dieser Applikationsform erreicht wird, ist das Neben-

wirkungsprofil bei lokaler guter Wirksamkeit günstig [16–18, 57, 89]. Topische NSAR werden daher zunehmend in Handlungsempfehlungen aufgenommen [37, 70].

5.6.3 Opioide und Begleitmedikation

Führen Nichtopioide zu keiner effektiven Schmerzreduktion, ist in der Akutphase auch die Therapieerweiterung durch

Opioide, zunächst als intravenöse Gabe bzw. in unretardierter Form, angezeigt. Liegen chronische Gelenkschmerzen, Bewegungseinschränkungen und Fehlbelastungen vor, so ist häufig eine analgetische Dauermedikation eines Nichtopioids mit retardierten Opioiden erforderlich.

Opioide unterschiedlicher analgetischer Potenz spielen in der Schmerztherapie eine wichtige Rolle und müssen immer gemeinsam mit einem Nichtopioid als Basismedikation verwendet werden. Durch eine Kombinationsbehandlung von zwei unterschiedlich wirksamen Nichtopioiden – zum Beispiel einem Coxib plus Metamizol – kommt es zu einer Potenzierung der analgetischen Effektivität und dadurch zu einer bis zu 40%igen Opioideinsparung [64].

Im Rahmen der Entwicklung kommt es zu signifikanten Veränderungen der Pharmakokinetik und -dynamik Opioide betreffend [3]. Für den sicheren Einsatz dieser Substanzgruppe sind genaue Kenntnisse darüber unerlässlich.

Die klinische Konsequenz dieser Erkenntnisse ist im Rahmen der Behandlung akuter Schmerzen eine sorgfältige intravenöse titrierende Gabe von Opioiden – man orientiert sich an der Wirkung – und die Anwendung in einem verlängerten Dosierungsintervall [28]. Ein lückenloses Atem-Monitoring ist hierbei obligat [28]. Bei korrekter Dosierung und Programmierung der PCA mit Bolusfunktion ist das Risiko einer Atemdepression minimal. Ein gleichzeitiger Einsatz von sedierenden Medikamenten sollte vermieden werden.

Entsprechend ihrer analgetischen Potenz werden schwache (Tramadol, Nalbuphin) und starke Opioide (Fentanyl, Morphin, Piritramid, Hydromorphon, Oxycodon) unterschieden. Geeignete Opioide für Kinder sind Morphin, Hydromorphon sowie Fentanyl- bzw. Buprenorphinplaster. Oberstes Prinzip beim Einsatz von Opioiden ist „start low, go slow“: Man beginnt mit einer niedrigen Dosis und steigert langsam unter Berücksichtigung von Wirkung und Nebenwirkung (Obstipation, Übelkeit/Erbrechen, Schwindel, Atemdepression). Die Gefahr einer Atemdepression besteht vor allem, wenn die initiale intravenöse Dosis zu

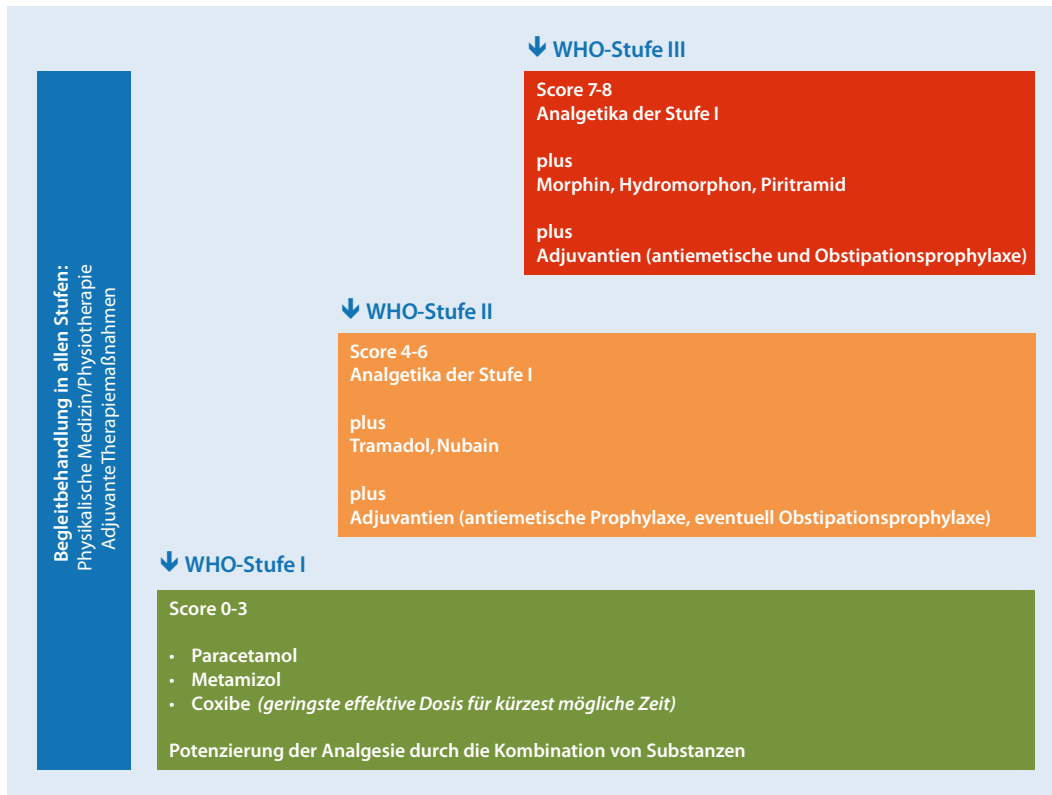


Abb. 3 ◀ Algorithmus Akutschmerzen

hoch gewählt wurde oder die Dosis zu rasch gesteigert wird [39].

Eventuelle Nebenwirkungen und die Schmerzintensität sind standardisiert regelmäßig zu erfassen [62]. Bei einem langfristigen Einsatz von Opioiden ist immer zu bedenken, dass neue Komorbiditäten oder Risiken auftreten können und sich der Effekt über die Zeit ändern kann. Für Dosierungshinweise für Opioiden s. **Tab. 4**.

Die möglichen Nebenwirkungen der Opioiden erfordern unter Umständen die Verordnung von adjuvanten Medikamenten. Eine Obstipation wird mit Laxanzien therapiert, zum Beispiel Natriumpicosulfat oder Macrogol. Juckreiz kann zumeist durch eine Opioidrotation vermieden werden, unter Umständen helfen Antihistaminika. Bei Übelkeit/ Erbrechen sollte die eingeleitete Opioidtherapie hinsichtlich Dosis und Intervall überprüft werden. Zu Beginn einer Therapie mit einem Opioid der Stufe II und III sollte in den ersten 5 Tagen jedenfalls ein Antiemetikum verabreicht werden, ansonsten nach Bedarf.

5.6.4 Adjuvantien

Antikonvulsiva wie Gabapentin und Pregabalin zählen auch bei Kindern zur First-line-Medikation bei der Therapie chronischer neuropathischer Schmerzen [8]. Zu Therapiebeginn können zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Schwindel, Kopfschmerz, Ataxie, Sehstörungen, aber auch Übelkeit und Erbrechen auftreten. Vor Therapiebeginn ist die Nierenfunktion abzuklären. Es sollte mit einer niedrigen Dosis (Gabapentin 10–15 mg/kg pro Tag; Pregabalin 1–2 mg/kg pro Tag) gestartet werden, die langsam unter Beachtung von Wirkung und Nebenwirkung bis zur Schmerzfreiheit gesteigert wird. Die maximale Tagesdosis für Gabapentin liegt bei 60 mg/kgKG oder 3600 mg und für Pregabalin bei 150–600 mg. Gabapentin ist ab 6 Jahren zugelassen.

Antidepressiva werden auch bei Kindern effektiv zur Therapie neuropathischer Schmerzen eingesetzt [8]. Ist zusätzlich eine dämpfende Wirkung erwünscht, so wird Amitriptylin verwendet (0,2 mg/kgKG oder 10 mg abends; alle 2–3 Tage Steigerung um 25 % bis zur Zieldosis von 1–2 mg/kgKG pro Tag). Steht

eine stimulierende Wirkung im Vordergrund, so kommt Duloxetin (0,4 mg/kgKG) zum Einsatz. Antidepressiva sollten nicht gegen nozizeptiven Schmerz eingesetzt werden. Bei psychischen Alterationen jugendlicher Schmerzpatienten empfiehlt sich die Beiziehung psychologischer oder psychiatrischer Expertise.

Glukokortikoide wirken antiphlogistisch, antiödematös und analgetisch. Sie greifen in die Sensibilisierungsvorgänge des nozizeptiven Systems protektiv ein: Glukokortikoide vermindern die Produktion proinflammatorischer Zytokine und reduzieren die Expression von COX-2 im entzündlichen Gewebe, wodurch es über eine Prostaglandinsynthesehemmung zu einer Abnahme der Nozizeptorempfindlichkeit kommt.

Parasympatholytika reduzieren den Tonus der glatten Muskulatur des Magen-Darm- und Harntrakts [23]. Butylscopolamin eignet sich somit zur Therapie von Schmerzen mit spastischer Komponente (0,5 mg/kgKG i. v.; max. 20 mg, alle 6–8 h).

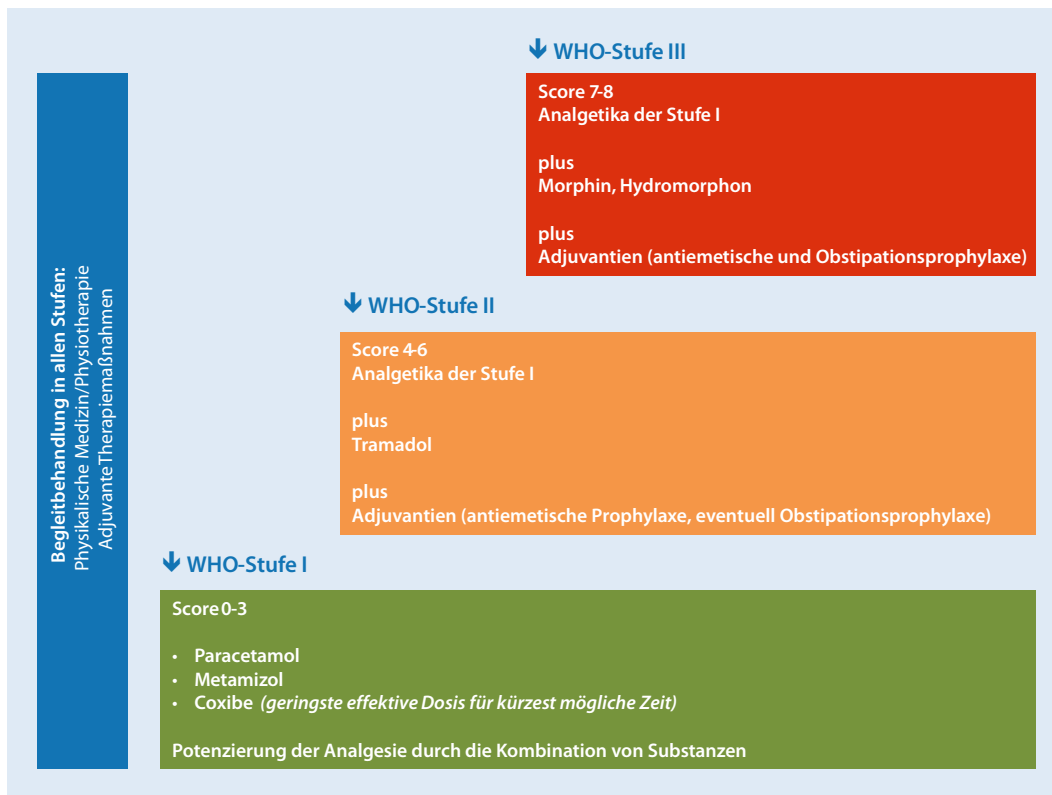


Abb. 4 ◀ Algorithmus chronischer Schmerz

5.6.5 Spezialthema Sedierung

Im Falle ausgeprägter Panik und Agitation sollte bei schmerzhaften Prozeduren auch eine leichte Sedierung in Betracht gezogen werden. Dadurch geht vielen Kindern auch die Erinnerung an die Stresssituation verloren. Geeignet ist Midazolam, das oral, sublingual/bukkal oder nasal verabreicht werden kann. Die Dosierung hängt von der Applikationsform ab. Die kürzeste Anschlagzeit von 5 bis 12 min wird bei sublingualer/bukkaler oder nasaler Applikation erreicht. Oral wird eine Dosis von 0,5 bis 1 mg/kgKG (max. 15 mg) 30–45 min vor einer Intervention empfohlen, intranasal 0,2–0,4 mg/kgKG.

Als Alternative zu Midazolam kann auch Clonidin in einer Dosis von 2 bis 4 mg/kgKG eingesetzt werden [51].

Wegen der guten Stabilität der Schutzreflexe, des Kreislaufs und der Spontanatmung wird auch S-(+)-Ketamin für die pädiatrischen Sedierungen bzw. Analgesierungen empfohlen [64]. Die Substanz zeichnet sich durch einen raschen Wirkungseintritt und eine kurze Wirkdauer aus. Wegen der möglichen Beeinträchtigung der Atmung sollte die Ver-

wendung aber unter Observanz und vorbereiteter Atemhilfe erfolgen.

6. Organisatorische Rahmenbedingungen und Ressourcen für eine optimierte Schmerztherapie bei Kindern mit Hämophilie

In der Behandlung von Schmerzen bei Kindern und Jugendlichen mit Hämophilie ist im Sinne eines biopsychosozialen Schmerzmodells grundsätzlich ein multimodaler Zugang geboten (siehe **Abb. 3 und 4**).

So wie in der Behandlung von Kindern mit Hämophilie generell das Konzept der „comprehensive care“ im Vordergrund steht, erfordert auch bei der Schmerztherapie das multimodale Vorgehen eine interdisziplinäre Zusammenarbeit. Schmerzspezialisten sollten jedenfalls hinzugezogen werden, wenn Schmerzen unzureichend auf Behandlung reagieren bzw. sehr starker Schmerz nicht mehr mit den Mitteln beherrschbar ist, die im Rahmen der üblichen Behandlung zur Verfügung stehen. Erforderlich ist spezielle schmerzmedizinische Expertise

auch, wenn „red flags“ auftauchen. Dazu gehören beispielsweise Zeichen von Chronifizierung oder starke Schmerzen mit massiver Beeinträchtigung des Alltags.

Da Patienten mit Hämophilie in Kontakt zu Zentren stehen, bietet die interdisziplinäre Vernetzung innerhalb der Häuser die Grundlage einer Kooperation zwischen Hämophiliespezialisten, Schmerzspezialisten, Psychologen sowie physikalischen Medizinern und Physiotherapeuten.

Die Handlungsempfehlungen im Überblick

- Regelmäßige Faktorensubstitution dient dem Verhindern von Blutungen, der Erhaltung der Gelenkfunktion und der Prävention von Schmerzen. Die Faktorgabe ist jedoch keine alleinige Therapie von Schmerzen.
- Da die Faktorgabe beim Auftreten einer Blutung keine alleinige Therapie von Schmerzen bewirkt, sollten unmittelbar eine Physio- und eine

adäquate Schmerztherapie eingeleitet werden. Diese Schritte sollten organisatorisch Hand in Hand gehen. In der Frühphase steht das RICE-Prinzip („rest, ice, compression, elevation“) im Vordergrund. So bald wie möglich sollte eine Mobilisation erfolgen, um einen Muskelabbau zu verhindern.

- Mit einer gezielten frühzeitigen analgetischen Therapie, orientiert an den Konzepten der modernen Schmerzmedizin, können Schmerzen effektiv gelindert und einer Chronifizierung vorgebeugt werden. Damit verbessern sich die Chancen der jungen Patienten auf ein weitgehend normales Leben.
- Die Schmerzbehandlung sollte immer an den zugrunde liegenden Mechanismen und nicht nur an der Stärke orientiert sein, einen multimodalen Ansatz verfolgen und die Patienten in ihrer psychosozialen Gesamtheit umfassen.
- Paracetamol ist in der medikamentösen Schmerztherapie bei geringen bis mittelstarken Schmerzen angezeigt. Für eine sichere Dosierung von Paracetamol müssen Alter, Körpergewicht, Dauer der Therapie, Tageshöchstdosis und Dosierungsintervalle berücksichtigt werden.
- Acetylsalicylsäure ist wegen ihrer Wirkung auf die Blutgerinnung bei Hämophiliepatienten nicht geeignet. Wird ein NSAR gewählt, sollte es eine Substanz sein, die eine möglichst geringe Affinität zu COX-1 aufweist. Coxibe (selektive COX-2-Inhibitoren) sind eine gute Alternative für Jugendliche.
- Metamizol hat eine relativ hohe analgetische Potenz im Vergleich zu Paracetamol und kann speziell bei viszerale Schmerzen und Koliken eingesetzt werden.
- Bei unzureichender Analgesie durch Nichtopioidanalgetika werden schwache und starke Opioide auch bei Kindern in allen Altersgruppen ergänzend eingesetzt. Sie sind Medikamente der Wahl bei der Behandlung mittlerer bis starker Schmerzen. Grundlage jeder Opioidtherapie ist eine altersgerechte, standardisierte und regelmäßig erfolgende Erfassung

und Dokumentation von Schmerzen und eventuellen Nebenwirkungen.

- Durch die Kombination von zwei unterschiedlich wirksamen Nichtopioiden – zum Beispiel Coxib und Metamizol – können aufgrund einer Potenzierung der analgetischen Effektivität bis zu 40 % der Opioiddosierung eingespart werden.
- Zu berücksichtigen sind eine adäquate Dosierung und entsprechende Zeitintervalle, um eine nahezu lückenlose Schmerzreduktion zu erzielen.
- Spezialisierte Schmerztherapeuten sollten – soweit verfügbar – im Rahmen der Behandlung hinzugezogen werden, wenn Hinweise auf eine Chronifizierung der Schmerzen bestehen oder der Schmerz unzureichend auf Behandlung reagiert.
- Gezielte Maßnahmen sind zu etablieren – von lokalanästhetischen Salben bis zu psychologischen oder psychoedukativen Methoden –, um interventionsbezogene Schmerzen zu reduzieren bzw. sie für die Kinder erträglicher zu machen.
- Physikalische Modalitäten und ausgewogenes, angepasstes körperliches Training bewähren sich, in Kombination mit medikamentösen Maßnahmen, auch in der Schmerzbehandlung jugendlicher Patienten mit Hämophilie.
- Da Patienten mit Hämophilie in Kontakt zu Zentren stehen, bietet eine gute interdisziplinäre Vernetzung innerhalb der Häuser, in denen Hämophiliezentren angesiedelt sind, die Chance auf eine optimale Kooperation zwischen Hämophiliespezialisten, Schmerzspezialisten, Psychologen und physikalischen Medizinern sowie Physiotherapeuten.

Korrespondenzadresse

OÄ Dr. W. Stromer

Abteilung für Anästhesie und allg. Intensivmedizin, Landeskrankenhaus Waldviertel Horn
Spitalgasse 8/7/9, 3580 Horn, Österreich
waltraudstromer@gmail.com

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. W. Stromer, B. Messerer, R. Crevenna, S.H. Hemberger, B. Jauk, R. Schwarz, W. Streif, K. Thom, B. Wagner, K. Zwiauer und R. Likar geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Achilles A, Mohring A, Dannenberg L et al (2017) Analgesic medication with dipyron in patients with coronary artery disease: relation to MACCE. *Int J Cardiol* 236:76–81
2. Ali S, Chambers AL, Johnson DW et al (2014) Paediatric pain management practice and policies across Alberta emergency departments. *Paediatr Child Health* 19(4):190–194
3. Allegaert K, van de Velde M, van den Anker J (2014) Neonatal clinical pharmacology. *Paediatr Anaesth* 24(1):30–38
4. Atkinson P, Chesters A, Heinz P (2009) Pain management and sedation for children in the emergency department. *BMJ* 339:b4234
5. Auerswald G, Dolan G, Duffy A et al (2016) Pain and pain management in haemophilia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 27(8):845–854
6. Blount RL, Piira T, Cohen LL et al (2006) Pediatric procedural pain. *Behav Modif* 30:24–49
7. Breivik H, Borchgrevink C, Allen SM et al (2008) Assessment of pain. *Br J Anaesth* 101(1):17–24
8. Brown S, Johnston B, Amaria K et al (2016) A randomized controlled trial of amitriptyline versus gabapentin for complex regional pain syndrome type I and neuropathic pain in children. *Scand J Pain* 13:156–163
9. Büttner W, Finke W, Hilleke L et al (1998) Development of an observational scale for assessment of postoperative pain in infants. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 33(6):353–361
10. Buzzard BM (1997) Physiotherapy for prevention and treatment of chronic hemophilic synovitis. *Clin Orthop Relat Res* 343:42–46
11. Chambers CT, Craig KD (1998) An intrusive impact of anchors in children's faces pain scales. *Pain* 78(1):27–37
12. Chieng YJ, Chan WC, Klainin-Yobas P et al (2014) Perioperative anxiety and postoperative pain in children and adolescents undergoing elective surgical procedures: a quantitative systematic review. *J Adv Nurs* 70(2):243–255
13. Conroy S, Peden V (2001) Unlicensed and off label analgesic use in paediatric pain management. *Paediatr Anaesth* 11(4):431–436
14. Crevenna R (2016) Physical medicine and rehabilitation – a relevant interdisciplinary speciality. *Wien Med Wochenschr* 166(1–2):2–3
15. De la Corte-Rodriguez H, Rodriguez-Merchan EC (2013) The role of physical medicine and rehabilitation in haemophilic patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 24(1):1–9
16. Derry S, Moore RA, Gaskell H et al (2015) Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007402.pub3>
17. Derry S, Conaghan P, Da Silva JA et al (2016) Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858>

18. Derry S, Wiffen PJ, Kalso EA et al (2017) Topical analgesics for acute and chronic pain in adults – an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858>
19. Drendel AL, Kelly BT, Ali S (2011) Pain assessment for children: overcoming challenges and optimizing care. *Pediatr Emerg Care* 27(8):773–781
20. Eid MA, Aly SM (2015) Laser versus electromagnetic field in treatment of hemarthrosis in children with haemophilia. *Lasers Med Sci* 30(8):2179–2187
21. El-Shamy SM, Abdelaal AAM (2018) Efficacy of pulsed high-intensity laser therapy on pain, functional capacity, and gait in children with haemophilic arthropathy. *Disabil Rehabil* 40(4):462–468
22. Fieler M, Eich B, Becke K et al (2015) Metamizole for postoperative pain therapy in 1177 children. A prospective, multicentre, observational, postauthorisation safety study. *Eur J Anaesthesiol* 32:839–843
23. Finke W, Dubbel G, Sittl R (2014) Postoperative Schmerztherapie. Schmerztherapie bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen, 4. Aufl. Springer, Heidelberg, S 259–278
24. Fitzgerald M, Walker S (2003) The role of activity in developing pain pathways. In: Dostrovsky DB, Carr DB, Koltzenburg M (Hrsg) Proceedings of the 10th World Congress on Pain. Progress in pain research and management. IASP, Seattle
25. Fitzgerald M (2005) The development of nociceptive circuits. *Nat Rev Neurosci* 6:507–520
26. Foeldvari I, Szer IS, Zemel LS, Lovell DJ et al (2009) A prospective study comparing celecoxib with naproxen in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 36(1):174–182
27. Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC (2005) Non-narcotic analgesic dose and risk of incident hypertension in US women. *Hypertension* 46:500
28. Gäbler RP (2008) Analgesia in neonates, infants and toddlers. *Anästhesiologie* 49:407–418
29. García Rodríguez LA, Tacconelli S, Patrignani P (2008) Role of dose potency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general population. *J Am Coll Cardiol* 52(20):1628–1636
30. Gillies D, Taylor F, Gray C et al (2012) Psychological therapies for the treatment of post-traumatic stress disorder in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858>
31. Gomis M, González LM, Querol F et al (2009) Effects of electrical stimulation on muscle trophism in patients with hemophilic arthropathy. *Arch Phys Med Rehabil* 90(11):1924–1930
32. Guodemar-Pérez J, Ruiz-López M, Rodríguez-López E, García-Fernández P, Hervás-Pérez JP (2017) Physiotherapy treatments in musculoskeletal pathologies associated with haemophilia. A literature review. *Hamostaseologie*. <https://doi.org/10.5482/HAMO-16-11-0044>
33. Graff J, Arabmotalagh M, Cheung R et al (2007) Effects of parecoxib and dipyron on platelet aggregation in patients undergoing meniscectomy: a double-blind, randomized, parallel-group study. *Clin Ther* 29:438–447
34. Hicks CL, von Baeyer CL, Spafford PA, van Korlaar I, Goodenough B (2001) The Faces Pain Scale-Revised: toward a common metric in pediatric pain measurement. *Pain* 93(2):173–183
35. Hinz B, Cheremina O, Brune K (2008) Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man. *Faseb J* 22:383–390
36. Hinz B, Brune K (2012) Paracetamol and cyclooxygenase inhibition: is there a cause for concern? *Ann Rheum Dis* 71(1):20–25
37. Hochberg MC, Altman RD, April KT et al (2012) American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res* 64(4):465–474
38. Hoflehner A, Stöckl A (2011) Komplexe PatientInnen im Krankenhaus. *Psychologische Diagnostik und Interventionen*. *Psychol Osterr* 2(3):148–155
39. Hohlstein K, Klamroth R, Richards M et al (2012) Pain management in patients with haemophilia: a European survey. *Haemophilia* 18:743–752
40. Humphries TJ, Kessler CM (2013) The challenge of pain evaluation in haemophilia: can pain evaluation and quantification be improved by using pain instruments from other clinical situations? *Haemophilia* 19:181–187
41. Jaksch W, Messerer B, Keck B, Lischka A, Urlesberger B (2014) Pharmakodynamische und pharmakokinetische Besonderheiten bei Neugeborenen – Österreichische Interdisziplinäre Handlungsempfehlung zum perioperativen Schmerzmanagement bei Kindern. *Schmerz* 28(1):25–30
42. Jensen TS, Baron R, Haanpää M et al (2011) A new definition of neuropathic pain. *Pain* 152(10):2204–2205
43. Józwiak-Bebenista M, Nowak JZ (2014) Paracetamol: mechanism of action, application and safety concern. *Acta Pol Pharm* 71(1):11–23
44. Kalnins W, Schelle G, Jost K et al (2015) Pain therapy in haemophilia in Germany, Patient survey (BESTH study). *Hamostaseologie* 2(35):167–173
45. Kaufmann J, Laschat M, Wappler F (2012) Perioperative pain management for preterm babies, infants and toddlers. *Anästhesiologie* 53:656–669
46. Kempton CL, Recht M, Neff A et al (2018) Impact of pain and functional impairment in US adults with haemophilia: patient reported outcomes and musculoskeletal evaluation in the pain, functional impairment and quality of life (P-FIQ) study. *Haemophilia* 24(2):261–270
47. Kennedy RM, Luhmann J, Zempsky WT (2008) Clinical implications of unmanaged needle-insertion pain and distress in children. *Pediatrics* 122(Suppl 3):130–133
48. Kokki H, Kumpulainen E, Laisalmi M et al (2008) Diclofenac readily penetrates the cerebrospinal fluid in children. *Br J Pharmacol* 65:879–884
49. Kotter T, da Costa BR, Fassler M et al (2015) Metamizole-associated adverse events: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 10(4):e122918
50. Kretz F-J (2007) Pharmakokinetische Besonderheiten. *Anästhesie und Intensivmedizin bei Kindern*, 2. Aufl. Thieme, Stuttgart
51. Lambert P, Cyna AM, Knight N et al (2014) Clonidine premedication for postoperative analgesia in children. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858>
52. Lampl C, Likar R (2014) Metamizol: Wirkmechanismen, Interaktionen und Agranulozytoserisiko. *Schmerz* 28(6):584–590
53. Latasch L, Freye E (2002) Schmerz und Opiode bei Neugeborenen und Säuglingen. *Anaesthesist* 51:272–284
54. Lumley MA, Cohen JL, Borszcz GS, Cano A et al (2011) Pain and emotion: a biopsychological review of recent research. *J Clin Psychol* 67:942–968
55. Mackensen S, Hilberg T, Valentino LA et al (2018) Validation of the Haemophilia & Exercise Project-Test-Questionnaire (HEP-Test-Q)-An instrument for the assessment of subjective physical functioning in children with haemophilia. *Haemophilia* 13. <https://doi.org/10.1111/hae.13533>
56. Marhofer M (2014) “Off label use” von Analgetika in der perioperativen Kinderschmerztherapie aus rechtlicher Sicht. Österreichische Interdisziplinäre Handlungsempfehlungen zum perioperativen Schmerzmanagement bei Kindern. *Schmerz* 28(1):65–66
57. Massey T, Derry S, Moore RA et al (2010) Topical NSAIDs for acute pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858>
58. Mazloum V, Rahnama N, Khayambashi K (2014) Effects of therapeutic exercise and hydrotherapy on pain severity and knee range of motion in patients with haemophilia: a randomized controlled trial. *Int J Prev Med* 5(1):83–88
59. McGrath PJ, McAlpine L (1993) Psychologic perspectives of pediatric pain. *J Pediatr* 122:2–8
60. McMurtry CM, Chambers CT, McGrath PJ et al (2010) When “don’t worry” communicates fear: children’s perceptions of parental reassurance and distraction during a painful medical procedure. *Pain* 150(1):52–58
61. McPherson ML, Cimino NM (2013) Topical NSAID formulations. *Pain Med* 14:S35–S39
62. Messerer B, Gutmann A, Vittinghoff M et al (2011) Postoperative Schmerzmessung bei speziellen Patientengruppen; Teil I: Das kognitiv unbeeinträchtigte Kind. *Schmerz* 25:245–255
63. Messerer B, Krauss-Stoisser B, Urlesberger B (2014) Nichtmedikamentöse Maßnahmen sowie topische Analgetika und orale Zuckerstoffe im Schmerzmanagement. Österreichische Interdisziplinäre Handlungsempfehlungen zum perioperativen Schmerzmanagement bei Kindern. *Schmerz* 28(1):31–42
64. Messerer B, Grögl G, Stromer W et al (2014) Perioperative systemische Schmerztherapie bei Kindern. Österreichische Interdisziplinäre Handlungsempfehlungen zum perioperativen Schmerzmanagement bei Kindern. *Schmerz* 28(1):43–64
65. Meyer O, Gaedicke G, Salama A (1999) Demonstration of drug-dependent antibodies in two patients with neutropenia and successful treatment with granulocyte-colony-stimulation factor. *Transfusion* 39:527–530
66. Mitchell JA, Akarasereenont P, Thiemermann C et al (1993) Selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drug as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:11693–11697
67. Moller PL, Sindet-Pedersen S, Petersen CT et al (2005) Onset of acetaminophen analgesia: comparison of oral and intravenous routes after third molar surgery. *Br J Anaesth* 94:642–648
68. Morton NS (1999) Prevention and control of pain in children. *Br J Anaesth* 83(1):118–129
69. Mühlig S, Breuker D, Petermann F (2002) Schmerz. In: Petermann F (Hrsg) *Lehrbuch der Klinischen Kinderpsychologie*, 5. Aufl. Hogrefe, Göttingen, S 587–621
70. Nelson AE, Allen KD, Golightly YM et al (2014) A systematic review of recommendations and guidelines for the management of osteoarthritis: the chronic osteoarthritis management initiative of the U.S. bone and joint initiative. *Semin Arthritis Rheum* 43(6):701–712
71. Özkiris M, Kapusuz Z, Yildirim YS, Saydam L (2012) The effect of paracetamol, metamizole sodium and ibuprofen on postoperative hemorrhage following pediatric tonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 76:1027–1029

72. Pabinger I, Heisteringer M, Murtean W et al (2015) Leitlinie Hämophiliebehandlung in Österreich. *Wien Klin Wochenschr* 127(Suppl 3):115–130
73. Pioch E (2005) *Schmerzdokumentation in der Praxis*. Springer, Berlin
74. Porter FL, Grunau RE, Anand KJ (1999) Long-term effects of pain in infants. *J Dev Behav Pediatr* 20(4):253–261
75. Powers SW (1999) Empirically supported treatments in pediatric psychology: procedure-related pain. *J Pediatr Psychol* 24:131–145
76. Purcell-Jones G, Dormon F, Sumner E (1987) The use of opioids in neonates: a retrospective study of 933 cases. *Anaesthesia* 42:1316–1320
77. Rakow H, Finke W, Mutze K et al (2007) Handlungsempfehlungen zur perioperativen Schmerztherapie bei Kindern. *Ästhth Intensivmed* 48:99–103
78. Rambod M, Forthsyth K, Sharif F et al (2016) Assessment and management of pain in children and adolescents with bleeding disorders: a cross-sectional Study from three haemophilia centers. *Haemophilia* 22:65–71
79. Rattray B, Nugent DJ, Young G (2006) Celecoxib in the treatment of haemophilic synovitis, target joints, and pain in adults and children with haemophilia. *Haemophilia* 12(5):514–517
80. Riley RR, Witkop M, Hellmann E et al (2011) Assessment and management of pain in haemophilia patients. *Haemophilia* 17:839–845
81. Rodriguez-Merchan EC (2012) Prevention of the musculoskeletal complications of hemophilia. *Adv Prev Med* 2012:201271
82. Ruscheweyh R, Wilder-Smith O, Drdlá R et al (2011) Long-term potentiation in spinal nociceptive pathways as a novel target for pain therapy. *Mol Pain* 7(1):20
83. Schug SA, Palmer GM, Scott DA et al (2015) Acute pain management: scientific evidence – Australian And New Zealand College Of Anaesthetists And Faculty Of Pain Medicine, 4. Aufl.
84. Seuser A, Boehm P, Ochs S et al (2015) How fit are children and adolescents with haemophilia in Germany? Results of a prospective study assessing the sport-specific motor performance by means of modern test procedures of sports science. *Haemophilia* 21:523–529
85. Sherry DD (2008) Avoiding the impact of musculoskeletal pain on quality of life in children with hemophilia. *Orthop Nurs* 27(2):103–108
86. Solimeno L, Goddard N, Pasta G et al (2010) Management of arthrosis in haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 16:115–120
87. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP et al (2013) Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 19(1):e1–47
88. Stahlschmidt L, Zernikow B, Wagner J (2018) Satisfaction with an intensive interdisciplinary pain treatment for children and adolescents: an independent outcome measure? *Clin J Pain*. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000600>
89. Stanos SP (2007) Topical agents for the management of musculoskeletal pain. *J Pain Symptom Manage* 33(3):342–355
90. Swirsky-Sacchetti T, Margolis CG (1986) The effects of a comprehensive self-hypnosis training program on the use of Factor VIII in severe hemophilia. *Int J Clin Exp Hypn* 34:71–83
91. Taddio A, Goldbach M, Ipp M et al (1995) Effect of neonatal circumcision on pain responses during vaccination in boys. *Lancet* 345:291–292
92. Taddio A, Shennan AT, Stevens B et al (1995) Safety of lidocaine-prilocaine cream in the treatment of preterm neonates. *J Pediatr* 127:1002–1005
93. Taddio A, Ohlsson A, Einarson TR et al (1998) A systematic review of lidocaine-prilocaine cream (EMLA) in the treatment of acute pain in neonates. *Pediatrics* 101(2):E1
94. Taddio A, Shah V, Gilbert-MacLeod C et al (2002) Conditioning and hyperalgesia in newborns exposed to repeated heel lances. *JAMA* 288:857–861
95. Tilak M, Paul A, Samuel CS et al (2015) Cryotherapy for acute haemarthrosis in haemophilia – attempts to understand the “ice age” practise. *Haemophilia* 21(1):e103–e105
96. Tsoukas C, Eyster ME, Shongo S et al (2006) Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib in the treatment of hemophilic arthropathy. *Blood* 107(5):1785–1790
97. Uman LS, Chambers CT, McGrath PJ, Kisely S (2008) A systematic review of randomized controlled trials examining psychological interventions for needle-related procedural pain and distress in children and adolescents: an abbreviated Cochrane review. *J Pediatr Psychol* 33:842–854
98. Uman LS, Birnie KA, Noel M et al (2013) Psychological interventions for needle-related procedural pain and distress in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858>
99. van Genderen FR, Fischer K, al Heijnen Let (2006) Pain and functional limitations in patients with severe haemophilia. *Haemophilia* 12:147–153
100. Varni JW (1981) Behavioural medicine in haemophilia arthritic pain management: two case studies. *Arch Phys Med Rehabil* 62(4):183–187
101. Watson T (2002) Current concepts in electrotherapy. *Haemophilia* 8:413–418
102. Witkop M, Lambing A, Divine G, Kachalsky E et al (2011) A national study of pain in the bleeding disorders community: a description of haemophilia pain. *Haemophilia* 18(3):e115–e119
103. Witkop M, Neff A, Buckner W, Wang M et al (2017) Self-reported prevalence, description and management of pain in adults with haemophilia: methods, demographics and results from the Pain, Functional Impairment and Quality of life (P-FiQ) study. *Haemophilia* 23:556–565
104. Wong CS, Hui GK, Chug EK et al (2014) Diagnosis and management of neuropathic pain. *Pain Manag* 4(3):221–231
105. Zempsky WT (2008) Pharmacologic approaches for reducing venous access pain in children. *Pediatrics* 122(Suppl 3):S140–S153

Hier steht eine Anzeige.

