

Tumor - Schmerztherapie medikamentös

Univ. Prof. Dr. Rudolf Likar, MSc

**Vorstand der Abteilung für Anästhesiologie,
allgemeine Intensivmedizin, Notfallmedizin,
interdisziplinäre Schmerztherapie und Palliativmedizin
Klinikum Klagenfurt am Wörthersee
LKH Wolfsberg**

**Lehrabteilung der Medizinischen Universität
Graz, Innsbruck, Wien**

Lehrstuhl für Palliativmedizin SFU

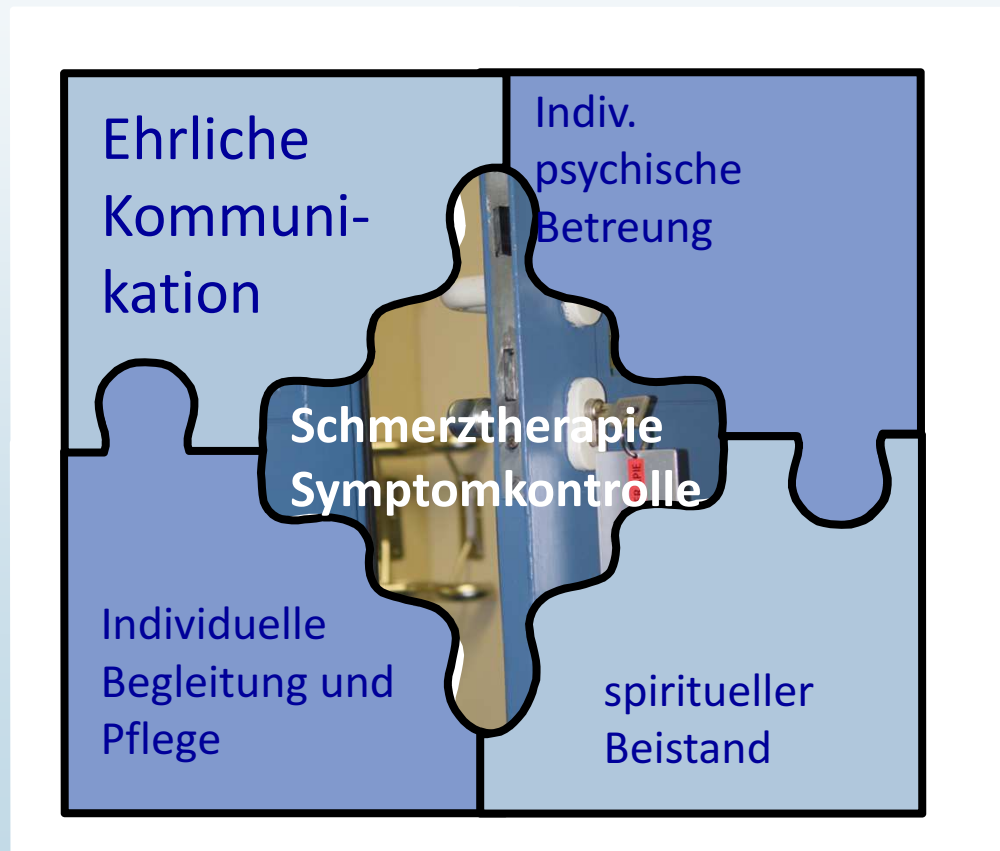
SFU Fakultät für
Medizin

KA
KLINIKUM



- 1. Tumor-Heilungsrate ↑
5 Jahre Überlebenszeit ↑↑**
- 2. WHO Stufenschema?
pathomechanismenorientierte Schmerztherapie**
- 3. Durchbruchschmerz ROO's**
- 4. Cannabinoide**

Ganzheitliche Betreuung und Begleitung Patienten mit Tumorerkrankungen



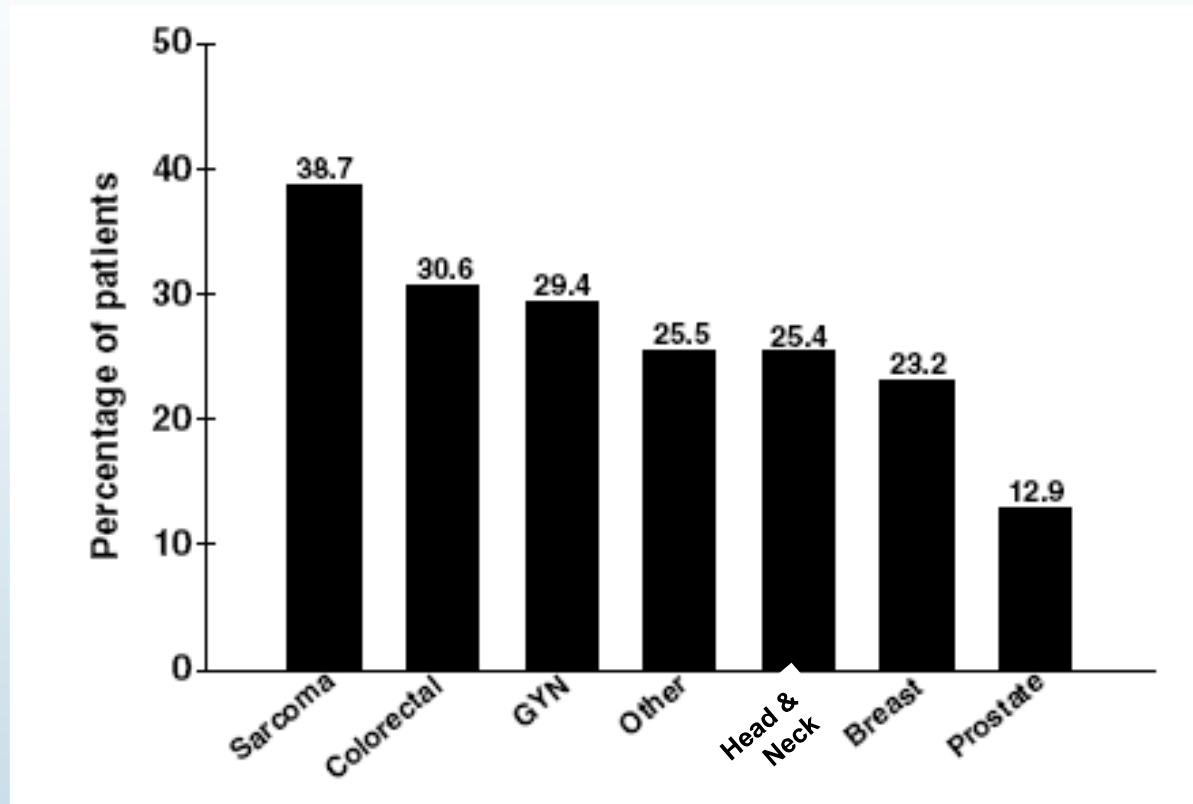
Voraussetzungen für eine professionelle Schmerztherapie am Lebensende



Klassifizierung

Tumorschmerzen

- **35 - 45 %** **Beginn der Erkrankung**
- **70 %** **fortgeschrittene Erkrankung**
- **90 - 100%** **im Terminalstadium**



Prevalence of pain within each cancer diagnosis (n = 1549)

Valeberg BT, Rustøen T, Bjordal K, Hanestad BR, Paul S, Miaskowski C. Self-reported prevalence, etiology, and characteristics of pain in oncology outpatients. European Journal of Pain 2008; 12:582-590

Vor allem in den ersten Jahren nach der medizinischen Behandlung leiden Krebspatienten an Schmerzen.

Bei etwa 5–10 % aller Langzeitüberlebenden treten chronische Schmerzen auf, die die Funktionsfähigkeit und damit auch die Lebenszufriedenheit der Betroffenen einschränken. Da das mittlere Erkrankungsalter für Krebs bei 69 Jahren liegt, gibt es bislang kaum Befunde für die Patientengruppe der jungen Erwachsenen mit Krebs.

Eine Krebserkrankung im jungen Erwachsenenalter betrifft in Deutschland ca. 3% aller neu diagnostizierten Tumoren im Jahr. Krebspatienten, die zwischen dem 15. und 39. Lebensjahr erkranken, werden als „adolescent and young adult patients“ (AYA) bezeichnet. In dieser Altersgruppe werden vor allem Brustkrebs, Hodentumoren, Melanome und hämatologische Neoplasien diagnostiziert.

Die 10-Jahres-Gesamtüberlebensrate liegt bei ca. 80%, sodass die Zahl der „AYA-Survivor“ mittel- und langfristig zunimmt.

Ergebnisse. Von den 117 befragten AYA (66% Frauen) litten 45 (39 %) an Schmerzen, davon fühlten sich 73% beeinträchtigt, 58 (50 %) hatten Angst vor Schmerzen und 21 AYA (20%) wollten diesbezüglich unterstützt werden.

Das Schmerzerleben hat einen negativen Einfluss auf die körperlichen Funktionen ($\beta = -0,335$) und die gesundheitliche Zufriedenheit ($\beta = -0,415$). 105 AYA sind insgesamt zufrieden mit ihrem Leben (90%).

Unzufriedenheit zeigte sich in den Bereichen Beruf (N = 39, 34 %), Entspannungsfähigkeit (N = 36, 31%), körperliche Leistungsfähigkeit (N = 34, 29 %) und Partnerschaft/Sexualität (N = 29, 25 %).

Schlussfolgerung. Ein substanzieller Teil der AYA leidet unter Schmerzen bzw. hat Angst vor diesen. Eine hohe Lebenszufriedenheit wurde berichtet, gleichwohl wurde in bestimmten Lebensbereichen Unzufriedenheit deutlich. **Angesichts dieser Befunde und des angegebenen Unterstützungsbedürfnisses sollte die schmerztherapeutische Versorgung der AYA optimiert werden.**

Ergebnisse

- **53% hatten Tumorschmerzen (bezgl. der Grunderkrankung oder Behandlung)**
- **25,3% hatten Nicht-Tumorschmerzen**
- **21,7% hatten Tumor- und Nicht-Tumorschmerzen**
- **73% der Patienten hatten Schmerzen in mehr als einer Lokalisation, im Mittel 4, Range zwischen 0 – 14**
- **Patienten mit Tumor- und Nicht-Tumorschmerzen hatten eine größere Anzahl an Schmerzlokalisationen als die Tumorschmerz – Gruppe.**
- **Patienten mit Tumorschmerzen hatten eine höhere Verschreibung von Opiaten als Patienten mit Nicht-Tumorschmerz**
- **Patienten mit Tumor/Nicht-Tumorschmerz gemischt hatten höhere Schmerzstärken als Patienten mit Tumor- oder Nicht-Tumorschmerz allein.**

Valeberg BT, Rustøen T, Bjordal K, Hanestad BR, Paul S, Miaskowski C. Self-reported prevalence, etiology, and characteristics of pain in oncology outpatients. European Journal of Pain 2008; 12:582-590

Die erhobenen Daten zeigen, dass eine mangelnde Kenntnis oder eine Missachtung der Leitlinien der Weltgesundheitsorganisation zur Tumorschmerztherapie bei den zuweisenden Ärzten der Wiener Schmerzklinik häufig vorkam. Dies führt bei den betroffenen Patienten (160 Karzinompatienten ein Kalenderjahr) zu unnötigem und verlängertem Leiden. Die Qualität der Schmerztherapie konnte durch strikte Einhaltung der Leitlinien deutlich verbessert werden. Bei inadäquater Schmerzlinderung scheint der Schlüssel zu einer erfolgreichen Therapie neben dem Wechsel der Therapiestufe und der Anwendung von Adjuvantien insbesondere eine konsequente Dosissteigerung der Opioide zu sein.

**28% der Patienten Steigerung um eine Stufe
Bedarfsmedikation von 8% auf 84%
Problem neuropathische Schmerzen**

**Einsatz der WHO-Leitlinien für die Tumorschmerztherapie vor Zuweisung in eine Schmerzklinik
P. Felleiter, B. Gustorff, P. Lierz, S. Hornykewycz und H. G. Kress Der Schmerz 2005**

Tumorschmerz

„Beim unheilbar Krebskranken, dessen Dasein von chronischen Schmerzen überschattet ist, geht es nicht mehr darum, dem begrenzten Leben Zeit hinzuzugeben, sondern alles daran zu setzen, der begrenzten Zeit Leben zu geben.“

in Anlehnung an C. Saunders

Moderne Schmerztherapie

Tumorschmerztherapie allgemeine Voraussetzungen

- **Aufklärung**
- **Schmerzanamnese**
- **Berücksichtigung psychischer Einflussgrößen**
- **Körperliche Untersuchung**
- **Überprüfung kausaler Therapiemöglichkeiten**
- **Erstellung eines individuellen Analgetikaplans**

Tumorschmerztherapie

Möglichkeiten der symptomatischen Therapie

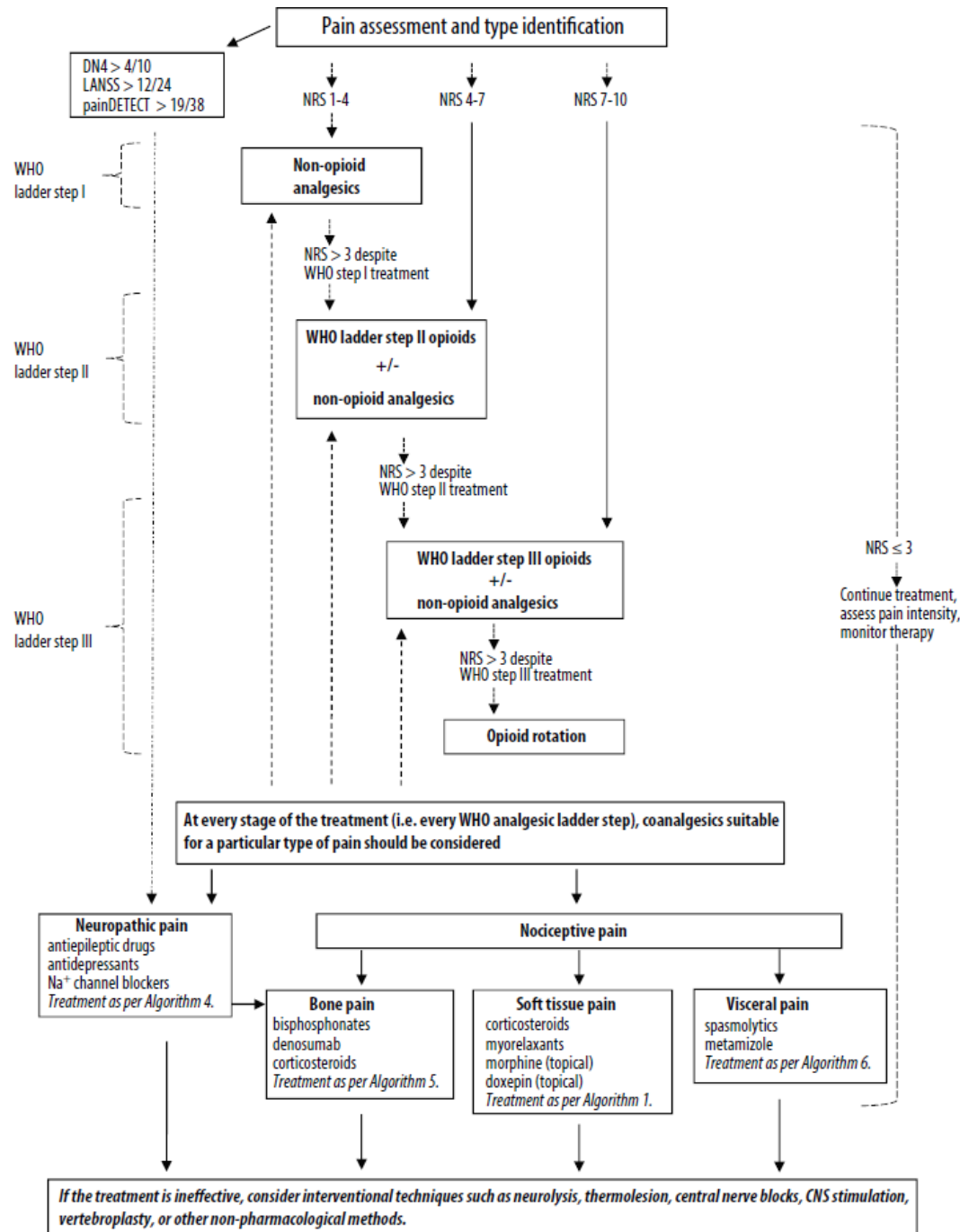
- **Pharmakotherapie (Bolus/kontin.)**
nicht invasiv
 - oral
 - rektal
 - sublingual
 - transdermal- invasiv
 - s.c.
 - i.v.
 - peridural
 - intrathekal
 - intraventrikulär
- **Nervenblockaden**
nicht reversible Unterbrechung mit Lokalanästhetika
- **Invasive neuroablative Methoden**
 - percutane intrathekale Neurolysen
 - percutane Neurolyse Ggl. Coeliaum
 - percutane Neurolyse des Pl. Hypogastricus
 - Chordotomie (percutan/offen)
 - percutane Rhiziotomie

Tumorschmerztherapie

Möglichkeiten der symptomatischen Therapie (2)

- **Neurostimulatorische Verfahren**
 - Transcutane elektrische Nervenstimulation (TENS)
 - Spinal Cord Stimulation (SCS)
 - Deep Brain Stimulation (DBS)
- **Psychotherapie**
 - übende Verfahren
 - verhaltenstherapeutische Maßnahmen zur Krankheitsbewältigung
- **Physikalische Therapie/Ergotherapie**
 - Massage
 - Lymphdrainage
- **soziale Betreuung**
von Patient und Angehörigen
- **Versorgung mit Hilfsmittel**
 - Rollstuhl
 - Prothese

1. Tumor-Heilungsrate ↑
5 Jahre Überlebenszeit ↑↑
2. **WHO Stufenschema?**
pathomechanismenorientierte Schmerztherapie
3. Durchbruchschmerz ROO's
4. Cannabinoide



Wordliczek J. et al.;
Pharmacotherapy of pain in cancer patients – recommendations of the Polish Association for the Study of Pain, Polish Society of Palliative Medicine, Polish Society of Oncology, Polish Society of Family Medicine, Polish Society of Anaesthesiology and Intensive Therapy and Association of Polish Surgeons. Pol Przegl Chir, 2018;90(4), 55-84.

Current Status of WHO Three Step Analgesic Ladder

Introduced in 1986, the WHO step analgesic ladder for cancer pain control has been praised for its simplicity and clarity but also been criticized for its efficacy, omissions and for issues like inclusion of weak opioids and intervention therapies in step 2 and 4 respectively. **The lack of superiority of weaker opioids over the full doses of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in step 2 had been highlighted by Francis et al. in a systemic review in 2007 has questioned the justification for a need of overstaying in step-2 for a patient with severe pain and feared inadequate pain relief. Such patients may directly require step 3 management thus bypassing step 2. Fear amongst caregivers to prescribe morphine is another reason for overstaying of patients in Step 2**

D. Thapa, V. Rastogi, V. Ahuja; Cancer pain management-current status; Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology; 2011 Apr-Jun, 27(2): 162-168

Francis OJ, Minerva PC, Opioid use the Philippines – 20 years after the introduction of WHO Analgesic Ladder; Eur J Pain 2007; 1:19-22

WHO Stufenschema ...

ein veraltetes und zu einfaches Therapieprinzip

Die Grenzen des WHO-Stufenschemas:

Das WHO-Stufenschema ...

ist 1986 konzipiert worden!

berücksichtigt keine neuen physiologisch
wissenschaftlichen Erkenntnisse!

berücksichtigt keine neuen pharmakologischen
Erkenntnisse!

berücksichtigt pathophysiologische
Mechanismen nicht in ausreichendem Maße



6.3. Anwendung verschiedener Opioid-Klassen

6.3.1. WHO-Stufe-II-Opioide

Nr.	Empfehlungen	EG	LoE	Quellen
6.4.	Patienten mit leichten bis mittleren Tumorschmerzen, oder Patienten, deren Schmerzen nicht adäquat durch orale, regelmäßige Verabreichung von Nicht-Opioid-Analgetika kontrolliert werden können, <i>sollten</i> zusätzlich orale* Stufe-II-Opioide oder alternativ niedrig dosierte Stufe-III-Opioide verabreicht werden.	B	1-	[48, 96, 97]

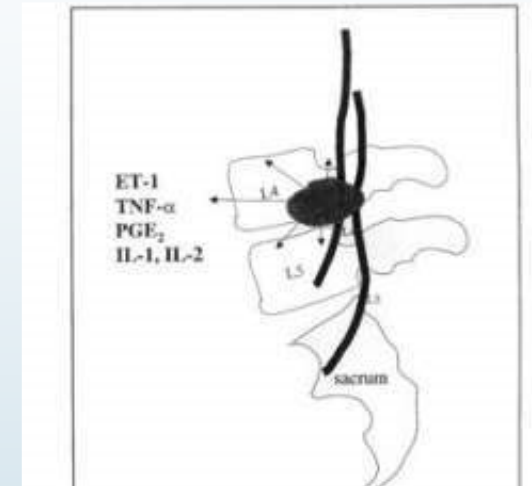
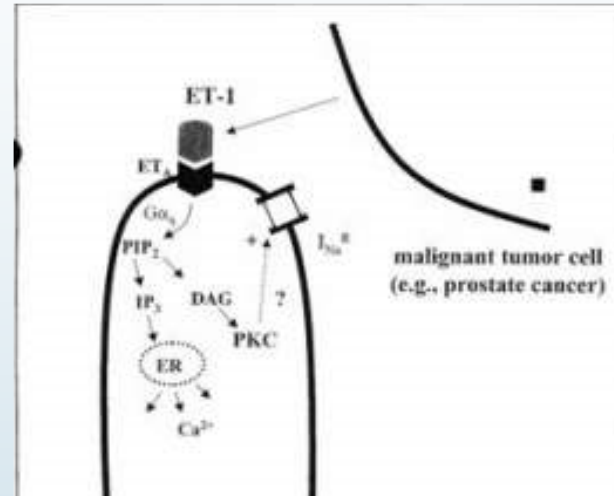
Medikamentöse Schmerztherapie wichtige Analgetika und Koanalgetika

- **Ibuprofen**
- **Celecoxib**
- **Parecoxib**
- **Nimesulid**
- **Metamizol**
- **Paracetamol**
- **Dihydrocodein**
- **Tramadol**
- **Morphin**
- **Oxycodon**
- **Hydromorphon**
- **Buprenorphin**
- **Fentanyl**
- **Amitriptylin**
- **Carbamazepin**
- **Gabapentin**
- **Pregabalin**
- **Topiramate**
- **Bisphosphonate**
- **Ziconitide**
- **Cortison**
- **Tolperison**
- **Tetrazepam**
- **Flupirtin**
- **Lidocain Pflaster**
- **Capsaicin Pflaster**

Einteilung der Tumorschmerzen nach Pathophysiologie

Schmerzcharakter / Symptome	Diagnosen - Tumorbereich	Mechanismen		Medikamentöse Schmerztherapie	
Muskel- und Skelettsystem betroffen / belastungsabhängig / lokal / druckschmerzhaft / keine Entzündungszeichen	Infiltratives Tumorwachstum	nozizeptiv	Nozizeptoraktivierung / reduzierte endogene Schmerzhemmung	Nicht-Opioide (Metamizol, Paracetamol, NSAR) Muskelrelaxantien	MOR-NRI / Opioide
Muskel- und Skelettsystem betroffen / belastungsabhängig / Entzündungszeichen / lokal / drückend-stechend-bohend	Knochenmetastasen	nozizeptiv / entzündlich neuropathisch	Nozizeptoraktivierung u. -sensibilisierung / zentrale Sensibilisierung	NSAR / Glukokortikoide / MOR-NRI / Opioide	
nervale Struktur betreffend / brennend / einschießend / neurologische Begleitsymptome	Post-Zoster-Neuralgie / Chemotherapie-induzierte Neuropathie / Nerveninfiltration	neuropathisch	Bildung neuer Kanäle und Rezeptoren / ektopische Reizbildung (Spontanaktivität)	Antikonvulsiva (Na- und Ca-Kanalblocker) / Antidepressiva (hier v.a. TZA)	
			zentrale Sensibilisierung		
			reduzierte endogene Schmerzhemmung	noradrenerge u. serotonerge Wiederaufnahmehemmung (Antidepressiva) / MOR-NRI / Opioide	
multilokulär / keine pathologischen Labor- / radiologischen Befunde / schmerzüberempfindlich / vegetative und/oder psychische Symptome	Somatoforme Schmerzstörung	Dysfunktional nozioplastisch	reduzierte endogene Schmerzhemmung und veränderte Schmerzverarbeitung	noradrenerge u. serotonerge Wiederaufnahmehemmung (Antidepressiva)	

Schmerzentstehung bei Knochenmetastasen - tierexperimentelle Studien



Endothelin wird im Bereich von Metastasen freigesetzt und bindet an Endothelin-Rezeptoren (ET1) auf dem Nozizeptor

- **Entstehung von Nozizeptorschmerz**
 - Intrazelluläre Ca-Erhöhung
 - Freisetzung von TNF alpha
- Bildung von spontanaktiven Na-Kanälen
- **Entstehung von Nervenschmerzen**

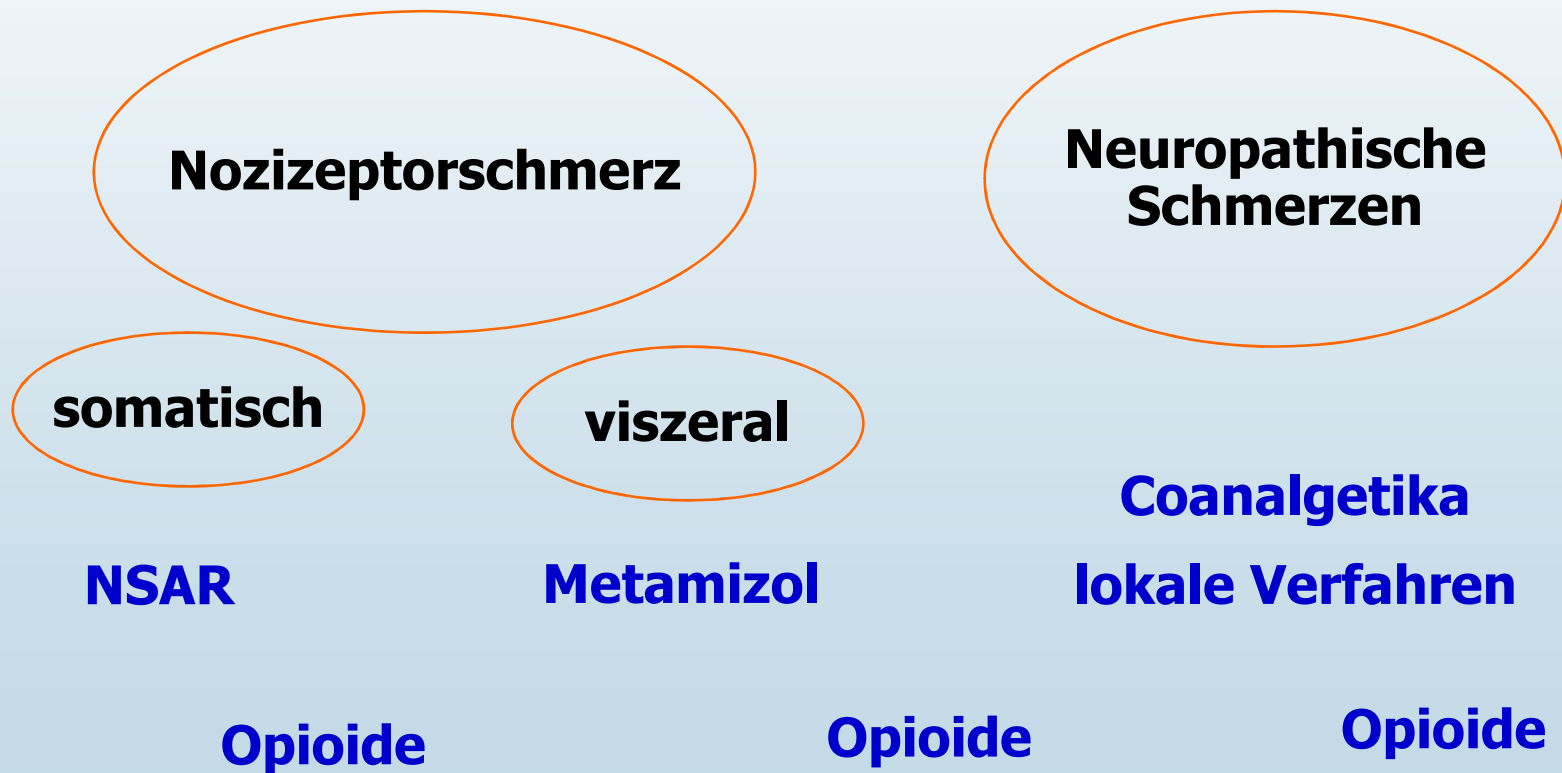
**Metastasen-
schmerz ist ein
„mixed pain“**

Therapie in Abhängigkeit von der Pathogenese

Pathogenetischer Schmerztyp	Beispiel	Analgetika	Koanalgetika	Weitere Verfahren
Somatischer Nozizeptorschmerz	Bindegewebsinfiltration	- NSAIDs - Opioide	- Kortikosteroide	- Strahlentherapie
	Knochenmetastasen	- NSAIDs - Metamizol - Opioide	- Kortikosteroide - Calcitonin oder Bisphosphonate	- Strahlentherapie - Radionuklidtherapie
	Hirndruckerhöhung	- Nicht-Opioide - Analgetika	- Kortikosteroide - Diuretika	- Neurochirurgische Intervention
Viszeraler Nozizeptorschmerz	Pankreaskarzinom	- Opioide - Metamizol	- Butylscopolamin	- Neurolyse (des Plexus coeliacus)
	Lebervergrößerung mit Kapselspannungsschmerz	- NSAIDs - Opioide	- Kortikosteroide	- Epiduralanästhesie mit Lokalanästhetika
Neuropathischer Schmerz	Tumorbedingte Nerveninfiltration	- Opioide - Nicht-Opioide	- Antidepressiva - Antikonvulsiva - Kortikosteroide - (NMDA-Rezeptorantagonisten) - Na ⁺ Kanalblocker	- TENS - Interventionelle Verfahren (Neurolytika, Opioide intrathekal oder Lokalanästhetika)

Tumorschmerztherapie

Auswahl der Medikamente nach pathophysiologischer Schmerzursache und Schmerzstärke



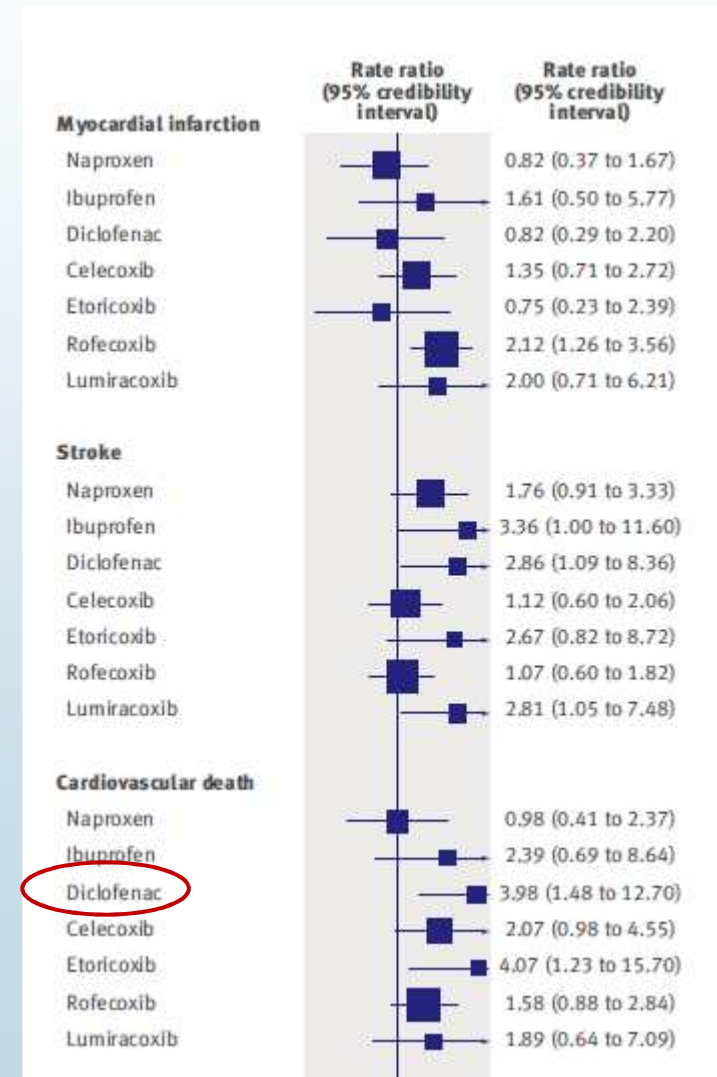
Trelle et al. (BMJ 2011) Network Analysis

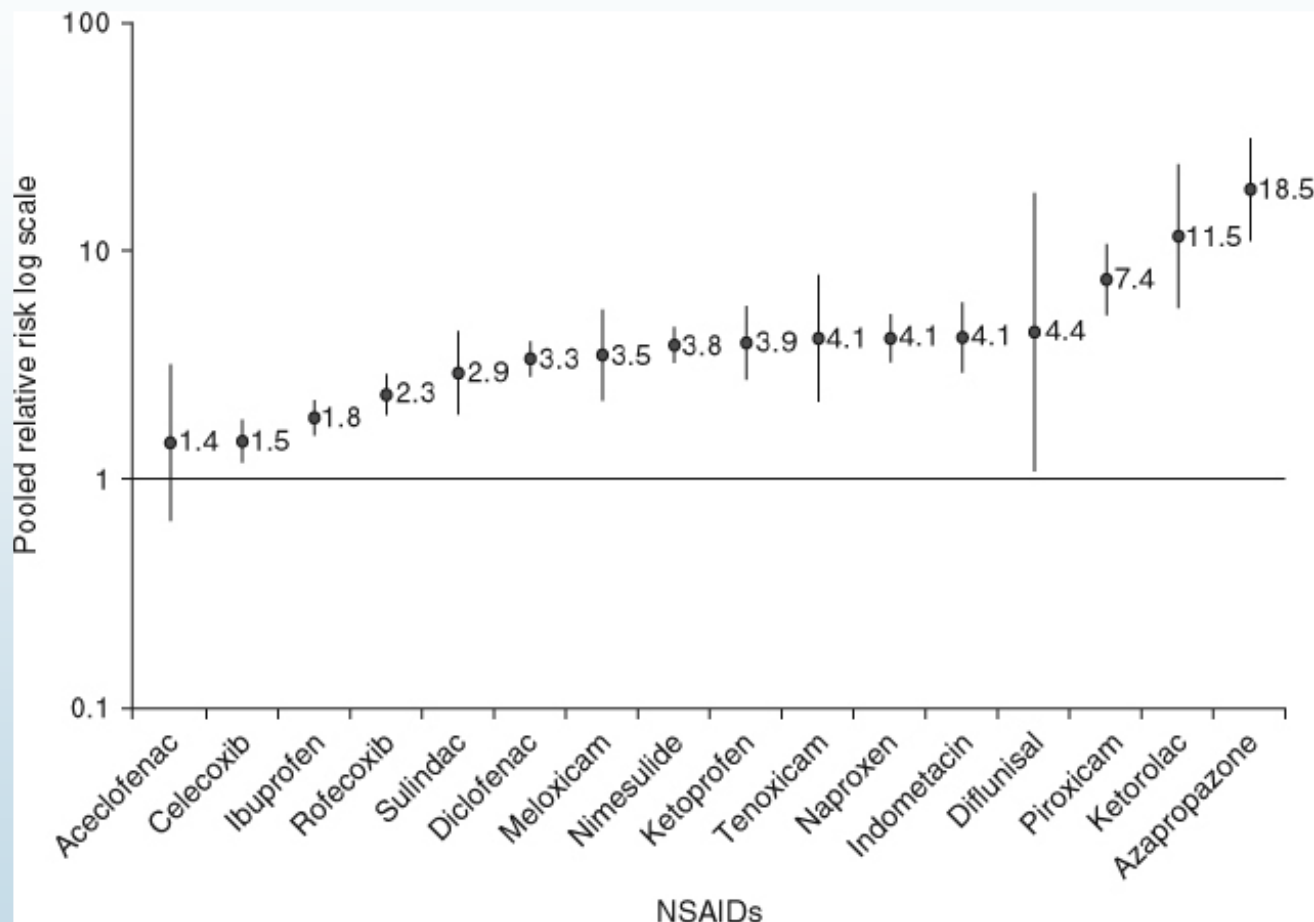
- 31 Studien mit 115.000 Patienten

Höchstes Risiko für

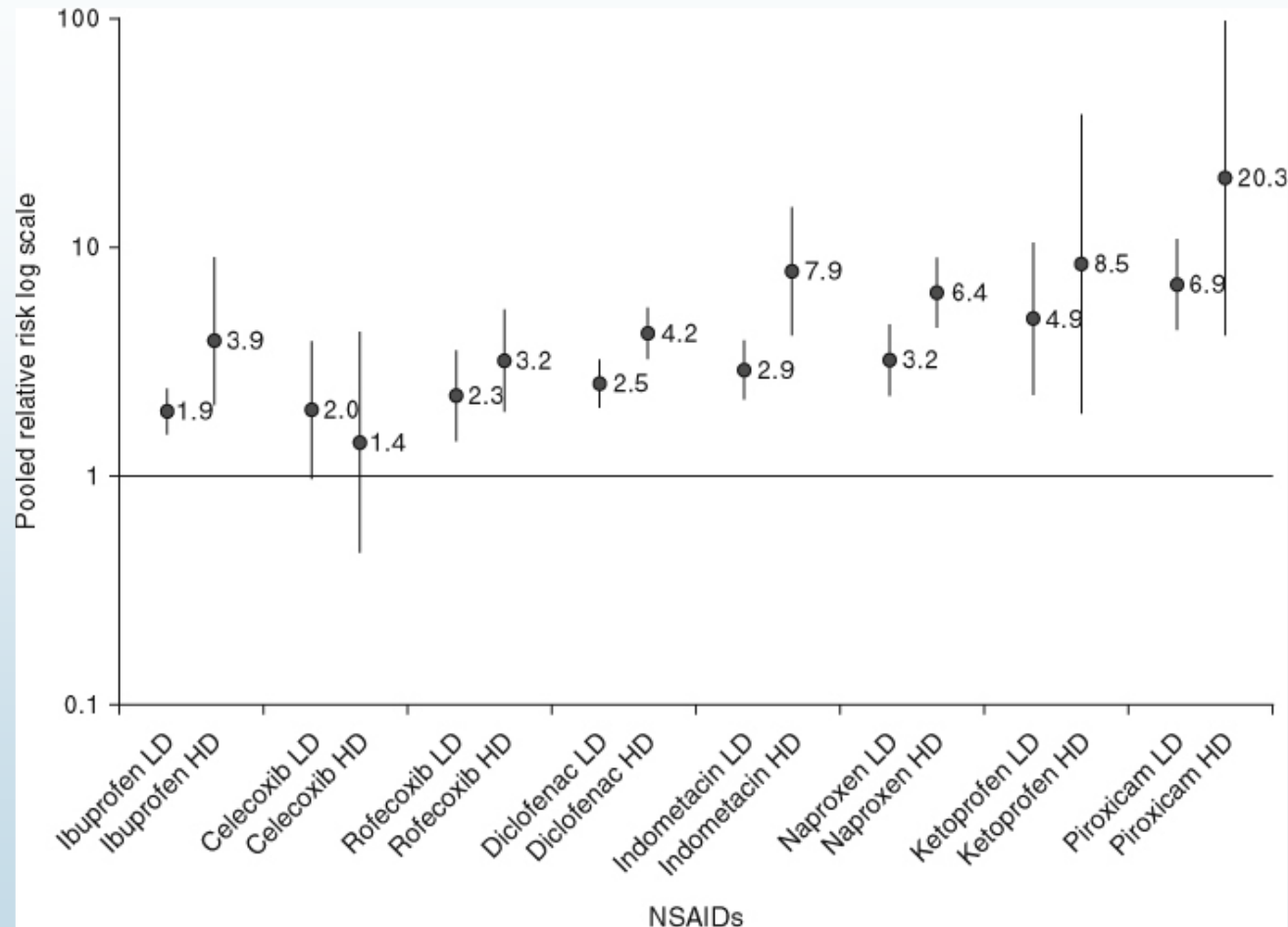
- Myokardinfarkt – Rofecoxib
- Schlaganfall – Ibuprofen
- Kardiovaskulärer Tod – Etericoxib

Direkte und indirekte Meta-Analyse Techniken
zur Analyse der vorhandenen Studien





Pooled relative risks and 95% CIs of upper gastrointestinal complications associated with the use of individual NSAIDs. Vertical bars denote 95% CIs.



Pooled relative risks and 95% CIs of upper gastrointestinal complications associated with the daily dose of individual NSAIDs. See table IV for cut-off values used in each study to define high dose and low-medium dose. Vertical bars denote 95% CIs. HD = high dose; LD = low-medium dose.

Kontraindikation:

Herzinsuffizienz, ischämische Herzerkrankungen, periphere und cerebrale Durchblutungsstörungen.

**PatientInnen mit kardiovaskulären Risikofaktoren
(Hypertension, Hyperlipidämie, Diabetes und Rauchen)
sollten Diclofenac nur nach sorgfältiger Überlegung erhalten.**

Für alle NSAR gilt eine Kontraindikation im 3. Trimenon der Schwangerschaft.

Lancet 382, 769, 2013

PLoS Medicine 8, e1001098, 2011

Rheumatology 51, 1416, 2012 EMA 2013

Nozizeptorschmerz z.B. Knochenmetastasen

Maximaldosierung

Ibuprofen

2400 mg/d

Diclofenac

300(200)mg/d

NSAR – Gastropathie Sekundärprophylaxe

Omeprazol

20/40 mg/d

Misoprostol

400 – 800 µg/d

Esomeprazol

20/40 mg/d

Bei Bedarf: Hel.bakt.pyl.Therapie

Patientinnen und Patienten, bei denen wegen erhöhten gastrointestinalen Risiken PPI-Prophylaxe unter NSAR-Therapie empfohlen ist

- Therapeutisch notwendige hohe NSAR-Dosierung
- Lange Behandlungsdauer
- Alter über 65 Jahre
- Gleichzeitige Gabe von Antikoagulanzen, Thrombozytenaggregationshemmern, niedrig dosiertem ASS, Kortikosteroiden, SSRI
- Helicobacter-pylori-Infektion in der Anamnese
- Ulcus mit oder ohne Komplikation in der Anamnese



Podcast – DFP Audiofortbildung: NSAR und Magenschutz – Stand der aktuellen Empfehlungen, www.pains.at im Bereich Audio / Video

Metamizol

Metamizolnatrium (Novalgin, Novaminsulfon)

Darreichungsformen:

1 Kps.	=	500 mg
20 Trpf.	=	1 ml = 500 mg
1 Supp.	=	500mg/1 g
1 Amp.	=	2 ml = 1 g
1 Amp.	=	5 ml = 2,5 g

Dosierung: 500 – 750 – 1000 mg 4-stündlich

Maximaldosis: 6 g/Tag

Wichtigste Nebenwirkungen: allergische Hautreaktion,
Leukopenie, Agranulozytose, Pyrazolonallergie

Wichtigste Kontraindikationen: akute hepatische Porphyrie,
Glucose-6-phosphatdehydrogenasemangel

Aplastische Anämie - Metamizol

Prospektive Studie zur Erfassung der Inzidenz der Agranulozytose bei oraler Einnahme in Polen.

- 15 Millionen Einwohner
- Beobachtungszeitraum: 12 Monate
- Verbrauch: 112.300.094 Tabletten
- 16 Fälle von Agranulozytosen (alle metamizolunabhängig)
- 27 Fälle aplastischer Anämien (2 x metamizolbedingt)

Schlussfolgerung:

- Inzidenz der aplastischen Anämie = 0,25 pro 1 Million
Personen pro Behandlungstag

Metamizol und andere Schmerzmittel im Profil

Quelle: Andrade et al. 1998, Andrès & Maloisel 2008

	Metamizol	Diclofenac	ASS	Paracetamol	Tramadol
Wirksamkeit					
Analgetisch	+++	++	++	+	+++
Antiphlogistisch	+	+++	++	-	-
Antipyretisch	+++	+(-)	+(-)	++	-
Spasmolytisch	+++	-	-	-	-
Nebenwirkungen					
Agranulozytose	Sehr selten	Sehr selten	Selten	Selten	-
Anaphylaxie	Sehr selten	Selten	-	-	Selten
Gastrointestinale Komplikationen	-	Häufig	Häufig	Risiko bei Nieren-/Leber- insuffizienz	Sehr häufig
Tödlich verlaufende Zwischenfälle pro 100 Millionen Anwender und 1 Woche Anwendung*					
Total	25	592	185	20	k.A.
Davon Agranulozytose	31%	1%	1%	k.A.	k.A.
Davon Gastrointestinale Komplikationen	69%	99%	99%	k.A.	k.A.
Tödlich verlaufende Zwischenfälle pro 100 Millionen Anwender und 1 Woche Anwendung* Ohne Personen mit peptischem Ulkus in Vorgeschichte					
Total	5,4	138	79	3,6	k.A.

* Todesursachen: Agranulozytose, aplastische Anämie, Anaphylaxie, Komplikationen des oberen Gastrointestinaltrakts

Tab. 3 Auswahl von Arzneimitteln, die mit hohem Evidenzgrad eine nichtchemotherapieassoziierte Agranulozytose auslösen können. (Mod. nach [10])

Medikamentengruppe	Arzneimittel
Analgetika/NSAR	Diclofenac, Indometacin, Ibuprofen, Metamizol , Naproxen, Paracetamol, Phenylbutazon, Piroxicam
Antidepressiva	Clomipramin, Doxepin, Fluoxetin, Imipramin, Maprotilin, Mianserin
Antiepileptika	Carbamazepin , Phenytoin, Lamotrigin
Antiinfektiva	Ampicillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Atovaquon, Cefotaxim, Ceftriaxon, Cefuroxim, Cefalexin, Clarithromycin, Gentamicin, Imipenem/Cilastatin, Isoniazid, Minocyclin, Nitrofurantoin, Norfloxacin, Oxacillin, Penicillin G, Piperacillin, Rifampicin, Roxithromycin, Terbinafin, Trimethoprim/Sulfamethoxazol , Vancomycin
Antineoplastische Arzneimittel	Flutamid, Imatinib, Rituximab
Antipsychotika	Chlorpromazin , Clozapin, Levomepromazin, Olanzapin, Perazin, Quetiapin, Thioridazin, Ziprasidon
Antirheumatika	Gold, Infliximab, Penicillamin, Sulfasalazin
Thyreostatika	Carbimazol , Thiamazol, Propylthiouracil
Kardiovaskuläre Arzneimittel	(Acetyl-)Digoxin, Amiodaron, Bezafibrat, Captopril, Doxazosin, Methyldopa, Procainamid, Propranolol, Ramipril, Spirolacton
Gastrointestinale Arzneimittel	Cimetidin, Famotidin, Mesalazin, Metoclopramid, Omeprazol, Pirenzepin, Ranitidin
Thrombozytenaggregationshemmer	Clopidogrel, Dipyridamol, Ticlopidin
Sonstige	Acitretin, Allopurinol, Deferipron, pegyliertes IFN- α 2a, Prednison , Promethazin, Riluzol

Medikamente mit einem hohen Risiko in epidemiologischen Studien sind fett gedruckt [10, 15].

Stamer UM, Gundert-Remy U, Biermann E. et al., Metamizol. Überlegungen zum Monitoring zur frühzeitigen Diagnose einer Agranulozytose. Der Schmerz 2017; 31:5-13

	Symptome
Unspezifische Symptome^a	<p>Fieber, ggf. als einziges Symptom</p> <p>Abgeschlagenheit, (schweres) Krankheitsgefühl</p> <p>Schüttelfrost</p> <p>Halsschmerzen, Angina tonsillaris</p> <p>Stomatitis aphtosa</p> <p>Schmerzhafte Schluckstörung (Odynophagie) [25]</p> <p>Myalgien und Arthralgien</p>
Lokale Infektionen	<p>Typische Symptomtrias:</p> <p>Fieber + Halsschmerzen + entzündliche Schleimhautläsionen</p> <p>ulzerierende Angina tonsillaris</p> <p>ulzeröse Stomatitis, Pharyngitis, Proktitis</p> <p>Infektionen → Nekrosen der Haut und der tiefen Gewebe</p> <p>Lymphadenitis → nekrotisierende Lymphome</p> <p>Pneumonie</p>
Systemische Inflammation	<p>Sepsis</p> <p>septischer Schock</p> <p>septisches Organversagen</p>

^aDifferenentialdiagnose: Grippaler Infekt

Stamer UM, Gundert-Remy U, Biermann E. et al., Metamizol. Überlegungen zum Monitoring zur frühzeitigen Diagnose einer Agranulozytose. *Der Schmerz* 2017; 31:5-13

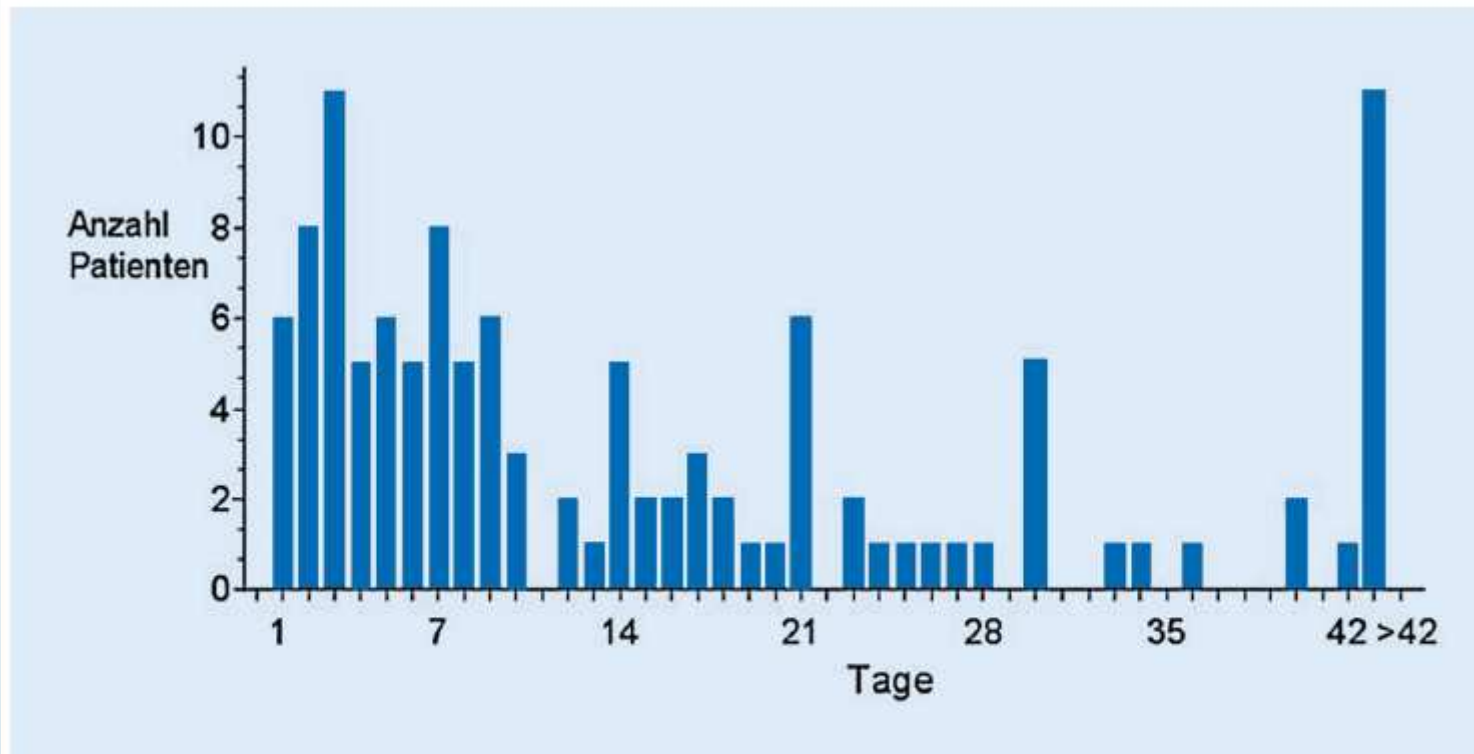


Abb. 2 ▲ Zeitintervall in Tagen vom Beginn der Metamizoltherapie bis zur Diagnose/dem Auftreten einer Agranulozytose. Die Daten basieren auf 117 Fällen, die im Zeitraum 1990–2012 an die AkdÄ gemeldet wurden. (Mod. nach [27])

Eine metamizolinduzierte Agranulozytose ist eine sehr seltene Nebenwirkung, die sich in einem variablen Zeitraum nach Therapiebeginn entwickeln kann: bereits nach erster Gabe bis hin zu Monaten nach Therapiebeginn, in einigen Fällen auch erst kurz nach Absetzen von Metamizol.

Die Empfehlung einer Routinekontrolle des Differenzialblutbilds zu einem bestimmten Zeitpunkt ist daher problematisch, denn in vielen Fällen würde sie zu früh oder zu spät erfolgen.

Im Vordergrund steht, dass beim Auftreten verdächtiger Symptome Metamizol sowie alle weiteren Medikamente, die eine Agranulozytose auslösen können, pausiert werden und umgehend das Differenzialblutbild kontrolliert wird.

Die Symptome einer Agranulozytose können zunächst unspezifisch sein. **Eine typische Symptomtrias sind Fieber, Halsschmerzen und entzündliche Schleimhautläsionen (z. B. ulzerierende Angina tonsillaris, Stomatitis aphthosa). Bei später Diagnose kann es zu schweren septischen Verläufen kommen.**

Patienten und medizinisches Personal sollten über das Risiko und die Symptome einer Agranulozytose aufgeklärt werden.

Ein Fachstandard zum Monitoring einer Metamizoltherapie wäre hilfreich.

9.3. Anwendung verschiedener Opioid-Klassen

9.3.1. WHO-Stufe-II-Opioide

9.4.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Patienten mit leichten bis mittleren Tumorschmerzen, oder Patienten, deren Schmerzen nicht adäquat durch orale ¹ , regelmäßige Verabreichung von Nicht-Opioid-Analgetika kontrolliert werden können, <i>sollten</i> zusätzlich orale ¹ Stufe-II-Opioide oder alternativ niedrig dosierte Stufe-III-Opioide verabreicht werden.
Level of Evidence 1-	Leitlinienadaptation: EAPC/Caraceni et al. 2012 [494] (Tassinari et al. 2011a [562]); Leppert et al. 2010 [563]

Erweiterte S3 Leitlinie Palliativmedizin 2019

Tabelle 12: WHO-Stufe-II-Opioide (schwache Opioide) für mittlere Tumorschmerzen bei opioidnaiven Patienten

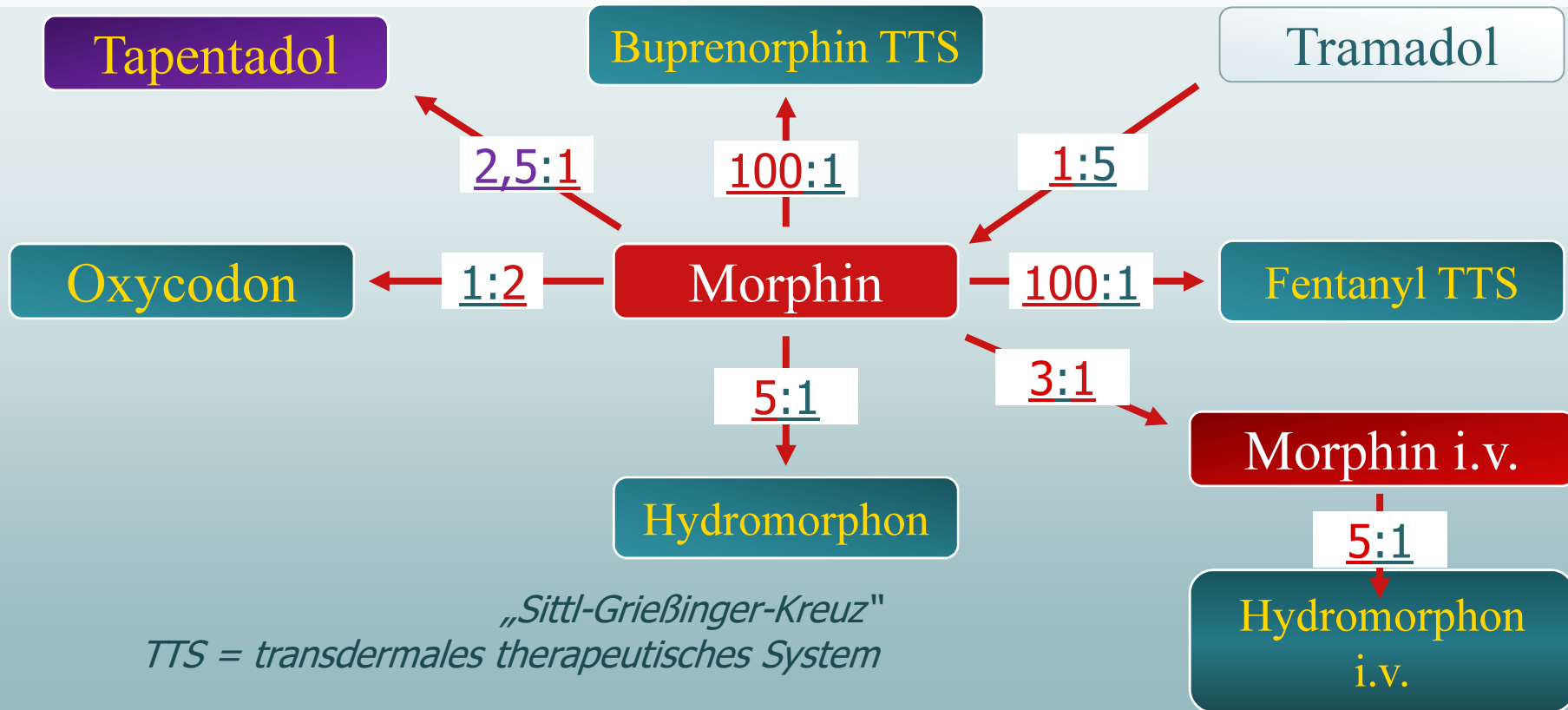
WHO-Stufe-II-Opioide	Charakteristika und Kommentare
Tramadol, Tilidin/Naloxon	Nur Stufe-II-Analgetikum; Verwendung allein oder in Kombination mit Paracetamol oder Metamizol; tägliche Dosis ≥ 400 mg nicht empfohlen
Oxycodon	Nur in niedrigen Dosierungen (z. B. ≤ 20 mg pro Tag) als Stufe-II-Opioid zu bewerten – Anwendung allein oder in Kombination mit Paracetamol oder Metamizol
Morphin	Nur in niedrigen Dosierungen (z. B. ≤ 30 mg pro Tag) als Stufe-II-Opioid zu bewerten
Hydromorphon	Nur in niedrigen Dosierungen (z. B. ≤ 4 mg pro Tag) als Stufe-II-Opioid zu bewerten

9.3.2. WHO-Stufe-III-Opioide der ersten Wahl

9.5.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2019
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit mittleren bis starken Tumorschmerzen <i>sollen</i> Stufe-III-Opioide verwendet werden.	
Level of Evidence 1-	Aktualisierung 2019: Wiffen et al. 2017 [571]	

9.6.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Als Stufe-III-Opioide der ersten Wahl <i>können</i> Morphin, Oxycodon und Hydromorphon verwendet werden.
Level of Evidence 1-	Leitlinienadaptation: EAPC/Caraceni et al. 2012 [494] (Caraceni et al. 2011 [572], King et al. 2011a [573], Pigni et al. 2011 [96]); Mercadante et al. 2010 [574] Aktualisierung 2019: Corli et al. 2016 ([575])

Umrechnung zentral wirksamer Substanzen (oral,transdermal)




- > Dosisreduktion (30-50%) bei Umstellung wegen Nebenwirkungen
- > Hohe Ausgangsdosierung erfordert individuelle Titration

Medikamentöse Schmerztherapie

Opioide bei Leberinsuffizienz

- **orale Bioverfügbarkeit von Morphin erhöht**
- **HWZ von Tramadol verdoppelt**
- **Aktivierung von Prodrugs (Tilidin, Codein) vermindert**
- **Naloxonmetabolisierung erniedrigt**

Opioide bei Niereninsuffizienz

- **Kumulation aktiver Metabolite von Morphin (Morphin-6-Glucuronid) und Tramadol⁽¹⁾**
 - **Verlängerte HWZ von Oxycodon, Tramadol⁽¹⁾**
 - **Fentanyl-Akkumulation bei kontinuierlicher Gabe⁽²⁾**
 - **Halbwertszeit von Buprenorphin unverändert⁽¹⁾**
-  **Buprenorphin, Hydromorphon keine Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion!**

9.3.3. Levomethadon in der Tumorschmerztherapie

9.7.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bei Patienten mit mittleren bis starken Tumorschmerzen <i>kann</i> Levomethadon als Stufe-III-Opioid der ersten oder späteren Wahl verwendet werden.
Level of Evidence 1-	Leitlinienadaptation: EAPC/Caraceni et al. 2012 [494] (Cherny et al. 2011 [581])

9.8.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Levomethadon <i>soll</i> aufgrund seines komplexen pharmakokinetischen Profils mit einer unvorhersehbaren Halbwertszeit nur von erfahrenen Ärzten eingesetzt werden.
Level of Evidence 1-	Leitlinienadaptation: EAPC/Caraceni et al. 2012 [494] (Cherny et al. 2011 [581])

9.4. Opioid-Titration

9.9.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bei Patienten mit Tumorschmerzen <i>können</i> schnell und langsam freisetzen oral ¹ Morphin-, Oxycodon- und Hydromorphon-Präparate zur Dosistitration verwendet werden.
Level of Evidence 1-	Leitlinienadaptation: EAPC/Caraceni et al. 2012 [494] (Klepstadt et al. 2011 [589])

9.10.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit Tumorschmerzen <i>sollten</i> die Titrationszeitpläne für schnell und langsam freisetzen Darreichungsformen durch die orale ¹ Verabreichung von schnell freisetzen Opioiden als Bedarfsmedikation ergänzt werden.
Level of Evidence 1-	Leitlinienadaptation: EAPC/Caraceni et al. 2012 [494] (Klepstadt et al. 2011 [589])

9.5. Applikationsformen

9.5.1. Die Rolle transdermaler Opioid

9.11.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Für einige Patienten mit Tumorschmerzen <i>können</i> transdermales Fentanyl oder transdermales Buprenorphin als Alternative zu oralen ¹ Opioiden das bevorzugte Stufe-III-Opioid sein.
Level of Evidence 1-	Leitlinienadaptation: EAPC/Caraceni et al. 2012 [494] (Tassinari et al. 2011b [595]) Aktualisierung 2019: Corli et al. 2016 [575]

9.12.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bei Patienten mit Tumorschmerzen und Schluckstörungen <i>können</i> transdermale Opi- oide als ein wirksames, nicht-invasives Mittel zur Opioid-Verabreichung eingesetzt werden.
Level of Evidence 1-	Leitlinienadaptation: EAPC/Caraceni et al. 2012 [494] (Tassinari et al. 2011b [595])

9.5.2. Alternative systemische Applikationsformen für Opioid

9.13.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten, denen Opioid nicht auf oralem ¹ oder transdermale Weg verabreicht werden können, <i>soll</i> der subkutane Applikationsweg bei der Verabreichung von Morphin oder Hydromorphon die erste Alternative sein.
Level of Evidence 1+	Leitlinienadaptation: EAPC/Caraceni et al. 2012 [494] (Radbruch et al. 2011 [600])

9.14.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit Tumorschmerz, bei denen die subkutane Verabreichung kontraindiziert ist (z. B. aufgrund peripherer Ödeme, Gerinnungsstörungen, schlechter peripherer Durchblutung und bei Notwendigkeit von hohen Volumina und Dosen), <i>soll</i> die intravenöse Applikation in Betracht gezogen werden.
Level of Evidence 1+	Leitlinienadaptation: EAPC/Caraceni et al. 2012 [494] (Radbruch et al. 2011 [600])

9.15.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit Tumorschmerzen <i>soll</i> die intravenöse Verabreichung für die Opioid-Titration verwendet werden, wenn eine schnelle Schmerzkontrolle erforderlich ist.
Level of Evidence 1+	Leitlinienadaptation: EAPC/Caraceni et al. 2012 [494] (Radbruch et al. 2011 [600])

9.16.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Für Patienten, bei denen keine adäquate Analgesie mit oraler ¹ und transdermaler Applikation erzielt werden kann, <i>kann</i> die kontinuierliche intravenöse oder subkutane Applikation eine Therapiealternative sein, um eine optimale Schmerzkontrolle zu erzielen.
Level of Evidence 3	Leitlinienadaptation: EAPC/Caraceni et al. 2012 [494] (Radbruch et al. 2011 [600])

9.17.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Der subkutane und intravenöse Zugangsweg <i>kann</i> für eine patientenkontrollierte Analgesie genutzt werden.
Level of Evidence 3	Leitlinienadaptation: EAPC/Caraceni et al. 2012 [494] (Radbruch et al. 2011 [600])

9.18.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Wenn von der oralen ¹ zur subkutanen oder intravenösen Morphin-Applikation gewechselt wird, <i>sollte</i> dies entsprechend einer relativen analgetischen Potenz zwischen 3:1 und 2:1 erfolgen.
Level of Evidence 3	Leitlinienadaptation: EAPC/Caraceni et al. 2012 [494] (Radbruch et al. 2011 [600])

9.19.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die rektale Opioid-Applikation <i>sollte</i> nur als Methode der zweiten Wahl eingesetzt werden, da entsprechende Präparate oft nicht zeitnah zur Verfügung stehen und die Akzeptanz dieser Applikationsform von Seite der Patienten oft gering ist.
Level of Evidence 3	Leitlinienadaptation: EAPC/Caraceni et al. 2012 [494] (Radbruch et al. 2011 [600])

9.5.3. Rückenmarksnahe Verabreichung von Opioiden

9.20.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bei Patienten, bei denen die Analgesie nicht ausreichend ist oder die trotz eines optimierten Einsatzes oraler ¹ und parenteraler Opiode und Nicht-Opioid-Analgetika unter unerträglichen Nebenwirkungen leiden, <i>können</i> Opiode in Kombination mit Lokalanästhetika oder Clonidin* rückenmarksnah (peridural oder intrathekal) verabreicht werden. * Off-Label-Use
Level of Evidence 1-	Leitlinienadaptation: EAPC/Caraceni et al. 2012 [494] (Kurita et al. 2011 [617]); Lauretti et al. 2013 [618]

9.6. Opioid-Wechsel

9.21.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bei Patienten, die unter Stufe-III-Opioiden keine ausreichende Analgesie erreichen und unter schweren bzw. unkontrollierbaren Nebenwirkungen leiden, <i>kann</i> auf ein alternatives Opioid gewechselt werden.
Level of Evidence 3	Leitlinienadaptation: EAPC/Caraceni et al. 2012 [494] (Dale et al. 2011 [619], Laugsand et al. 2011 [620]); Moksnes et al. 2011 [621]

9.6.1. Äquianalgetische Opioid-Dosierungen

9.22.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit Tumorschmerzen, die auf ein anderes Opioid umgestellt werden, <i>sollte</i> die Umstellung anhand von Umrechnungsfaktoren erfolgen.
Level of Evidence 1-	Leitlinienadaptation: EAPC/Caraceni et al. 2012 [494] (Mercadante et al. 2011 [625])

9.23.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit Tumorschmerzen, die aufgrund einer unzureichenden Analgesie und/oder übermäßigen Nebenwirkungen auf ein anderes Opioid umgestellt werden, <i>sollte</i> die Anfangsdosierung niedriger sein als die nach publizierten Äquipotenztabellen berechnete. Die Dosis ist anhand des klinischen Ansprechens dann zu titrieren.
Level of Evidence 1-	Leitlinienadaptation: EAPC/Caraceni et al. 2012 [494] (Mercadante et al. 2011 [625])

Tabelle 13: Relatives analgetisches Verhältnis für den Opioid-Wechsel

	Relatives analgetisches Verhältnis	Stärke der Empfehlung zur Anwendung
Orales Morphin zu oralem Oxycodon	1,5:1	stark
Orales Oxycodon zu oralem Hydromorphon	4:1	stark
Orales Morphin zu oralem Hydromorphon	5:1	schwach
Orales Morphin zu Buprenorphin TTS ¹	75:1	schwach
Orales Morphin zu Fentanyl TTS ²	100:1	stark

TTS = Transdermale Therapeutische Systeme. ¹Beispiel: 60 mg orales Morphin zu 35 µg/h TD Buprenorphin (gleich 0,8 mg pro 24 h). ²Beispiel: 60 mg orales Morphin zu 25 µg/h TD Fentanyl (gleich 0,6 mg pro 24 Stunden).

In der Originalfassung sind die Angaben der analgetischen Verhältnisse in den ersten drei Zeilen fälschlicherweise vertauscht worden. Für diese Tabelle wurden diese Angaben korrigiert. Die hier aufgeführten Angaben der analgetischen Verhältnisse sind somit korrekt.

9.7. Prophylaxe und Behandlung von Nebenwirkungen

9.7.1. Behandlung von opioidbedingter Übelkeit und Erbrechen

Siehe auch Kapitel [Übelkeit und Erbrechen \(nicht Tumortherapie-induziert\)](#)

9.24.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit opioidbedingter Übelkeit und Erbrechen <i>sollten</i> Medikamente mit antidopaminergen (z. B. Haloperidol*) bzw. antidopaminergen und weiteren Wirkungsmechanismen (z. B. Metoclopramid) verwendet werden. * Off-Label-Use
Level of Evidence 1-	Leitlinienadaptation: EAPC/Caraceni et al. 2012 [494] (Laugsand et al. 2011 [620])

9.7.2. Behandlung opioidbedingter Obstipation

Siehe dazu auch Abschnitt [Opioidbedingte Obstipation](#) im Kapitel Obstipation

9.25.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Laxantien zur Behandlung oder Vorbeugung von opioidbedingter Obstipation <i>sollen</i> routinemäßig verordnet werden.
Level of Evidence 1+	Leitlinienadaptation: EAPC/Caraceni et al. 2012 [494] (Candy et al. 2011 [629]) Aktualisierung 2019: Candy et al. 2015 [630]

9.26.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 1+	Es gibt keine Evidenz, nach der ein Laxans gegenüber anderen zu bevorzugen ist.
	Leitlinienadaptation: EAPC/Caraceni et al. 2012 [494] (Candy et al. 2011 [629]) Aktualisierung 2019: Candy et al. 2015 [630]

9.27.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bei opioidbedingter, therapieresistenter Obstipation <i>kann</i> eine Kombination aus Laxantien mit unterschiedlichem Wirkmechanismus eingesetzt werden.
Level of Evidence 1+	Leitlinienadaptation: EAPC/Caraceni et al. 2012 [494] (Candy et al. 2011 [629]) Aktualisierung 2019: Candy et al. 2015 [630]

9.28.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2019
Empfehlungsgrad A	Bei einer opioidbedingten Obstipation <i>soll</i> die Gabe von peripher wirksamen Opioidantagonisten (PAMORA), wie z. B. Methylnaltrexon, Naldemedin, Naloxegol, oder die Kombination von Oxycodon mit dem Opioidantagonisten Naloxon* in Betracht gezogen werden, wenn herkömmliche Laxantien nicht ausreichend wirken. * Off-Label-Use	
Level of Evidence 1+	Leitlinienadaptation: EAPC/Caraceni et al. 2012 [494] (Candy et al. 2011 [629]) Aktualisierung 2019: Candy et al. 2018 [631], Esmadi et al. 2019 [632], Hanson et al. 2019 [633], Luthra et al. 2018 [634], Mehta et al. 2016 [635], Nee et al. 2018 [636], Nishie et al. 2019 [637], Siemens et al. 2016 [638], Sridharan et al. 2018 [639]	

9.7.3. Behandlung opioidbedingter ZNS-Symptome

9.29.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bei Patienten mit einer opioidinduzierten Sedierung <i>kann</i> Methylphenidat* verwendet werden, wobei der therapeutische Bereich zwischen erwünschten und unerwünschten Wirkungen von Methylphenidat sehr eng ist. * Off-Label-Use
Level of Evidence 1-	Leitlinienadaptation: EAPC/Caraceni et al. 2012 [494] (Stone et al. 2011 [654])

9.30.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bei Patienten mit opioidbedingten neurotoxischen Nebenwirkungen (Delir, Halluzinationen, Myoklonien und Hyperalgesie) <i>kann</i> eine Dosisreduktion oder ein Wechsel des Opioids durchgeführt werden.
Level of Evidence 1-	Leitlinienadaptation: EAPC/Caraceni et al. 2012 [494] (Stone et al. 2011 [654])

Source of neuropathic pain in patients with cancer

Cancer itself

- Nerve compression/ infiltration¹
- Plexopathy²
- Spinal cord compression²
- Carcinomatous meningitis²
- Paraneoplastic neuropathy²

Cancer therapy

- Surgical interventions²
- Radiation treatment²
- Chemotherapy²

Triggered by cancer

- Post-herpetic neuralgia³

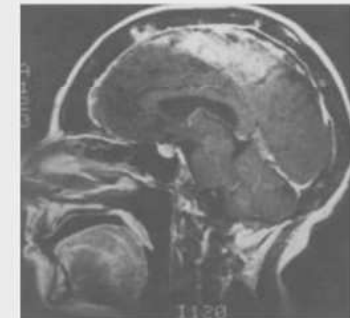


Image provided by speaker

Treatment of CRNP (WHO)

The WHO ladder conference 1986¹

- Cancer-related neuropathic pain was discussed briefly
- Treatment was limited to addition of adjuvants

The WHO 2019 guidelines update²

- No recommendation for or against the use of anti-depressants
- No recommendation for or against the use of anti-convulsants
- ESMO Guidelines: NNT for tricyclic anti-depressants and anti-convulsants = 3–7.7³



WHO GUIDELINES FOR THE PHARMACOLOGICAL AND RADIOTHERAPEUTIC MANAGEMENT OF **CANCER PAIN** IN ADULTS AND ADOLESCENTS



6.4.2. ANTIDEPRESSANTS

No recommendation

WHO makes no recommendation for or against the use of antidepressants to treat cancer-related neuropathic pain.

6.4.3. ANTICONVULSANTS

Recommendation

WHO makes no recommendation for or against the use of anti-epileptic/anticonvulsants for the treatment of cancer-related neuropathic pain.

Figure from WHO Guidelines 2019.²

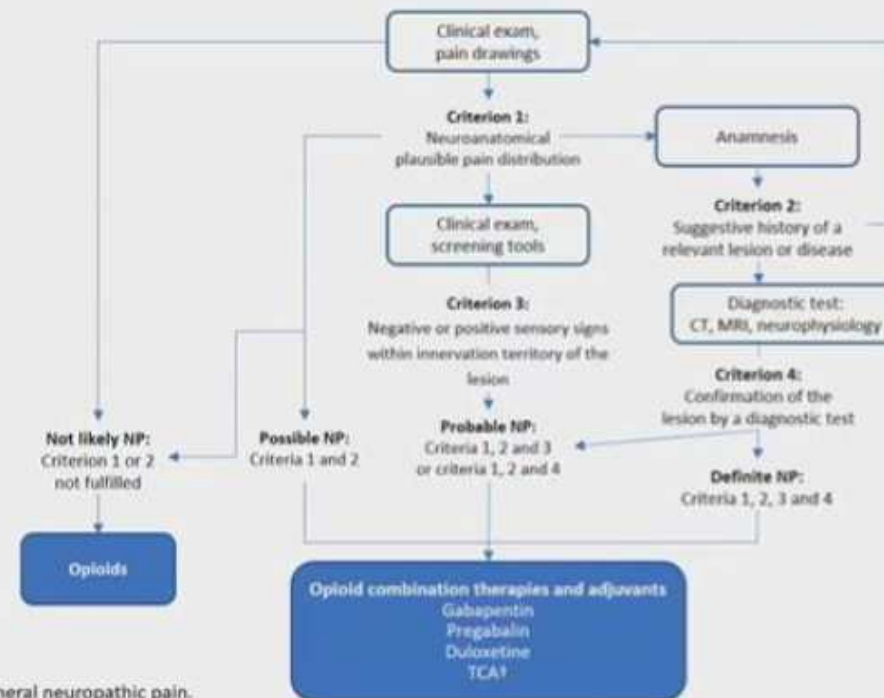
CRNP, cancer-related neuropathic pain; ESMO, European Society of Medical Oncology; NNT, number needed to treat; WHO, World Health Organization.

1. World Health Organization. WHO's Pain Ladder. 1986; 2. World Health Organization. WHO Guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. 2019; 3. Fallon M, et al. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv166–91.

ESMO Clinical Practice Guidelines 2018

- Cancer-related NP can be treated using opioid combination therapies and carefully dosed adjuvants, when opioids alone provide insufficient pain relief
- Patients with NP should be given either a TCA or an anti-convulsant and be monitored for side effects
- Gabapentin, pregabalin, duloxetine* and TCA (doses 75 mg/day) are strongly recommended as single agents for NP first-line treatment
- Interventional treatments of NP are based on weak or inconclusive evidence and should be restricted to patients with NP syndromes other than those related to cancer

Assessment and treatment of cancer-related neuropathic pain



*unlicensed use, duloxetine is indicated for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain.

†Doses ≤75 mg/day.

CT, computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging; NP, neuropathic pain; TCA, tricyclic anti-depressant.

Fallon M, et al. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv166–91.

Figure adapted from Fallon, et al. 2018

What are the treatment options for CRNP?

- **Oral treatments** as proposed in guidelines may:¹
 - Not be preferred for elderly, comorbid and co-medicated patients at higher risk of adverse events such as dizziness, somnolence, cognitive impairment
 - Be insufficiently effective with high NNT
- **Topical treatments** may offer a good alternative based on comparative evidence from pDPN² and other PNP conditions³

Network meta-analysis probability and ranking results for efficacy outcomes in patients with pDPN (fixed-effect model) from 25 studies²

Drug	Probability (95% credibility intervals), %*	Probability best, %	Probability worst, %	Rank [†]
≥30% pain reduction				
Placebo	42.6 (39.3–45.8)	0	92.2	5
Capsaicin 8% patch	61.4 (47.3–74.6)	41.9	0.5	2
Pregabalin	48.3 (43.3–53.3)	0	2.9	4
Gabapentin	51.1 (41.7–60.4)	0.7	4.4	3
Duloxetine	63.2 (59.3–67.0)	57.5	0	1

Table adapted from Van Nooten, et al. 2017.²

*Estimated by applying odds ratio against placebo to the weighted average placebo probability of the network.

[†]Ranks are based on the probability of being the best, i.e. demonstrating higher proportion of patients reporting the outcome of interest.

CRNP, cancer-related neuropathic pain; NNT, number needed to treat; pDPN, painful diabetic peripheral neuropathy;

PNP, peripheral neuropathic pain.

1. Fallon M, et al. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv166–91; 2. Van Nooten F, et al. *Clin Ther.* 2017;39:787–803; 3. Haanpää M, et al. *Eur J Pain.* 2016;20:316–28.

Capsaicin 8% patch vs pregabalin in patients with PNP

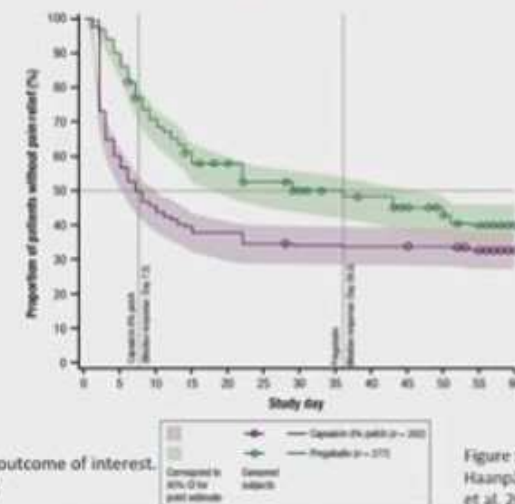


Figure from
Haanpää
et al. 2016.³

Topical capsaicin and CRNP (2/2)

Capsaicin 179 mg cutaneous patch use in patients with CIPN

Study	N	Side effects	Results
Filipczak-Bryniarska et al.	18	None observed	84–97% reduction in pain vs baseline, after 12 weeks (p=0.04)
Anand et al.	16	NS	Significant reduction vs baseline in: <ul style="list-style-type: none"> • spontaneous pain (mean NPRS = -1.27; p=0.02) • touch-evoked pain (-1.823; p=0.03) • cold-evoked pain (-1.456; p=0.03)
Ramnarine et al.	19	NS	37% (7/19) and 50% (7/14) of patients reported a ≥30% decrease in pain scores vs baseline at 4 and 12 weeks, respectively. At 12 weeks, all patients exhibited a reduction in worst pain score (-1.3; p=0.04)
Marec et al.	28	NS	At 6 months, pain scores were reduced by <30% in five patients (18%), 30–50% in two patients (7%), 50–70% in 10 patients (36%), 70–90% in 10 patients (36%) and >90% in one patient (3%)
Bhaskar et al.	14*	NS	At week 4–8, pain scores were reduced with >90% in 12 patients (52%)

Table adapted from Cabezón-Gutiérrez L, et al. 2020

*N=23 patients but only 14 patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy.

CIPN, chemotherapy-induced peripheral neuropathy; CRNP, cancer-related neuropathic pain; mg, milligram; NS, not specified; NPRS, Numerical Pain Rating Score. Cabezón-Gutiérrez L, et al. *J Pain Symptom Manage.* 2020;60:1047–54.

Tabelle 1: Zusammenstellung der Hilfsmittel für Screening, Diagnose und Therapie neuropathischer Schmerzen in der hausärztlichen Praxis. Alle Elemente können unter <https://www.cme-point.de/fortbildungen-3/schmerztherapie/neuropathische-schmerzen> im PDF-Format abgerufen werden.

DIAGNOSE-/THERAPIEHILFE	WAS?	WER?	WO ZU FINDEN?
DIAGNOSE (KAPITEL 5)			
Schritt 1	GPS – General Pain Screener <ul style="list-style-type: none"> • 5 Basisfragen • Wird vom Patienten im Wartezimmer ausgefüllt 	Schmerzscreening <ul style="list-style-type: none"> • Basisdaten zum Schmerz 	Patient und Medizinische Fachkraft Siehe Abbildung 1
Schritt 2	painDETECT®-Fragebogen <ul style="list-style-type: none"> • Fragen zu Hinweisen auf neuropathische Schmerzen • Wird vom Patienten im Wartezimmer ausgefüllt 	Suchtest für neuropathische Schmerzkomponente	Patient und Medizinische Fachkraft www.pain-detect.de
Schritt 3	Diagnose-Algorithmus <ul style="list-style-type: none"> • Diagnose: Neuropathischer Schmerz • Abklärung der Schmerzausbreitung • Wird vom Arzt ausgefüllt 	Schmerzursache und -ausbreitung <ul style="list-style-type: none"> • Peripherer oder zentraler neuropathischer Schmerz? • Schmerz <i>lokalisiert</i> oder <i>diffus</i>? 	Arzt Siehe Abbildung 2
THERAPIE (KAPITEL 7)			
Schritt 4	Therapie-Algorithmus <ul style="list-style-type: none"> • Empfehlungen zum therapeutischen Vorgehen • Orientiert sich an Schmerzausbreitung, Komorbiditäten, Medikation und Kontraindikationen 	Einleitung der Behandlung <ul style="list-style-type: none"> • Bei <i>lokalisiertem</i> neuropathischem Schmerz: bevorzugt topische Therapie • Bei <i>diffusem</i> neuropathischem Schmerz: bevorzugt systemische Therapie 	Arzt Siehe Abbildung 3

GPS - GENERAL PAIN SCREENER

1. Seit wann leiden Sie unter Schmerzen?

Bis zu 1 Woche
 Bis zu 3 Monaten
 Bis zu 2 Jahren
 länger als 2 Jahre

2. Gab es einen für Sie erkennbaren Auslöser?

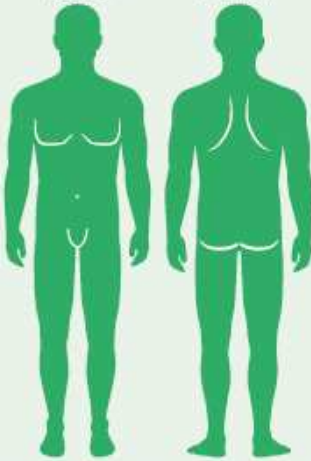
Ja
 Nein

Wenn ja, welchen?

3. Was haben Sie bisher gegen die Schmerzen unternommen?

4. Wo haben Sie Schmerzen?

Vorne Hinten



(Bitte zeichnen Sie alle Schmerzorte ein)

5. Sind zusätzlich andere Beschwerden aufgetreten?

Ja
 Nein

Wenn ja, welche?

Abbildung 1: GPS - General Pain Screener; modifiziert nach [Gillhausen et al. 2018].

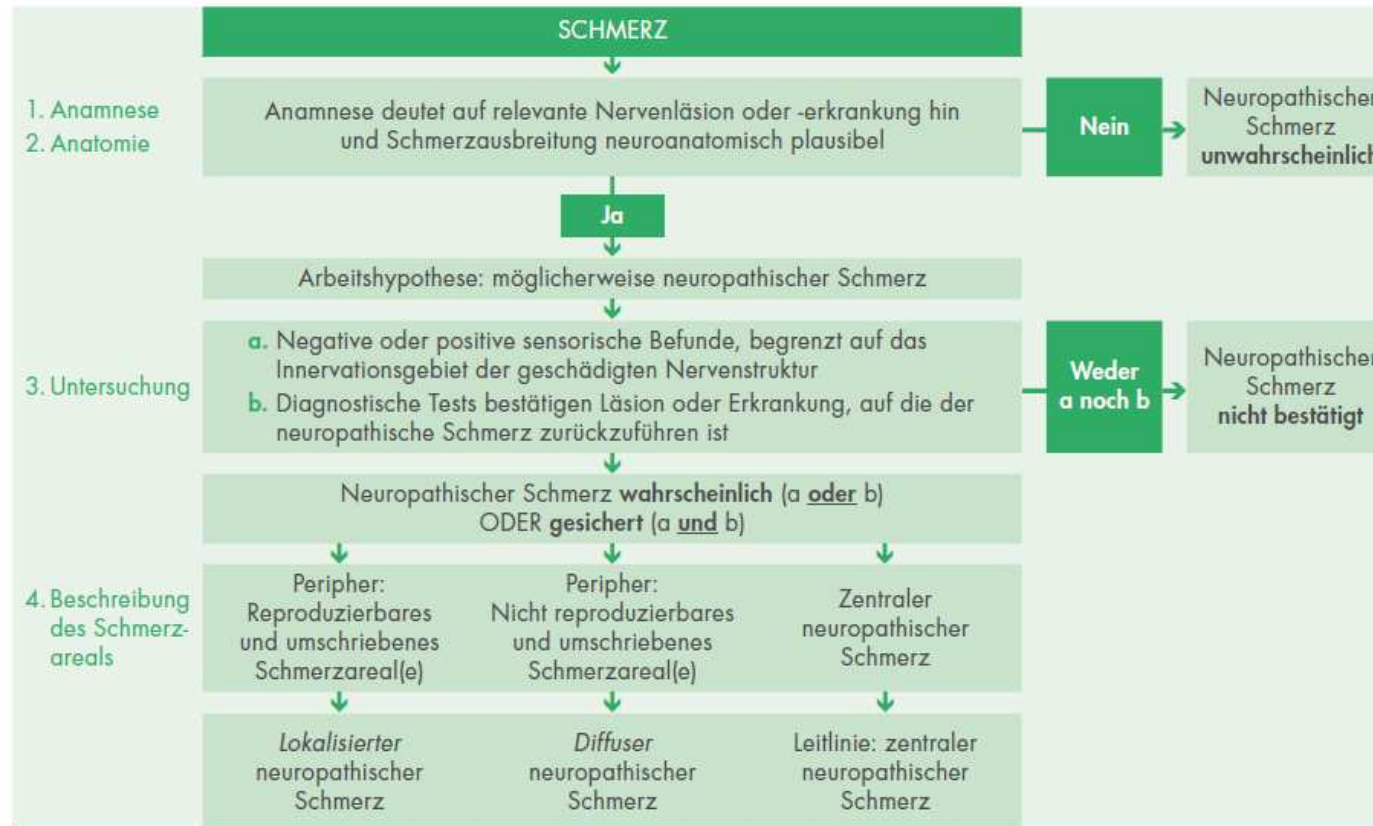


Abbildung 2: Diagnose-Algorithmus für neuropathischen Schmerz. Liegen bei einem Schmerzpatienten anamnestisch Hinweise auf eine relevante Läsion oder eine zugrunde liegende Erkrankung des somatosensorischen Systems vor und zeigt die Schmerzausbreitung eine plausible neuroanatomische Verteilung, ist eine neuropathische Schmerzkomponente möglich (Arbeitshypothese). Findet sich anhand der klinischen Untersuchung zum Nachweis positiver und negativer sensorischer Symptome (*Bedside-Tests*) und/oder spezieller diagnostischer Verfahren ein weiterer Anhaltspunkt für das Vorliegen einer neuropathischen Schmerzkomponente, ist der neuropathische Schmerz wahrscheinlich oder gesichert. In Hinblick auf die Therapieentscheidung erfolgt anhand der Beschreibung des schmerzhaften Areal(s) eine Einordnung in *lokalisierte* oder *diffuse* neuropathische Schmerzen; modifiziert nach [Mick et al. 2012, Treede et al. 2008].

Tabelle 2: Definition und Untersuchung negativer und positiver sensorischer Symptome bei neuropathischen Schmerzen; modifiziert nach [Baron et al. 2012].

SYMPTOM	DEFINITION/UNTERSUCHUNG (BEDSIDE-TESTS)
NEGATIVSYMPTOME	
Hypästhesie	Reduzierte Empfindung nicht schmerzhafter Reize (z. B. Pinsel oder Watteträger)
Hypalgesie	Reduzierte Empfindung schmerzhafter Reize (z. B. <i>Pinprick</i> , Zahnstocher)
Pallhypästhesie	Reduzierte Empfindung eines Vibrationsreizes (z. B. Stimmgabel auf Knochen)
Thermhypästhesie	Reduzierte Empfindung eines Wärme- oder Kältereizes (z. B. warmer oder kalter Gegenstand)
POSITIVSYMPTOME (SPONTAN ODER EVOZIERT)	
Parästhesie	Nicht schmerzhafte, unangenehme Missempfindung (z. B. Ameisenlaufen, Stromgefühl)
Dysästhesie	Schmerzhafte Missempfindung
Spontanschmerz	Nicht durch einen Stimulus erzeugt, meist brennend oder elektrisierend
Allodynie	Schmerz auf einen üblicherweise nie schmerzhaften Reiz (z. B. Pinsel oder Watteträger)
Hyperalgesie	Überschießende Reaktion auf leichten Schmerzreiz (z. B. <i>Pinprick</i> oder scharfer Zahnstocher, Kälte- oder Wärmereiz)

Pinprick – Nadelstich

Tabelle 3: Medikamente und Dosierungen bei neuropathischen Schmerzen. Die Tabelle bildet nur eine Auswahl an Substanzen ab. Für eine vollständige Auflistung der Nebenwirkungen und Kontraindikationen, s. [Rote Liste 2018]. Bitte den jeweiligen Zulassungsstatus der Medikamente beachten.

ARZNEISTOFF	STARTDOSIS	AUFDOSIERUNG ZIELDOSIS (ZD) Maximaldosis pro Tag (d) (Max)	BESONDERHEITEN UND WICHTIGE NEBENWIRKUNGEN	ZULASSUNG FÜR DIE SCHMERZTHERAPIE		
				DE	CH	AT
ANTIKONVULSIVA						
Gabapentin (Kalziumkanal, $\alpha 2\delta$)	3 x 100 mg (Beginn mit abendlicher Dosis)	Täglich um 300 mg steigern bis 1.200 mg/d, dann falls erforderlich wöchentlich um 600 mg steigern ZD: 1.200–3.600 mg/d, 3–4 Dosen Max: 3.600 mg/d	Müdigkeit, Schwindel, Gangunsicherheit, periphere Ödeme, kaum Interaktionen, Dosis an Nierenfunktion anpassen, verzögerter Wirkbeginn	✓ ¹	✓ ²	✓ ¹
Pregabalin (Kalziumkanal, $\alpha 2\delta$)	2 x 50–75 mg (Beginn mit abendlicher Dosis)	Nach 3–7 Tagen Steigerung um 50–75 mg auf 150 mg/d, dann falls erforderlich wöchentlich um 150 mg steigern ZD: 150–600 mg/d, 2 Dosen Max: 600 mg/d	Müdigkeit, Schwindel, Gangunsicherheit, periphere Ödeme, Gewichtszunahme, wirkt anxiolytisch, kaum Interaktionen, lineare Plasmakonzentration, Dosis an Nierenfunktion anpassen, verzögerter Wirkbeginn	✓ ²	✓ ²	✓ ²
Carbamazepin retard (Natriumkanal)	100–200 mg (abends)	200 mg alle 3–7 Tage ZD: 400–800 mg/d, 2 Dosen Max: 1.400 mg/d	Goldstandardsubstanz bei Trigeminusneuralgie, kognitive Beeinträchtigung, Blutbildveränderungen, Leberschäden, Hyponatriämie, Hautausschlag, Medikamenteninteraktionen wegen Enzyminduktion, langsame Aufdosierung notwendig	✓ ^{3,4}	✓ ³	✓ ³
Oxcarbazepin	300 mg (abends)	300 mg alle 3–7 Tage ZD: 900–1.200 mg/d, 2 Dosen Max: 2.400 mg/d	Etwas weniger NW und Interaktionen als Carbamazepin, aber häufiger Hyponatriämien, Dosisäquivalenz Carbamazepin : Oxcarbazepin ~ 1 : 1,5	-	-	-
ANTIDEPRESSIVA						
Amitriptylin (TCA; 5HT, NA)	10–25 mg (abends)	10–25 mg alle 7 Tage ZD: 50–75 mg/d als Einmalgabe unretardiert abends, bei begleitender Depression 75–150 mg Max: 150 mg/d	Müdigkeit, Schwindel, Sedierung (Sturzgefahr!), Miktions- und Akkommodationsstörungen, Hypotonie, Gewichtszunahme, CYP-Interaktionen, langsame Aufdosierung notwendig, Alter und Gewicht des Patienten müssen bei der Dosierung berücksichtigt werden, kardiale Nebenwirkungen (EKG-Kontrollen!), Cave: bekannte Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, Glaukom, Prostatahyperplasie	✓ ²	✓ ³	✓ ²
Clomipramin (TCA; NA)	10–25 mg (morgens)	10–25 mg alle 2–3 Tage ZD: 50–75 mg/d als Einmalgabe retardiert morgens Max: 250 mg/d	Antriebssteigernd, sonst wie Amitriptylin	✓ ³	✓ ³	-
Duloxetin (sSNRI)	30 mg (morgens)	30 mg alle 4–7 Tage ZD: 60 mg/d morgens (evtl. bis 120 mg) Max: 120 mg/d	Übelkeit, Erbrechen, Mundtrockenheit, Blutdruckanstieg, CYP-Interaktionen, Dosisanpassung bei Rauchern (Wirkungsverlust), keine Kombination mit Tramadol, Triptanen oder Johanniskrautpräparaten, Einnahme mit dem Essen reduziert Übelkeit	✓ ⁴	✓ ⁴	✓ ⁴
Venlafaxin (sSNRI)	37,5 mg (morgens)	75 mg wöchentlich ZD: 150–300 mg/d, 1–2 Dosen Max: 300 mg/d	Antriebssteigernd, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Nervosität, Mundtrockenheit, vermehrtes Schwitzen, Bluthochdruck, Gewichtsabnahme	-	-	-
Mirtazapin (NaSSA)	7,5 mg (zur Nacht)	7,5 mg alle 4–7 Tage ZD: 30–45 mg/d zur Nacht Max: 45 mg/d	Schlafanstoßend, Müdigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Sedierung/Benommenheit, Gewichtszunahme, Alpträume, Harnverhalt, Glaukom, Mundtrockenheit	-	-	-

OPIOIDE						
Tramadol retard	2(-3) x 50-100 mg	50-100 mg alle 3-4 Tage ZD: 100-200 mg/d, 2(-3) Dosen Max: 600 mg/d	Übelkeit, Hypotonie, Dosisreduktion bei eingeschränkter Nierenfunktion, Cave: keine Kombination mit serotonergen Substanzen oder Duloxetin	✓ ⁶	✓ ⁶	✓ ⁶
Oxycodon retard	2(-3) x 5-10 mg	Individuell	Übliche Opioid-NW, Dosisreduktion bei Leber- oder Niereninsuffizienz	✓ ⁶	✓ ⁶	✓ ⁶
Buprenorphin TTS (Schmerzpflaster)	5-10 µg/Stunde	Individuell	Übliche Opioid-NW, keine Dosisreduktion bei eingeschränkter Nierenfunktion, Cave: es gibt Pflaster mit Wirkdauer 3 oder 7 Tage	✓ ⁶	✓ ⁶	✓ ⁶
MOR/NRI						
Tapentadol retard	2(-3) x 50 mg	100 mg alle 3-4 Tage ZD: 100-200 mg/d, 2(-3) Dosen Max: 500 mg/d	Übliche Opioid-NW bei geringerer Obstipation und Absetzproblematik	✓ ^{3,6}	✓ ^{3,6}	✓ ^{3,6}
TOPISCHE THERAPIEN						
Lidocain-Pflaster (Natriumkanal)	5% (700 mg); 10 x 14 cm; 1 x täglich, bis zu 12 Stunden Pause	1-3 Pflaster täglich	Erythem und Unverträglichkeitsreaktionen am Applikationsareal, kaum systemische Nebenwirkungen oder Medikamentenwechselwirkungen	✓ ⁷	✓ ⁷	✓ ⁷
Capsaicin-Pflaster (TRPV1-Rezeptor)	8% (179 mg); 14 x 20 cm; 1 x 30 min bzw. 60 min; mind. 90 Tage Pause	1-4 Pflaster pro Anwendung alle 3 Monate oder später	Erythem, Rötung, Brennschmerz und Unverträglichkeitsreaktionen am Applikationsareal, temporäre Schmerzzunahme ggf. mit Blutdruckanstieg, keine systemischen Nebenwirkungen oder Medikamentenwechselwirkungen	✓ ¹	✓ ¹	✓ ¹

AT = Österreich; CH = Schweiz; CYP = Cytochrom P450; DE = Deutschland; MOR/NRI = µ-Opioid-Rezeptoragonisten/Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; NA = noradrenerg; NaSSA = noradrenerg und spezifisch serotonerg wirkende Antidepressiva; NW = Nebenwirkungen; sSNRI = selektive Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; TCA = trizyklische Antidepressiva; TRPV1 = Transient Receptor Potential Vanilloid 1; TTC = transdermales therapeutisches System; 5-HT = serotonerg. ¹periphere neuropathische Schmerzen; ²neuropathische Schmerzen; ³Trigeminusneuralgie; ⁴diabetische Polyneuropathie; ⁵langfristige/chronische Schmerzen; ⁶mäßig starke/starke Schmerzen ⁷Post-zoster-Neuralgie (PZN).

KRITERIEN	LOKALISierter SCHMERZ		DIFFUSER SCHMERZ			
THERAPIE	Topische Therapie erwägen*		Systemische Therapie erwägen*			
	Capsaicin 179 mg (8%) Pflaster Einmalige Anwendung alle 3 Monate	Lidocain 700 mg (5%) Pflaster Anwendung bis zu 1 x täglich, 12 Stunden	Antikonvulsiva (z. B. Pregabalin, Gabapentin) Antidepressiva (z. B. Duloxetin, Amitriptylin) Retardierte Opiode (z. B. Tramadol, Buprenorphin) MOR/NRI (Tapentadol)			
ÜBERPRÜ- FUNG DER RESULTATE	Keine Therapieeinstellung nötig Therapiekontrolle** zeitnah		Therapieeinstellung† Therapiekontrolle** zeitnah			
	Zufriedenstellende Schmerzlinderung und gute Verträglichkeit	Nicht zufrieden- stellende Schmerz- linderung und gute Verträglichkeit	Keine Schmerz- linderung und/oder schlechte Verträglichkeit	Zufriedenstellende Schmerzlinderung und gute Verträglichkeit	Nicht zufrieden- stellende Schmerz- linderung und gute Verträglichkeit	Keine Schmerz- linderung und/oder schlechte Verträglichkeit
	Jeweilige Therapie fortsetzen††			Therapiefortsetzung††	Dosissteigerung und/ oder Kombinations- therapie††	Therapiewechsel und/ oder Kombinations- therapie††
ANGEPASSTE THERAPIE	Capsaicin wieder- holen ***	Lidocain fortsetzen (bis zu 1 x tägl., 12 Stun- den)	Capsaicin 2. Versuch gerech- fertigt*** ggf. Add-on syste- mische Therapie	Lidocain Therapie- wechsel: Capsaicin oder syste- mische Therapie	Therapiewechsel: Capsaicin <-> Lidocain oder systemische Therapie††	

Abbildung 3: Therapie-Algorithmus für neuropathische Schmerzen. *) Aktuelle Zulassungsindikationen sind zu berücksichtigen; **) Schmerzreduktion, Verträglichkeit, Verbesserung von Schlaf, Funktionalität, Lebensqualität und/oder Compliance; ***) Frühestens nach drei Monaten; †) Intensives Therapiemonitoring über die Einstellungsphase von bis zu vier Wochen; ††) Die Therapie sollte in regelmäßigen Abständen bewertet werden. Außerdem bei systemischer Therapie: kritische Reflexion der Therapie nach drei bis sechs Monaten. Die Abbildung bildet nicht exakt die einzelnen Leitlinienstufen ab. Diese sind dem Text zu entnehmen.

1. Tumor-Heilungsrate ↑
5 Jahre Überlebenszeit ↑↑
2. WHO Stufenschema
pathomechanismenorientierte Schmerztherapie
3. Durchbruchschmerz ROO's
4. Cannabinoide

**Time with cancer pain
(weeks)**

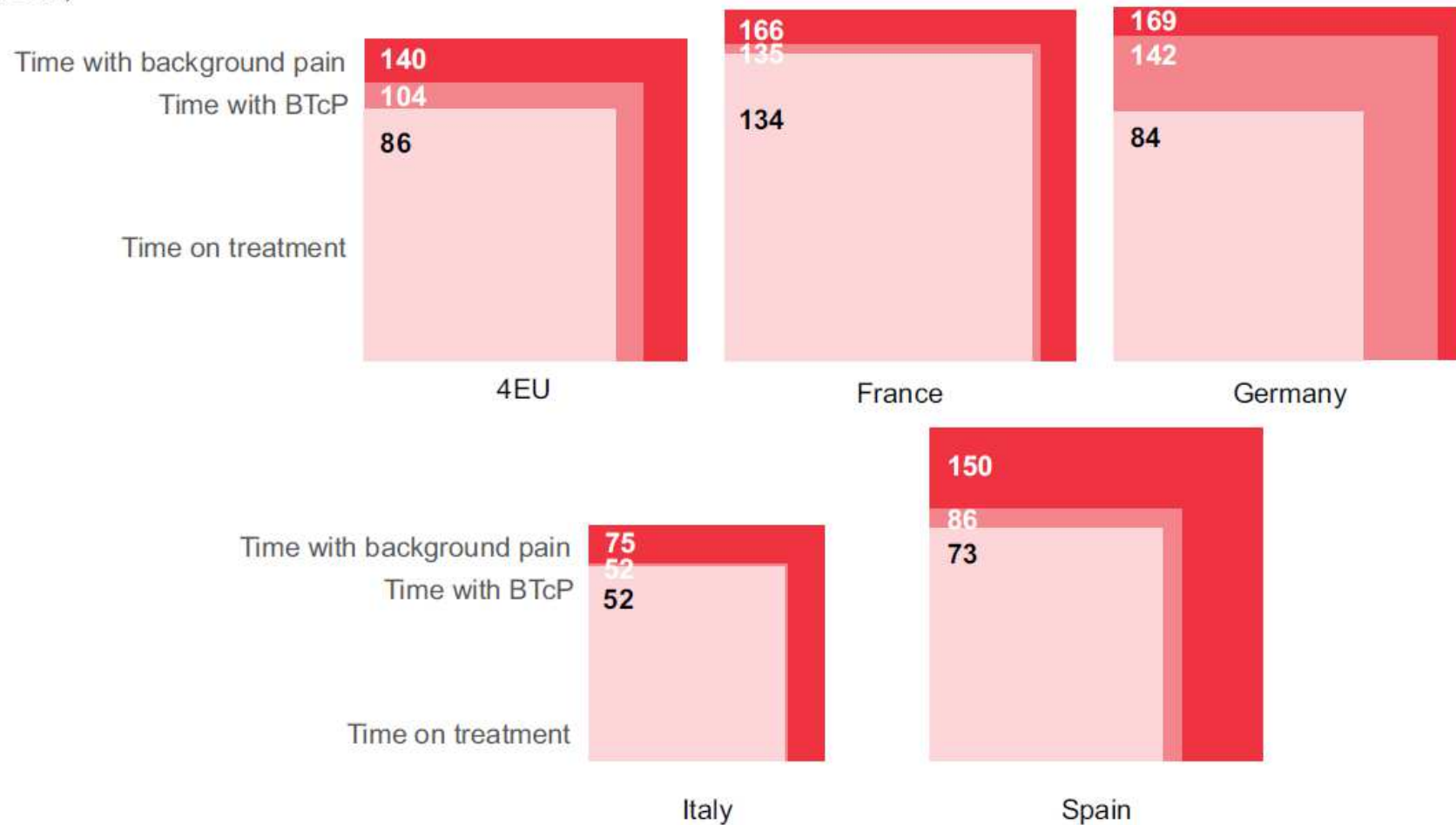


Figure 1 Time with cancer pain (weeks) and length of time on breakthrough cancer pain (BTcP) therapy (weeks). Patients were asked for how long they had been suffering with BTcP and for how long they had been receiving treatment for it. The figure reveals that in two countries, there was a significant lag time between diagnosis and treatment.

O'Hagan P. et al.; Breakthrough cancer pain: The importance of the right treatment at the right time; European Journal of Pain; 2018.

Current treatment for BTcP – Total in-/out- patients

% based on total number of BTcP patients – weighted data

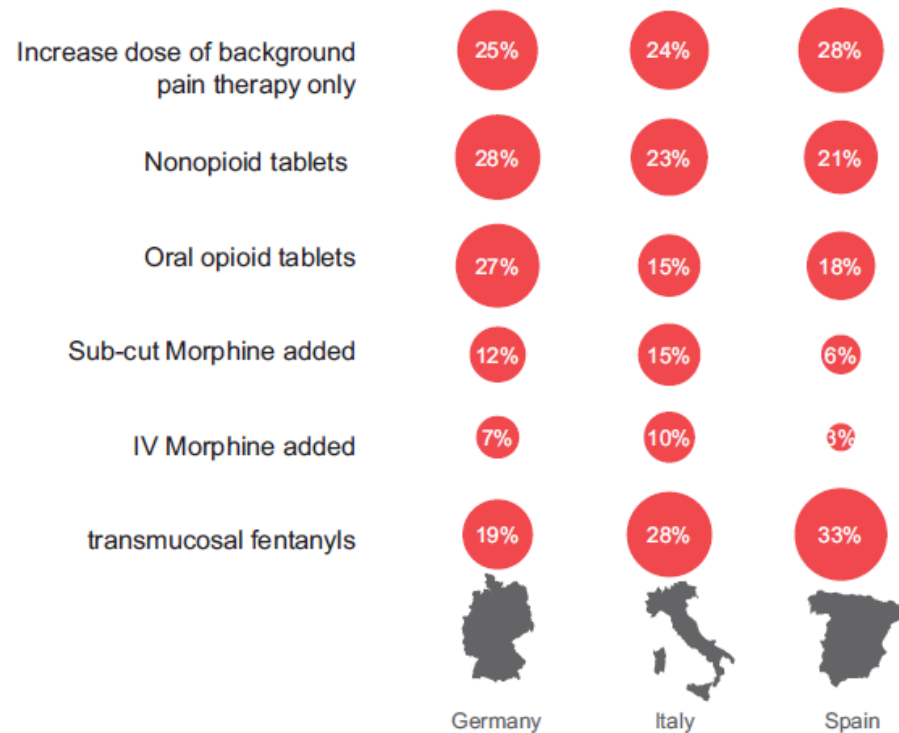


Figure 2 Current treatments for breakthrough cancer pain (BTcP) (% based on total BTcP patients –weighted data). The figure reveals the answer to the question of what percentage of their (all physicians) patients with BTcP were being treated with each of the six treatments listed with ‘increased dose of background therapy only’ being overall the most popular.

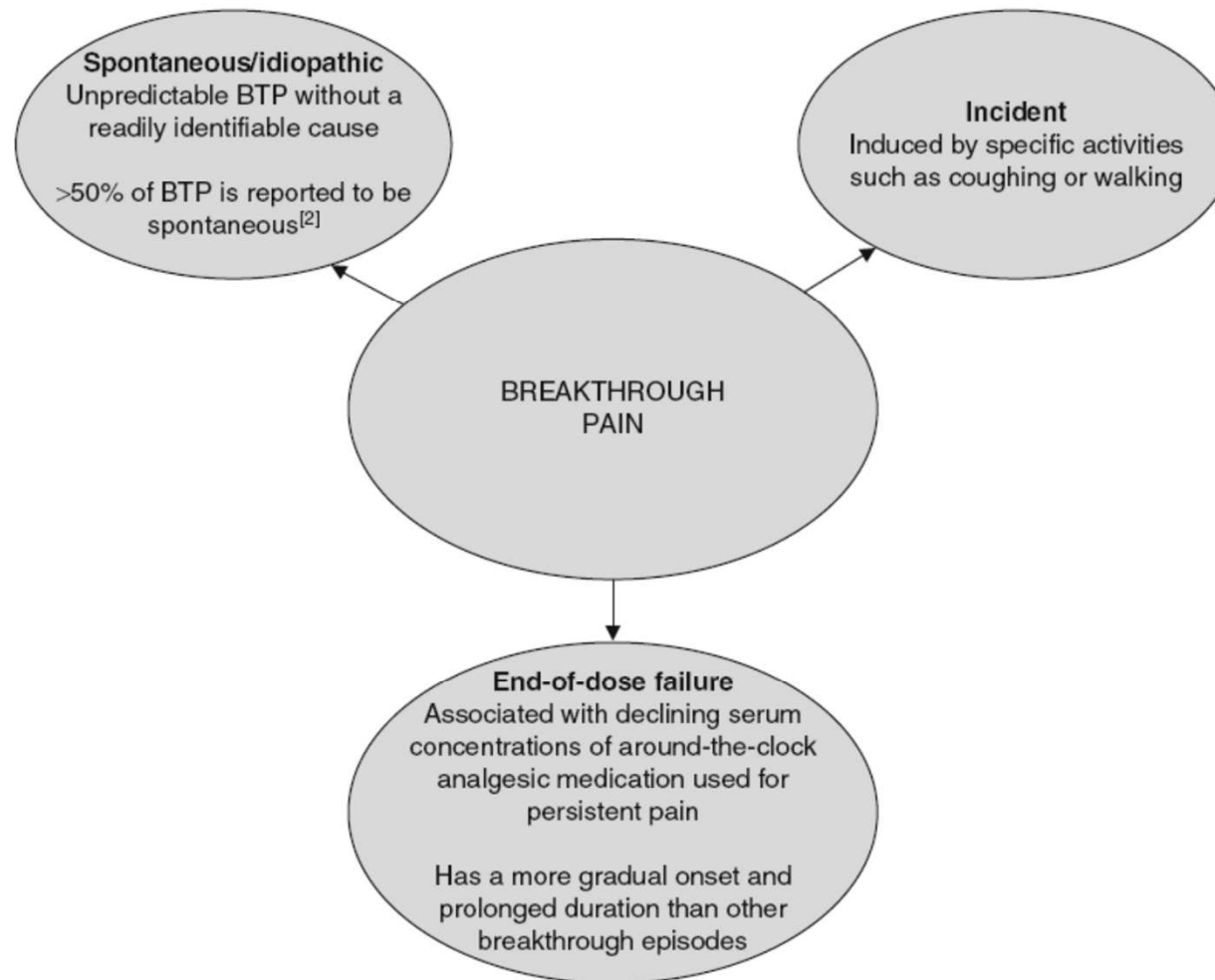
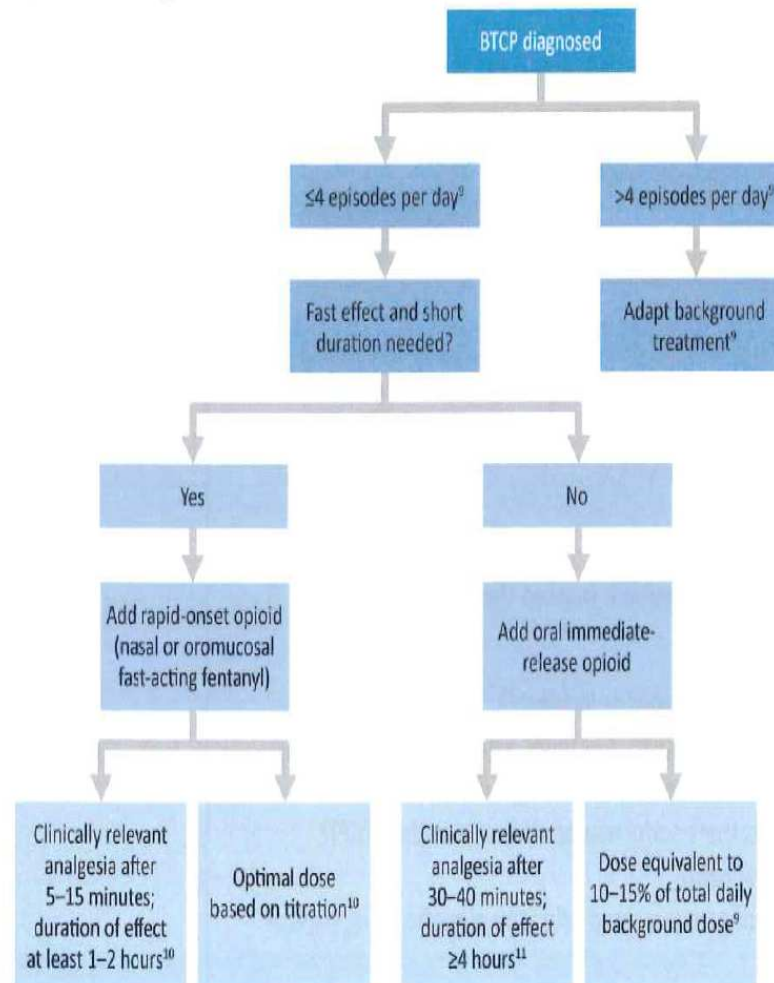


Fig. 1. Categorization of breakthrough pain (BTP).

Management of BTCP



Joist L & Roila F, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 21, v257-v260 (2010)

Summary of Product Characteristics for Abstral®, Actiq®, Effentora®, Instanyl®, and PecFent

Bennett D., et al. Consensus panel recommendations for the assessment and management of breakthrough pain. Part 2 Management. *Pharm Ther* 30, 354-361 (2005)

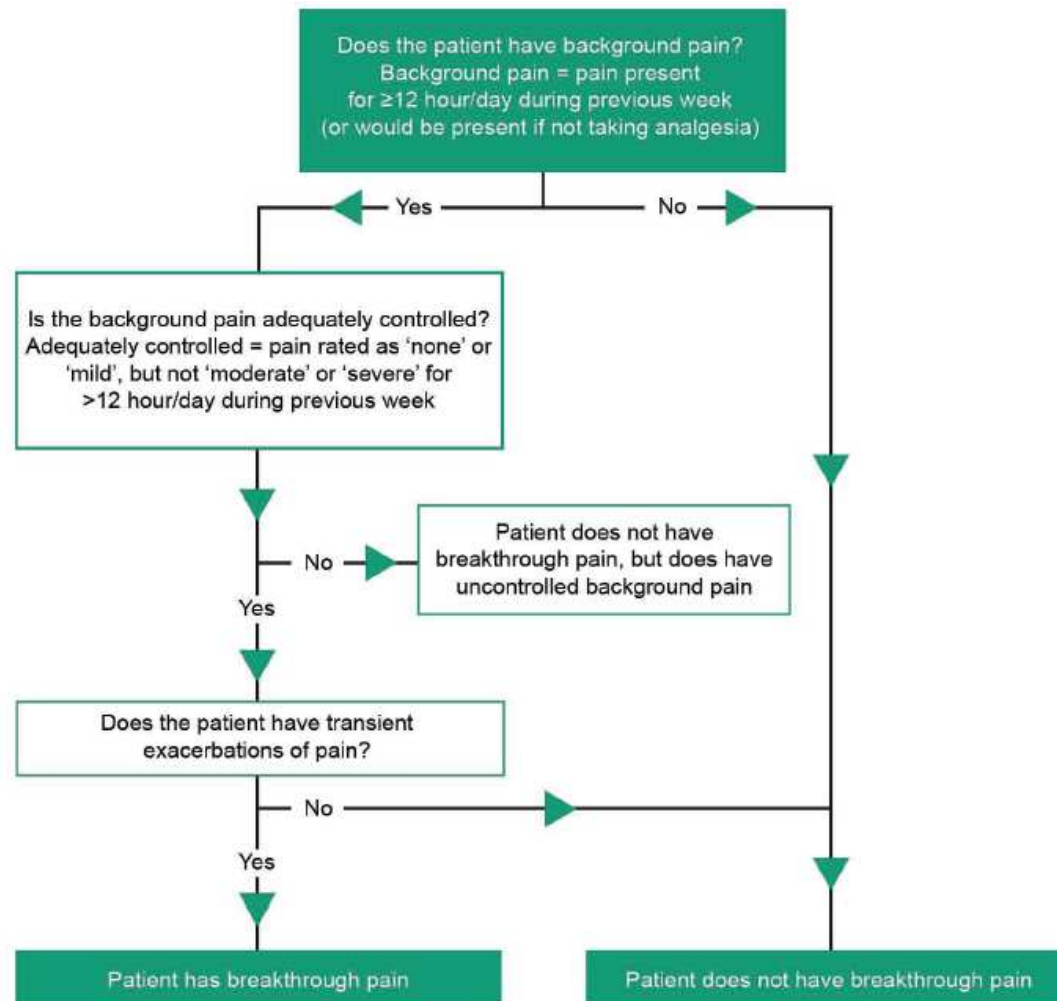


Figure 1 Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland diagnostic algorithm for breakthrough cancer pain.^{10,31}

Durchbruchschmerzen: „breakthrough pain“

Durchbruchschmerzen sind vorübergehende Exazerbationen von chronischen Schmerzen bei Tumorpatienten, deren chronische Schmerzen (meist) bereits mit Opioiden als Erhaltungstherapie behandelt werden



Belastungsschmerzen
(vorhersehbar)



**Intermittierend
spontan auftretende Schmerzen**
(unvorhersehbar)

**Es fehlt die
emotionale, affektiv belastende
Komponente in der Definition!**

Durchbruchsschmerzen: „breakthrough pain“



Die extrem starke, affektiv belastende Situation kommt in den Worten der Patienten zum Ausdruck



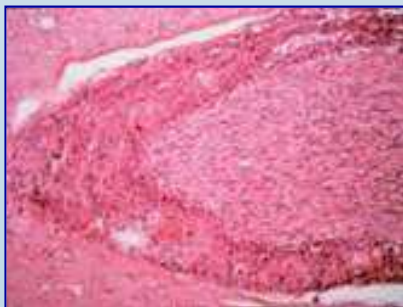
„Wahnsinnschmerz“

„Folterschmerzen“

„Höllenschmerz“

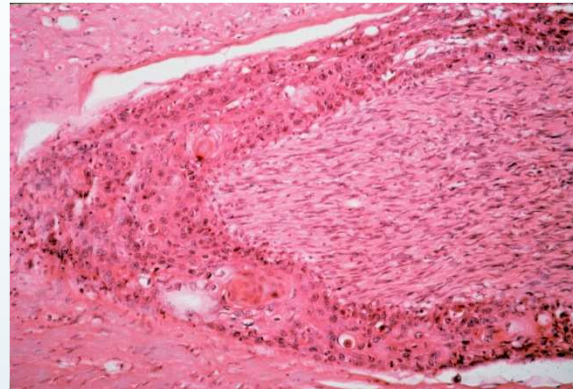
„Mörderschmerzen“

„Panikschmerzen“



Ziel:
Schmerz-Kontrolle





**Schmerzattacken mit neuropathischer Ursache
waren kürzer und häufiger als Schmerzattacken mit
nozizeptiver Ursache.**

F. Petzke et al: J Pain and Symptom Manage 1999 (17):391-401

**Zeit bis Erreichen des Schmerzmaximums:
Im Mittel 3,2 min (1 s – 30 min)**

R.K. Portenoy et al, Pain 81 (1999) 129-134

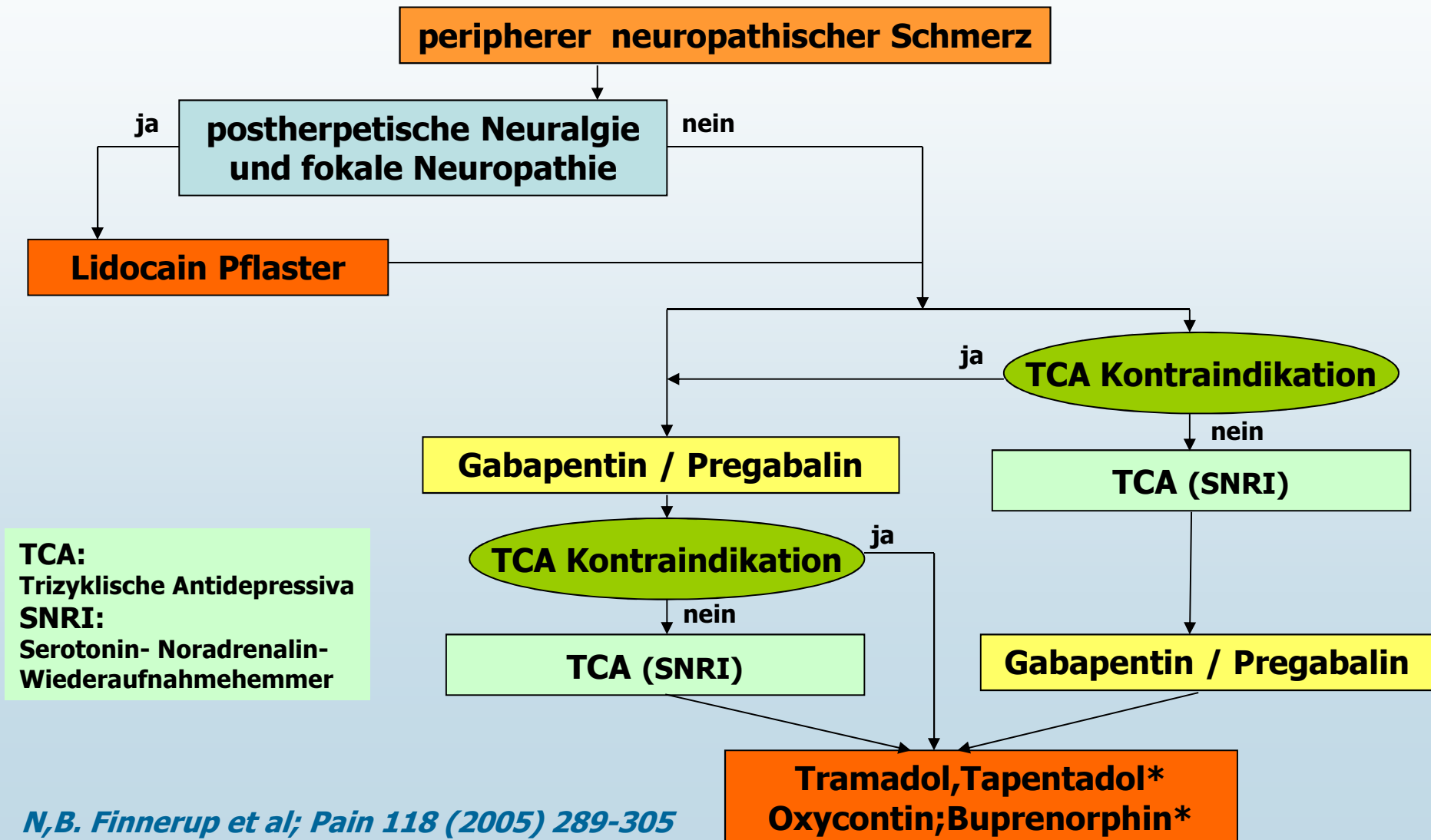
Durchbruchschmerzen-Zusammenfassung

- **Synonym: episodische Schmerzen
Schmerzspitzen
Schmerzattacken**
- **Vorübergehende Exazerbation von chronischen
Schmerzen trotz suffizienter analgetischer Basistherapie**
- **Schnelles und unvorhersehbares Auftreten**
- **Kurze Dauer: 1 min – 2 h (Ø 30 min)**
- **Hohe Schmerzintensität (NAS* 7 – 10)**
- **Häufigkeit: durchschnittlich 1 bis 4 (6) Episoden/Tag**
- **Prävalenz: 40 % – 80 % aller Tumorpatienten**

*Portenoy & Hagen, Pain 41 (3): 237-281, 1990
Portenoy et al., Pain 81 (1-2): 129-134, 1999
Mercandante et al. (EAPC working group), Cancer 94 (3): 832-839, 2002
Caraceni et al. (Working Group of an IASP Task Force), Palliat Med 18 (3): 177-183, 2004*

** NAS: Numerische Analogskala;
11-Punkte Skala (0= keine Schmerzen; 10=stärkste vorstellbare
Schmerzen)*

Behandlungsalgorithmus





Medikamente zur Behandlung von Durchbruchschmerzen

Morphin

- Oral - nicht retardierte Tabletten
Lösung und Tropfen
- Morphin Tbl. 10 mg / 20 mg
- Morphin Tropfen 2%; 0,5%
(16 gtt = 1 ml)
- Morphin Lösung 5mg / ml
100ml
- Rektal – Suppositorien
- iv, sc



Hydromorphon

- Oral - nicht retardierte Kapseln
(1,3 / 2,6 mg)
- iv, sc

Oxycodon

- Oral nicht retardiert
(5 / 10 / 20 mg)
- iv, sc

Tapentadol

- Tapentadol Tbl. 50 mg
- Tapentadol Lösung 20 mg / ml

Effentora –buccal, Vellofent- sublingual, Breakyl –mucoadhesiv.

Characteristics of opioids used for BTcP

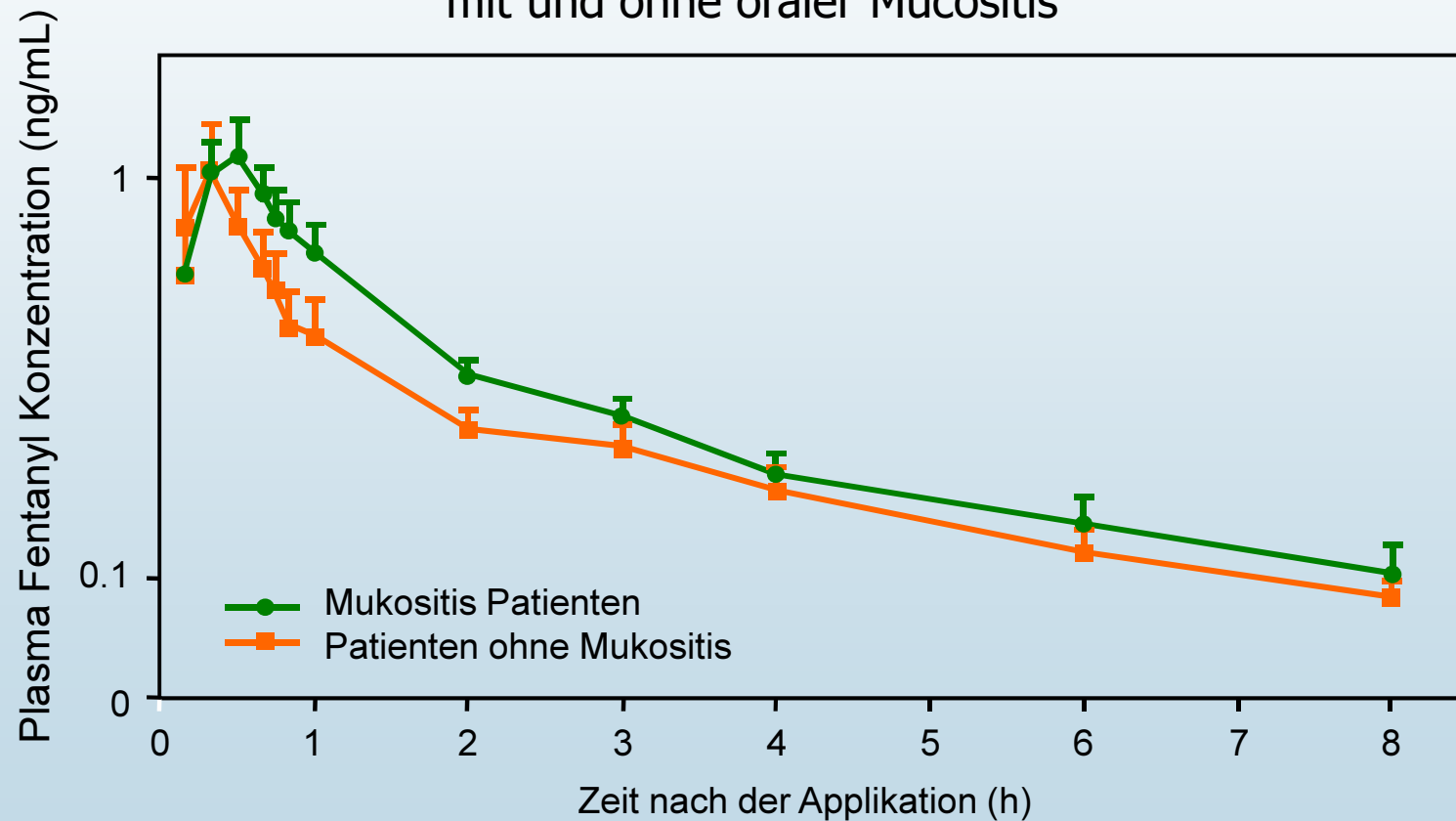
	Dosing	Analgesic Onset	Availability (%)
Oral morphine	1/6 ^a	30–45'	30
Oral oxycodone	1/6 ^a	30–45'	40–50
OTFC	200–1600	15–30'	50
FBT	100–800	15'	65
SLF	100–800	10'	70
FBSF	100–800	15'	65
INFS	50–200	5–10'	80–90
FPNS	100–400	5–10	70

OTFC oral transmucosal fentanyl cytrate, *FBT* fentanyl buccal tablet, *SLF* sublingual fentanyl, *FBSF* fentanyl buccal soluble film, *INFS* intra-nasal fentanyl spray, *FPNS* fentanyl pectyn nasal spray

^a Percentage of daily doses

Resorption von Fentanyl aus Effentora™ bei Tumorpatienten mit und ohne Mukositis

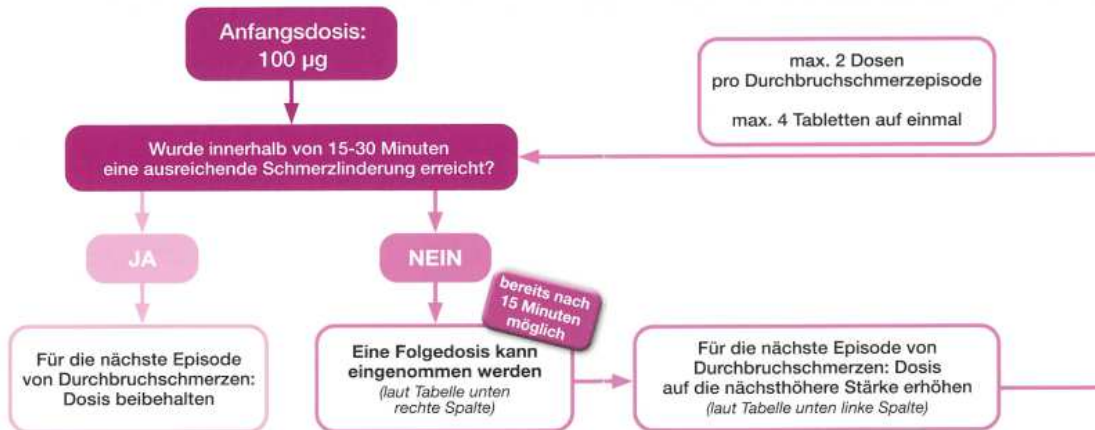
Plasmaspiegel nach einer Einzelgabe von **200µg EFFENTORA** bei Patienten mit und ohne oraler Mukositis



Submena®

Fentanyl

Titrationsablauf/Dosierung²



	Stärke erste Dosis	Stärke Folgedosis**
	100 µg	100 µg
	200 µg	100 µg
	300 µg (100 µg + 200 µg)	100 µg
	400 µg	200 µg
	600 µg	200 µg
	800 µg	-

Dosis von > 800 µg klinisch nicht untersucht.

**wenn nach 15-30 Minuten keine ausreichende Schmerzlinderung erreicht wurde

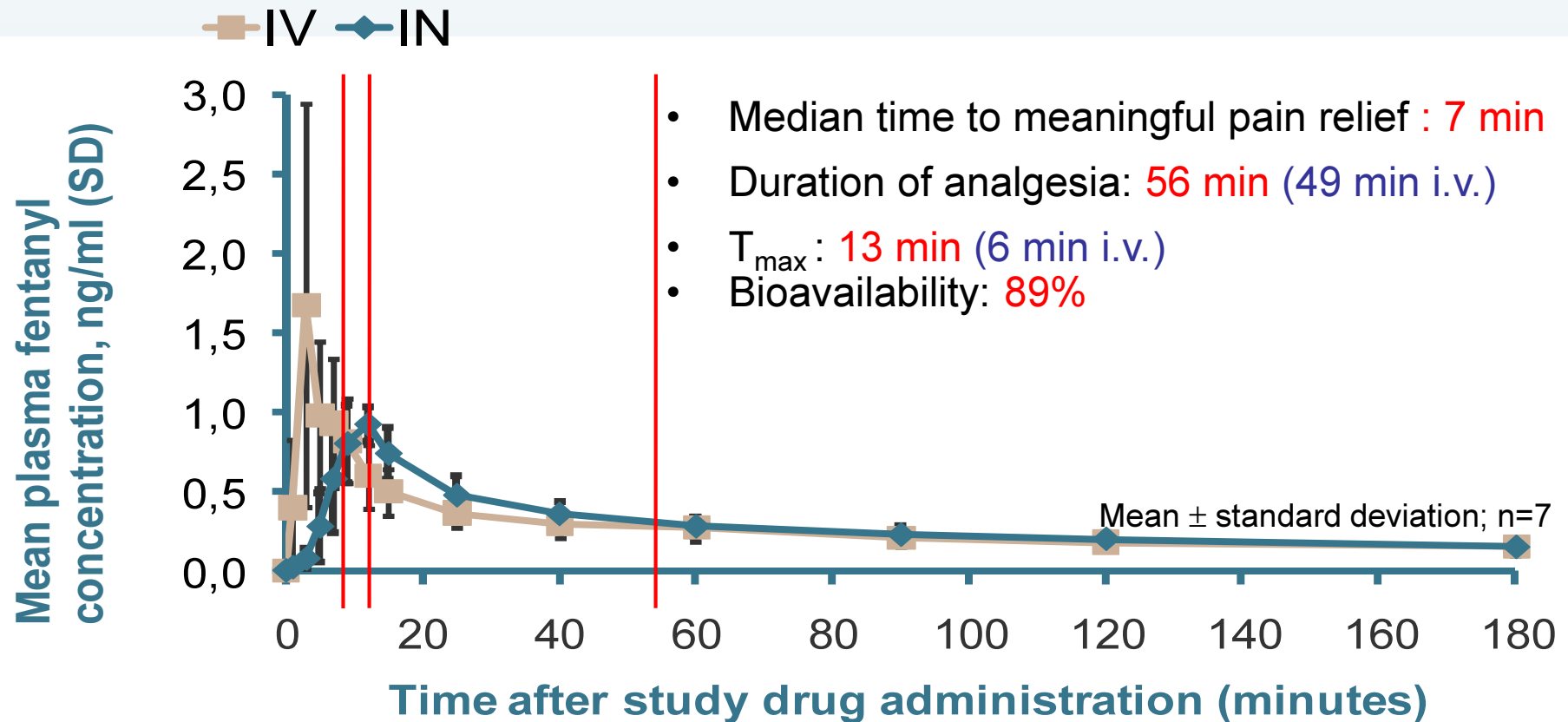
2 h

Zwischen den Anwendungen einer Durchbruchschmerzepisode

Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der aktuellen Fachinformation.

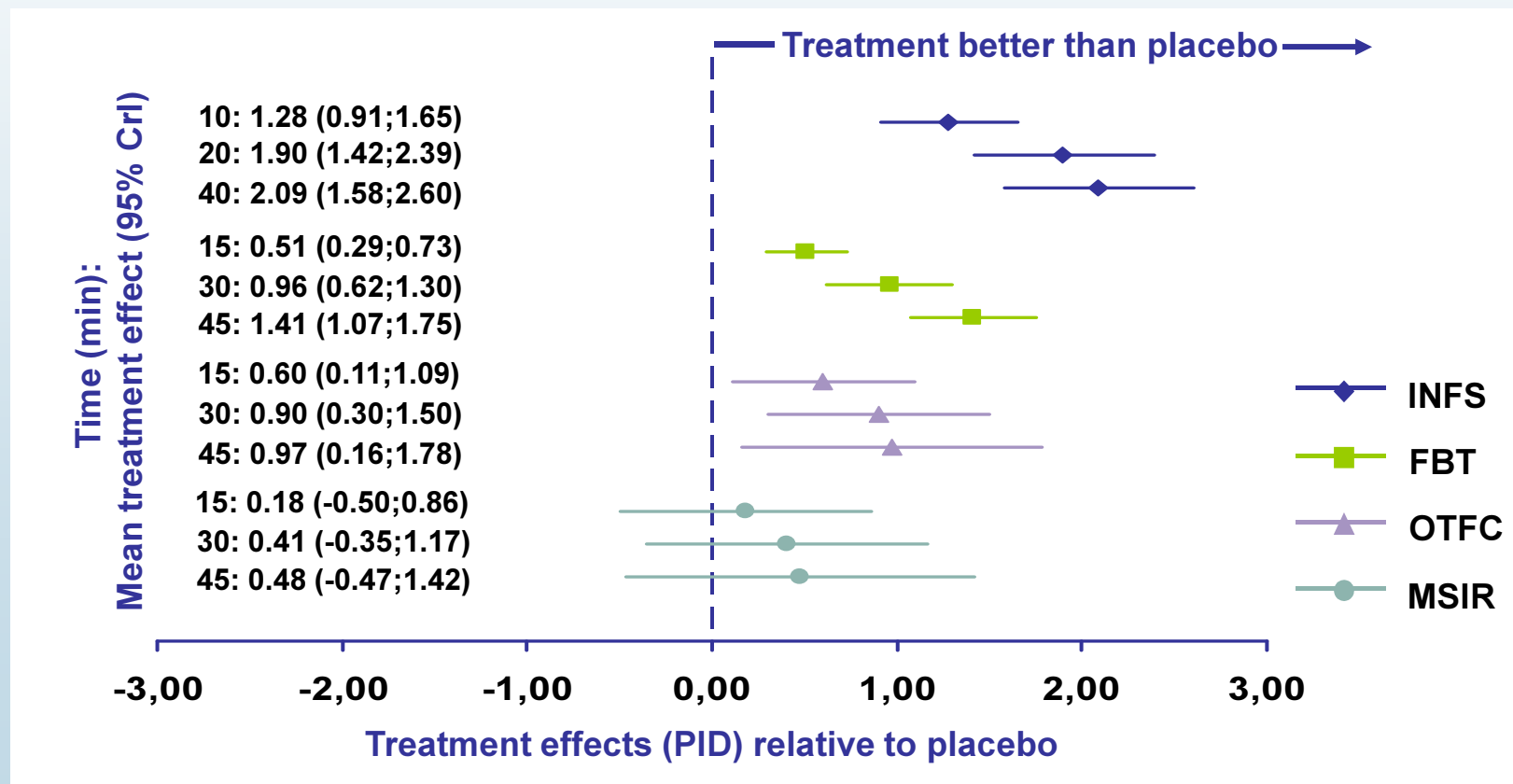
Intranasal and IV Fentanyl: Pharmacokinetics

Plasma concentration–time curve: 100 µg intranasal and intravenous fentanyl



Treatment effects (PID) relative to placebo

All interventions, except MSIR, were more efficacious than placebo for all time points



Topische Applikation von Morphingel bei entzündlichen Haut- und Schleimhautläsionen

Fallberichte über 6 Patienten

- **Topisch appliziertes Morphingel 0,1 % (1 mg/ml)**
- **reduzierter Lokalschmerz - mind. 60 % Schmerzlinderung**
- **keine Nebenwirkungen**
- **Patienten hatte unterschiedliche Erkrankungen:**
 - **orale anogenitale Mucositis, Ulcera cruris**
- **als Prämedikation oder transdermale Therapie WHO Stufe 3, Coanalgetika Amitryptilin und Gabapentin .**

Topische Applikation von Morphingel bei entzündlichen Haut- und Schleimhautläsionen

Methode:

Das Morphingel wurde 2-4mal appliziert.

Schlussfolgerung:

**Die Ergänzung durch topisches Morphingel ist
eine einfache effektive Methode ohne
Nebenwirkungen.**

6.11. Opioiden bei Schmerzexazerbation und Durchbruchschmerzen

Nr.	Empfehlungen	EG	LoE	Quellen
6.39.	Eine Schmerzexazerbation infolge unkontrollierter Dauertumorschmerzen <i>soll</i> mit zusätzlichen Dosen schnell freisetzender, oraler* Opioiden behandelt werden.	A	1+	[48, 121, 122]
6.40.	Bei einer Schmerzexazerbation infolge unkontrollierter Dauertumorschmerzen <i>soll</i> die Dauermedikation auf eine angemessene Höhe titriert werden und nicht ausschließlich mit Bedarfsmedikation reagiert werden.	A	1+	[48, 121]

Nr.	Empfehlungen	EG	LoE	Quellen
6.41.	Bei Patienten mit einer Krebserkrankung <i>sollen</i> Durchbruchschmerzen (z. B. bewegungsabhängige Schmerzen) mit oralen*, schnell freisetzenden Opioiden oder mit transmucosalen† Fentanyl-Darreichungsformen behandelt werden.	A	1+	[48, 121, 122]
6.42.	In bestimmten Fällen von Durchbruchsschmerzen <i>sollten</i> die transmucosalen Fentanyl-Darreichungsformen den schnell freisetzenden oralen* Opioiden aufgrund des schnelleren Wirkeintritts und der kürzeren Wirkdauer vorgezogen werden.	B	1-	[48, 121, 122]
6.43.	Bei Patienten mit einer Krebserkrankung <i>sollten</i> schnell freisetzende Opioide mit einer kurzen Halbwertszeit verwendet werden, um präventiv vorhersehbare Episoden von Durchbruchschmerzen 20 - 30 Minuten vor dem auslösenden Ereignis zu behandeln.	B	1+	[48, 121, 122]

Durchbruchsschmerzen: „breakthrough pain“

- **Jeder Durchbruchschmerz ist ein Mosaik, in dem sich**
 - **Mechanismus**
 - **Stärke, Lokalisation**
 - **emotionale Beeinträchtigung**
 - **zeitliche Besonderheiten****zu einem individuellen Bild zusammenfügen.**

- **→ Die Therapie muss maßgeschneidert sein!**

**Die gute Nachricht:
Neue vielversprechende Applikationsformen sind kurz vor
der Markteinführung und werden unsere Möglichkeiten
erweitern**

1. **Tumor-Heilungsrate** ↑
5 Jahre Überlebenszeit ↑↑
2. **WHO Stufenschema**
pathomechanismenorientierte Schmerztherapie
3. **Durchbruchschmerz ROO's**
4. **Cannabinoide**

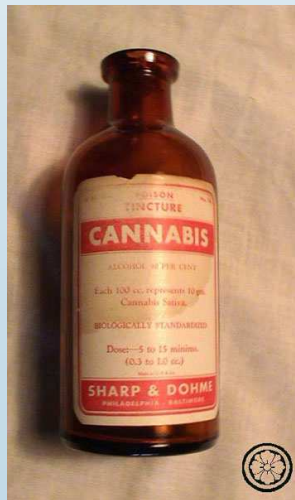
Cannabis ≠ Cannabinoids



KABEG
KLINIKUM KLAGENFURT
AM WÖRTHERSEE

- Cannabis

Pflanzliches Material oder Extrakte, die ca. 63 verschiedene Cannabinoide, Terpene oder Flavonoide etc. enthalten.



- Cannabinoide

(Semi-)synthetisch oder aus der Pflanze gewonnene einzelne chemisch definierte Verbindungen

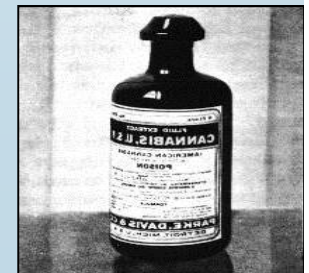


Medizinische Cannabinoide Definitionen und Medikamente

- **Dronabinol = Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC):**
Orale Kapsel mit synthetischem THC (Marinol® in den USA);
pflanzlich abgeleitetes pures THC (Tropfen / Kapseln) in Austria
- **Nabilone®** (UK and Europe): **Synthetisches** Derivat von Dronabinol =
Als Cesamet® von der FDA zur chemotherapie-induzierten Übelkeit
zugelassen, **Canemes®**
- **CBD** oder Cannabidiol ist das wichtigste **nicht psychotrope**
Cannabinoid der Hanfpflanze - **Nahrungsergänzungsmittel**
- **Sativex®, Nabiximols®** (Dronabinol (THC)+ Cannabidiol (CBD):
Sublingual - Spray (zugelassen in Kanada 2005, UK, Spanien 2010;
Deutschland, Dänemark usw. 2011) **Indikation:** MS, Spastizität

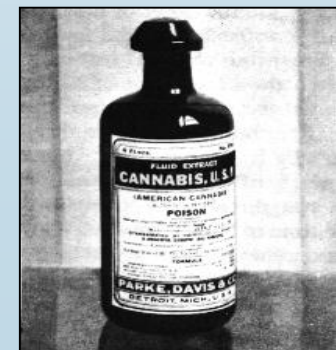


¹ Die Rolle des nicht psychoaktiven Cannabidiol im Bereich
der Schmerztherapie ist nicht ausreichend untersucht



Cannabinoide

- **Dronabinol = Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC):**
Orale Kapsel mit synthetischem THC (Marinol® in den USA);
pflanzlich abgeleitetes pures THC (Tropfen / Kapseln)
- **Dronabinol + Cannabidiol (Sativex®):** Registriertes
sublinguales Spray (In Kanada seit 2005, UK, Spanien 2010;
Deutschland, Dänemark 2011, Österreich 2014) IND: MS,
Spastizität
- **Nabilone® (UK and Europe) Canemes® (Austria):**
Orale Kapseln



Exogene Cannabinoide

- Δ^9 Tetrahydrocannabinol (THC)
 - → Partialagonist CB1/2
 - analgetisch
 - antispastisch
 - antiemetisch
 - appetitsteigernd
 - sedierend
- Cannabidiol
 - → Agonist/Antagonist CB 1 / 2,
 - → Hemmung FAAH-System
 - entzündungshemmend
 - antipsychotisch
 - anxiolytisch
 - antikonvulsiv



- Bei Patienten mit Tumorschmerzen, die nicht ausreichend auf eine Opioidtherapie ansprechen, kann ein Therapieversuch über einige Tage mit Dosistitration indiziert sein (individueller Heilversuch). Wenn dadurch ausreichende Schmerzlinderung erzielt wird, sollte die Therapie fortgesetzt werden.
- **Vor allem für Patienten mit HIV-bedingter Kachexie ergab die hier vorgelegte Auswertung eine Appetitsteigerung unter Cannabinoiden. Megestrol war Cannabinoiden in der Therapie der HIV-bedingten Kachexie überlegen, jedoch wurde unter Einnahme von Megestrol eine erhöhte Rate an neu entwickelten Impotenzen bei Männern beobachtet.**
- Aufgrund der geringen Datenmenge ist eine Empfehlung zum bevorzugten Einsatz von pflanzlichem Cannabis oder pflanzlichen bzw. synthetischen Cannabinoiden nicht möglich.

Table 1 Effects of THC on appetite and/or weight

Dosage oral THC/Day, Duration	Results, THC	Control Group	Reference
2 × 2.5 mg/day (no details on fasting status) over a median of 57 days, vs megestrol acetate (Median 80 days)	49% of 152 patients had increased appetite; 11% of 152 patients had a weight gain of 5% or more (3% had a weight gain of 10 % or more)	75% of 159 patients treated with megestrol acetate had increased appetite; 20% of 159 patients had a weight gain of 5% or more (10% had a weight gain of 10 % or more)	14
3 × 2.5 mg/day, 1 hour after meal, 4 weeks	13/18 evaluable patients (~70%) had increased appetite, 3/6 had weight gain (1.3 kg)	None	15
5-15-22.5 mg/day (divided in three dosages), 1 hour before meals, 2 × 1 week (cross-over)	All patients gained weight, mean weight gain 0.69–0.39 lbs (THC-placebo vs. placebo-THC, 8 and 9 patients, respectively)	All placebo patients lost weight; mean loss 2.10–1.11 lbs (THC-placebo versus placebo-THC)	16
2 × 2.5 mg/day, fasting, vs placebo vs cannabis extract, 6 weeks	65/100 (65% evaluable)* 58% of 65 patients had increased appetite	33/48 (69% evaluable)* 69% of 33 placebo patients had increased appetite	17
2 × 2.5 mg 1 hour before meals, 4 weeks (mean 6.5 weeks)	5/7 patients had increased appetite; weight gain in 3/7	None	18

*84 of 243 patients screened with major protocol violations (35%); no details on weight changes given. **Abbreviation:** THC, delta-9-tetrahydrocannabinol.

14. Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL, et al. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol.* 2002;20(2):567–573.
15. Nelson K, Walsh D, Deeter P, et al. A phase II study of delta-9-tetrahydrocannabinol for appetite stimulation in cancer-associated anorexia. *J Palliat Care.* 1994;10(1):14–18.
16. Regelson W, Butler JR, Schulz J, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol as an effective antidepressant and appetite-stimulating agent in advanced cancer patients. In: Braude MC, Szara S, eds. *The Pharmacology of Marijuana*. Vol. 2. New York, NY: Raven Press; 1976:763–776.
17. Strasser F, Luftner D, Possinger K, et al. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. *J Clin Oncol.* 2006;24(21):3394–3400.
18. Zutt M, Hänßle H, Emmert S, et al. Dronabinol zur supportiven therapie metastasierter maligner Melanome mit Lebermetastasen. [Dronabinol for supportive therapy in patients with malignant melanoma and liver metastases. Article in German] *Hautarzt.* 2006;57(5):423–427.

Likar R, Nahler G, The use of cannabis in supportive care and treatment of brain tumor. *Neuro-Oncology Practice.* 2017.

Table 3 Results of THC and/or CBD in animal models of glioma

Treatment	Model	Results	Reference
THC peritumoral, 15 mg/kg/day for 14 days	Human U87MG astrocytoma, s.c. xenograft, mice	~50% reduced tumor growth, increased apoptosis;	66, 67;
CBD peritumoral, ~25 mg/kg/day, 5 days per week for 23 days	U87MG astrocytoma s.c. xenograft, mice	~70% regression at day 18, but ~50% regression at day 23/end	68, 59;
CBD intraperitoneal, 15 mg/kg, 5 days per week for 28 days	U251 glioblastoma cells, intracranial xenograft, mice	~95% decrease of tumor area; in 1/5 mice treated no tumor cells were observed in any of the brain regions analyzed	61;
THC peritumoral, 15 or 7.5 mg THC or 7.5 mg CBD/kg/day, or 7.5 THC + 7.5 mg CBD/kg/day over 14 days	Human glioma U87MG or T98G cells, s.c. xenograft, nude mice	15 mg THC much more effective than 7.5 mg; 7.5 mg CBD/kg was slightly more effective than 7.5 mg THC/kg; THC + CBD was most effective and similar to 15 mg THC /kg; tumor volume was stable on day 14 & 15; further enhancement by combination of cannabinoids with 5 mg TMZ/kg; T98G cells were resistant to THC or TMZ but not to their combination (CBD was not included)	70;
THC intratumoral, total dose 2.5 mg THC or 0.25 mg WIN-55,212-2 / rat over 7 days (~1.5–2 mg THC /kg/day)	Intracerebral C6 glioma model, rats (250-300 g b.w.)	THC was ineffective in 3/15 rats, tumor was completely eradicated in 3/15 rats, survival prolonged in 9 rats; WIN-55,212-2 was similarly effective	71;
CBD + THC (each ~2 mg/kg), intra-peritoneal, on day 9, 13, and 16 after tumor implantation; X-ray (4 Gy) on day 9; CBD-BDS (main: 63.5% CBD, 3.6% THC, 5.2% CBC) or THC-BDS (main: 65.4% THC, 0.4% CBD, 1.8% CBC)	Mouse glioma GL261 cells, orthotopically implanted	>85% decrease of tumor volume and of vascularization on day 21 (animals sacrificed); CBD + THC reduced progression, further enhanced by irradiation (stagnant tumor sizes throughout the experiment); X-rays alone had no dramatic effects	72;

Abbreviations: BDS, botanical drug substance; CBD, cannabidiol; THC, delta-9-tetrahydrocannabinol.

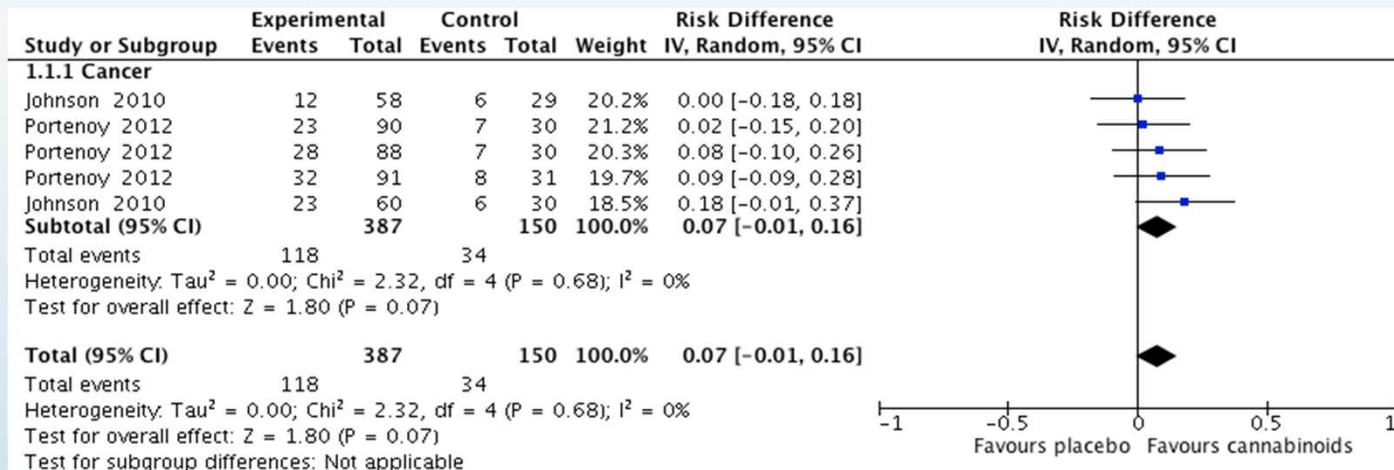
59. Guzmán M, Duarte MJ, Blázquez C, et al. A pilot clinical study of Delta9-tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Br J Cancer*. 2006;95(2):197–203.
61. Solinas M, Massi P, Cinquina V, et al. Cannabidiol, a non-psychoactive cannabinoid compound, inhibits proliferation and invasion in U87-MG and T98G glioma cells through a multitarget effect. *PLoS ONE*. 2013;8(10):e76918.
66. Fisher Z, Golan H, Schiby G, et al. In vitro and in vivo efficacy of nonpsychoactive cannabidiol in neuroblastoma. *Curr Oncol*. 2016;23(suppl 2):15–22.
67. Carracedo A, Lorente M, Egia A, et al. The stress-regulated protein p8 mediates cannabinoid-induced apoptosis of tumor cells. *Cancer Cell*. 2006;9(4):301–312.
68. Salazar M, Carracedo A, Salanueva IJ, et al. Cannabinoid action induces autophagy-mediated cell death through stimulation of ER stress in human glioma cells. *J Clin Invest*. 2009;119(5):1359–1372.
70. Torres S, Lorente M, Rodríguez-Fornés F, et al. A combined preclinical therapy of cannabinoids and temozolomide against glioma. *Mol Cancer Ther*. 2011;10(1):90–103.
71. Galve-Roperh I, Sánchez C, Cortés ML, et al. Anti-tumoral action of cannabinoids: involvement of sustained ceramide accumulation and extracellular signal-regulated kinase activation. *Nat Med*. 2000;6(3):313–319.
72. Scott KA, Dalglish AG, Liu WM. The combination of cannabidiol and Δ9-tetrahydrocannabinol enhances the anticancer effects of radiation in an orthotopic murine glioma model. *Mol Cancer Ther*. 2014;13(12):2955–2967.

Abstract

Cannabinoids are multitarget substances. Currently available are dronabinol (synthetic delta-9-tetrahydrocannabinol, THC), synthetic cannabidiol (CBD) the respective substances isolated and purified from cannabis, a refined extract, nabiximols (THC:CBD = 1.08:1.00); and nabilone, which is also synthetic and has properties that are very similar to those of THC. **Cannabinoids have a role in the treatment of cancer as palliative interventions against nausea, vomiting, pain, anxiety, and sleep disturbances.** THC and nabilone are also used for anorexia and weight loss, whereas CBD has no orexigenic effect. The psychotropic effects of THC and nabilone, although often undesirable, can improve mood when administered in low doses. CBD has no psychotropic effects; it is anxiolytic and antidepressive. Of particular interest are glioma studies in animals where relatively high doses of CBD and THC demonstrated significant regression of tumor volumes (approximately 50% to 95% and even complete eradication in rare cases). Concomitant treatment with X-rays or temozolomide enhanced activity further. **Similarly, a combination of THC with CBD showed synergistic effects. Although many questions, such as on optimized treatment schedules, are still unresolved, today's scientific results suggest that cannabinoids could play an important role in palliative care of brain tumor patients.**

Likar R, Nahler G, The use of cannabis in supportive care and treatment of brain tumor. Neuro-Oncology Practice. 2017.

1. $\geq 30\%$ Schmerzreduktion



Für die Praxis:

Bei Patienten mit Tumorschmerzen, die nicht ausreichend auf eine Opioidtherapie ansprechen, kann ein Therapieversuch über einige Tage mit Dosistitration indiziert sein (individueller Heilversuch). Wenn dadurch ausreichende Schmerzlinderung erzielt wird, sollte die Therapie fortgesetzt werden.



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

European Journal of Internal Medicine

European Journal of Internal Medicine 49 (2018) 37–43

Prospective analysis of safety and efficacy of medical cannabis in large unselected population of patients with cancer

Lihi Bar-Lev Schleider^{a,b}, Raphael Mechoulam^c, Violeta Lederman^b, Mario Hilou^b, Ori Lencovsky^a, Oded Betzalel^b, Liat Shbiro^a, Victor Novack^{a,*}

^a *Clinical Cannabis Research Institute, Soroka University Medical Center and Faculty of Health Sciences, Ben-Gurion University of the Negev, Be'er-Sheva, Israel*

^b *Research Department, Tikun Olam LTD, Israel*

^c *Institute for Drug Research, School of Pharmacy, the Hebrew University of Jerusalem, Israel*

Der Anteil der Patienten, die ihre Schmerzen auf einer visuellen Analogskala **mit 8 bis 10 von maximal 10 einstuft**, ist von **52,9 % vor Beginn der Behandlung** auf unter **4,6 % gesunken**. Gleichzeitig sagten **36,0 % der Patienten**, dass sie die **Opioide**, die sie zuvor zur Schmerzbehandlung erhalten hatten, **abgesetzt hätten**, weitere 9,9 % hatten die Dosis reduziert. Etwa gleich viele Patienten hatten andere Schmerzmittel wie Steroide (31,7 %) oder Analgetika/Antipyretika (31,6 %) abgesetzt.

Medizinisches Cannabis oder cannabisbasierte Medikamente zur Schmerztherapie: Aktueller Wissenstand

■ Cannabis bei Krebschmerzen:

Nabiximols-Spray bzw. andere Cannabinoide können bei Krebschmerzen ohne Linderung durch Opioide oder andere etablierte Schmerzmedikamente als individueller Heilversucher¹ erwogen werden

Ergebnisse in kontrollierten Studien bisher unzureichend³ in Anwendungsbeobachtungen zum Teil positiv²

1 Petzke F et.al.:Schmerz2019, S. 454

2 Bar-LevSchleider L Mechulam Ret.al.EUR J Intern Med.2018:

3 Boland EG.et.al.: Cannabinoids for adult cancer-related pain: systematic review and meta-analysis. BMJ Support Palliat Care. 2020 Mar;10(1):14-24

Zeitraum: 08/2006 – 08/2008

➤ **Indikation:**

- Übelkeit
- therapierefraktäres Erbrechen
- Appetitlosigkeit

➤ **Dosierung:**

- Dronabinol Tropfen 3 x 2,5 mg (morgens, mittags und abends)
- wenn am 3. *Behandlungstag* keine ausreichende Verbesserung der Symptomatik
Steigerung auf 3 x 5 mg
- wenn am 6. *Behandlungstag* noch immer keine ausreichende Verbesserung
Steigerung auf 3 x 10 mg

92 Patienten

47,8% der Patienten waren männlich,
52,2% der Patienten waren weiblich,

Durchschnittsalter: 66,8 Jahre

Durchschnittsgewicht: 61,0 KG

mittlere Beobachtungsdauer: 7 Tage (1 -25 Tage)

Alle Patienten erhielten eine **Standardtherapie gegen Übelkeit und Erbrechen** (Metoclopramid, Haloperidol, 5-Hydroxytryptamin-3-Antagonisten, Dimenhydrinat). Im Durchschnitt nahmen die Patienten **mindestens zwei Antiemetika** ein.

Analgesie WHO Stufe III

Nebenwirkungen: keine

Diagnose	Prozent
Karzinom des Colons	42,8
Bronchuskarzinom	9,8
Ovarialkarzinom	1,4
Pleuramesotheliom	1,4
Pankreaskarzinom	13,7
Prostatakarzinom	8,5
Mammakarzinom	5,6
Ösophaguskarzinom	4,2
Hypopharynxkarzinom	2,8
Uteruskarzinom	2,8
Rectumkarzinom	1,4
Nierenkarzinom	1,4
Chondrosarkom	1,4
Hirntumor	1,4
akute myeloische Leukämie	1,4

Nach 10 Tagen war die **mittlere Dronabinoldosierung 10,95 mg**, das heißt dass die meisten Patienten einen zufriedenstellenden Therapieerfolg mit der **Dosierung 3 x 2,5 mg** hatten und nur wenige Patienten eine Dosissteigerung auf 3 x 5 mg benötigten.

Die Inzidenz der **mäßigen Appetitlosigkeit** bzw. von wenig Appetit konnte über einen Zeitraum von 12 Tagen um **mittags 25%** verbessert werden, **abends um 45%**. **Kein Appetit** bzw. völlige Appetitlosigkeit zeigte teilweise eher eine **Aggravation** der Symptomatik. Eine eindeutige Reduktion konnte hier nicht erzielt werden

Behandlung von therapierefraktärer Übelkeit

- Retrospektive Erhebung
- 33 Patienten
- 3x 2,5 mg Dronabinol
- Im Mittel 4,7 Tage Behandlungszeit
- Schmerzmittel (WHO III)
- Zumindest 2 Antiemetika

Kriterium	Patientenkollektiv
Patienten insgesamt	33 (100,0%)
Frauen, n(%)	13 (39,4 %)
Männer, n (%)	20 (60,6 %)
Alter in Jahren, MW±SD	65,5±10,9
Frauen, MW±SD	65,6±10,5
Männer, MW±SD	65,4± 11,4
Behandlungsdauer (Tage), MW±SD	4,7±3,9
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung	

Im Zeitraum von 2012 bis 2013 wurden 33 Patienten mit Dronabinol behandelt. Tabelle 1 zeigt die wichtigsten demographischen Daten des Kollektivs zu Behandlungsbeginn. **Alle Patienten erhielten durchgehend 3 x 3 Tropfen Dronabinol täglich ohne Dosisänderungen während der Behandlungsphase. Im Mittel wurden die Patienten 4,7 Tage mit Dronabinol behandelt.** Außerdem erhielten die Patienten Schmerzmittel der WHO-Stufe III sowie mindestens zwei Antiemetika (Dopamin-Antagonisten, Serotonin-Antagonisten, Histamin-Antagonisten).

Im Verlauf der Dronabinol-Behandlung nimmt der Anteil der Patienten, die unter mäßigen bis starken Beschwerden leiden, ab. **Der Großteil ist frei von Übelkeit oder bemerkt nur noch ein leichtes Auftreten. Dies gilt in gleichem Maße für die morgendlichen, mittäglichen und abendlichen Beschwerden.**

Außerdem nimmt der Anteil der Patienten mit wenig bis gar keinem Appetit zugunsten des Anteils der Patienten mit mäßigem bis normalem Appetit ab. Der Effekt ist vor allem morgens und mittags ausgeprägt .

Behandlung mit Cannabinoiden sollte generell der Behandlung jeder Patienten vorbehalten bleiben, die mit einer Kombinationstherapie herkömmlicher Antiemetika nicht ausreichend behandelt werden konnten.

Add on Therapie Übelkeit, Erbrechen –

First line Therapie bei Appetitlosigkeit

- Bei Patienten mit **Tumorschmerzen**, die nicht ausreichend auf eine Opioidtherapie ansprechen, kann einen Therapieversuch über einige Tage mit Dosistitration indiziert sein.
- Bei **Übelkeit und Erbrechen** kann Dronabinol als Add On Therapie verwendet werden
- Bei **leichter und mäßiger Appetitlosigkeit** kann Dronabinol als First Line Therapie verwendet werden.

The procedure states *contraindications* for the use of cannabis including the following:

- Congestive heart failure,
- psychosis (past or present)
- Anxiety disorder
- First degree relatives suffering from psychiatric disorders (especially in individuals under the age of 30)
- History of drug abuse or addiction

Nebenwirkungen:

- Bei schneller Aufdosierung:
 - Tachycardie, Hypotonie,
 - Mundtrockenheit,
 - Schwindel, Ataxie, Bindehautreizung
- Zentralnervöse Panikattacken, Angstsymptome
- Erhöhte NW bei psychisch auffälligen Personen
- Reduktion der Aufmerksamkeit, Feinmotorik, Kognition
- Teerstoffe beim Cannabisrauchen stärker krebserregend (3-4 Joints schädigen die Lunge wie ca. 20 Zigaretten)

Tip für die Praxis: langsame Aufdosierung,
Einnahme eine Stunde nach dem Essen

EINSATZ VON DRONABINOL IN DER PALLIATIVMEDIZIN

Indikation

Bei Patienten mit Tumorschmerzen, die nicht ausreichend auf eine Opioidtherapie ansprechen, kann einen Therapieversuch über einige Tage mit Dosis titration indiziert sein.

Bei Palliativpatienten mit Übelkeit und Erbrechen kann Dronabinol als Add On Therapie verwendet werden, wenn diese nicht auf andere Antiemetika ansprechen. Bei leichter und mäßiger Appetitlosigkeit kann Dronabinol als First Line Therapie verwendet werden.

Dosierung

Start low and go slow. Wir empfehlen die Dosierung 3 x täglich bzgl. der Halbwertszeit, die Dosierung sollte mit 3 x 2,5 mg begonnen werden und langsam titrierend über mehrere Tage bis zu einer Maximaldosierung von 3 x 10 mg gesteigert werden.

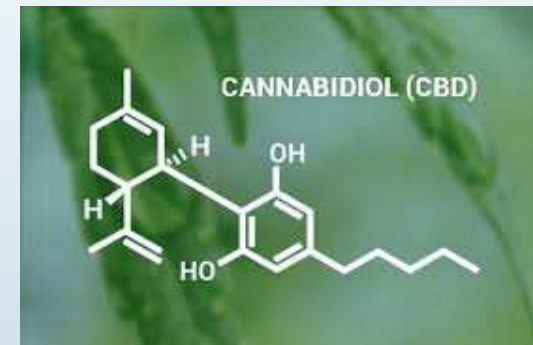
Reviews Cannabidiol

- Shafik Boyaji et.al.: Curr Pain Headache Rep 2020 Jan 24;24(2):4: **The Role of Cannabidiol (CBD)** in Chronic Pain Management: An Assessment of Current Evidence
- CBD for Pain: Is Cannabidiol a Natural Alternative to Opioid Drugs? Meletis C. Altern Ther Health Med. 2020 Feb;26(S1):6-7.
- Cannabidiol in cancer treatment(Glioblastom). Likar R. et.al.: Schmerz. 2020 Apr;34(2):117-122
- Cannabidiol increases the nociceptive threshold in a preclinical model of Parkinson's disease. Crivelaro do Nascimento G, et.al.: Neuropharmacology. 2020 Feb;163:
- Alex Capano et.al.: 2020 Jan;132(1):56-61. Clinical Trial Postgrad Med. Evaluation of the Effects of CBD Hemp Extract on Opioid Use and Quality of Life Indicators in Chronic Pain Patients: A Prospective Cohort Study

Effects of Cannabinoid Administration for Pain: A Meta-Analysis and Meta-Regression
Julio A. Yanes, M.S.: Exp Clin Psychopharmacol. 2019 Aug; 27(4): 370–382

Cannabidiol – Hinweise aus der aktuellen Literatur

- viele CBD-Produkte sind Nahrungs-Ergänzungsmittel (keine Pharmazeutika) und es fehlen die entsprechenden klinischen Studien, um ihre Wirksamkeit zu zeigen. (*Boyaji*)
- CBD kann potenziell eine Rolle bei der palliativen Versorgung von Patienten spielen, insbesondere bei Symptomen wie Schmerzen, Schlaflosigkeit, Angstzuständen und Depressionen.... (*Likar*)
- Cannabidiol-reicher Extrakt konnte den Opioidkonsum reduzieren und die chronische Schmerz- und Schlafqualität bei Patienten die Opioide zur Schmerztherapie verwenden signifikant verbessern (prospektiv einarmige Studie-**Capano**)



Abstract.

Grade IV glioblastoma multiforme is a deadly disease, with a median survival of around 14 to 16 months. Maximal resection followed by adjuvant radiochemotherapy has been the mainstay of treatment since many years although survival is only extended by a few months. In recent years, an increasing number of data from in vitro and in vivo research with cannabinoids, particularly with the non-intoxicating cannabidiol (CBD), point to their potential role as tumour-inhibiting agents. Herein, a total of nine consecutive patients with brain tumours are described as case series; all patients received CBD in a daily dose of 400 mg concomitantly to the standard therapeutic procedure of maximal resection followed by radiochemotherapy. **By the time of the submission of this article, all but one patient are still alive with a mean survival time of 22.3 months (range=7-47 months). This is longer than what would have been expected.**



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

European Journal of Internal Medicine

European Journal of Internal Medicine 49 (2018) 37–43

Prospective analysis of safety and efficacy of medical cannabis in large unselected population of patients with cancer

Lihi Bar-Lev Schleider^{a,b}, Raphael Mechoulam^c, Violeta Lederman^b, Mario Hilou^b, Ori Lencovsky^a, Oded Betzalel^b, Liat Shbiro^a, Victor Novack^{a,*}

^a *Clinical Cannabis Research Institute, Soroka University Medical Center and Faculty of Health Sciences, Ben-Gurion University of the Negev, Be'er-Sheva, Israel*

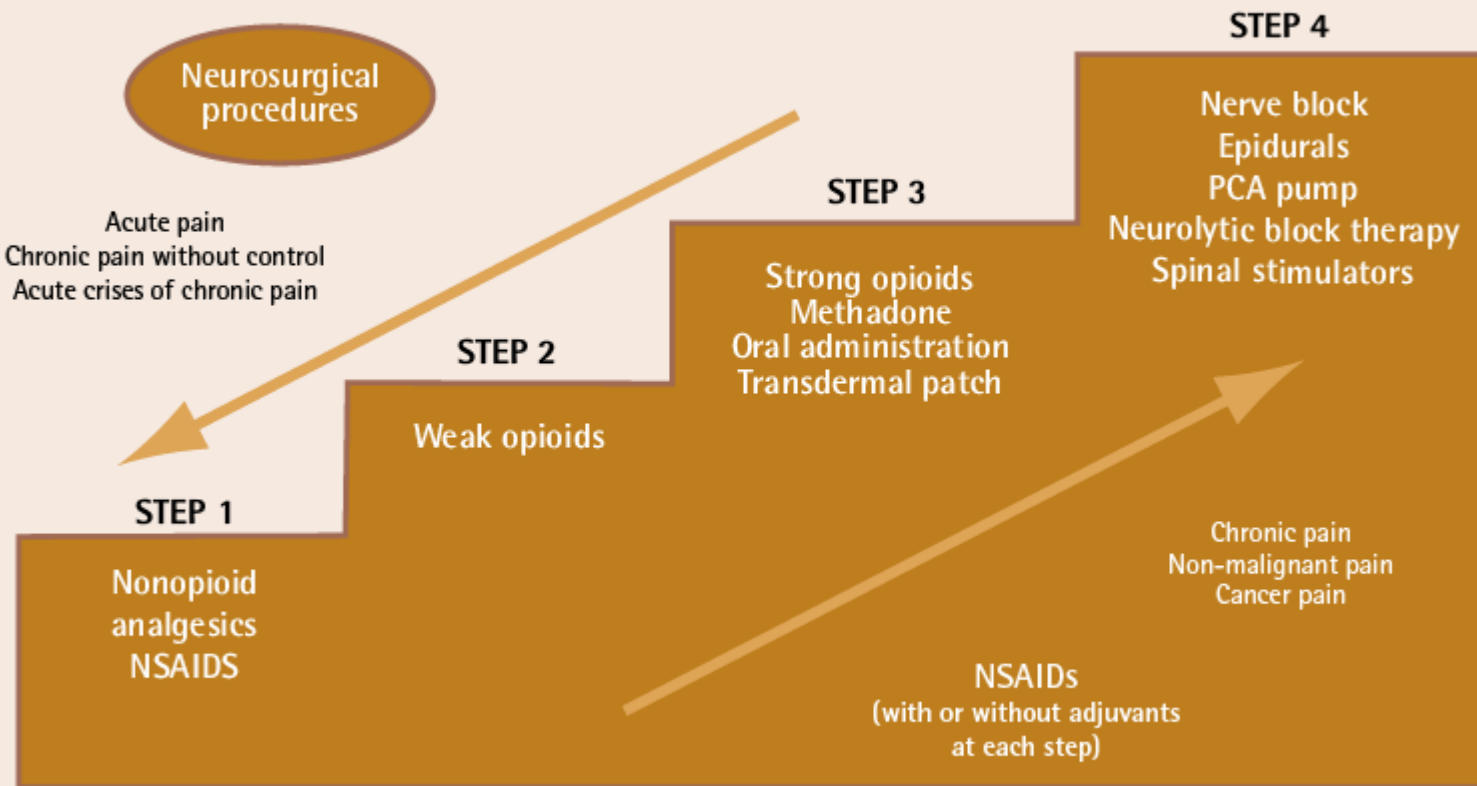
^b *Research Department, Tikun Olam LTD, Israel*

^c *Institute for Drug Research, School of Pharmacy, the Hebrew University of Jerusalem, Israel*

Der Anteil der Patienten, die ihre Schmerzen auf einer visuellen Analogskala **mit 8 bis 10 von maximal 10 einstuft**, ist von **52,9 % vor Beginn der Behandlung** auf unter **4,6 % gesunken**. Gleichzeitig sagten **36,0 % der Patienten**, dass sie die **Opioide**, die sie zuvor zur Schmerzbehandlung erhalten hatten, **abgesetzt hätten**, weitere 9,9 % hatten die Dosis reduziert. Etwa gleich viele Patienten hatten andere Schmerzmittel wie Steroide (31,7 %) oder Analgetika/Antipyretika (31,6 %) abgesetzt.

1. **Tumor-Heilungsrate** ↑
5 Jahre Überlebenszeit ↑↑
2. **WHO Stufenschema**
pathomechanismenorientierte Schmerztherapie
3. **Durchbruchschmerz ROO's**
4. **Cannabinoide**

Figure 2. New adaptation of the analgesic ladder



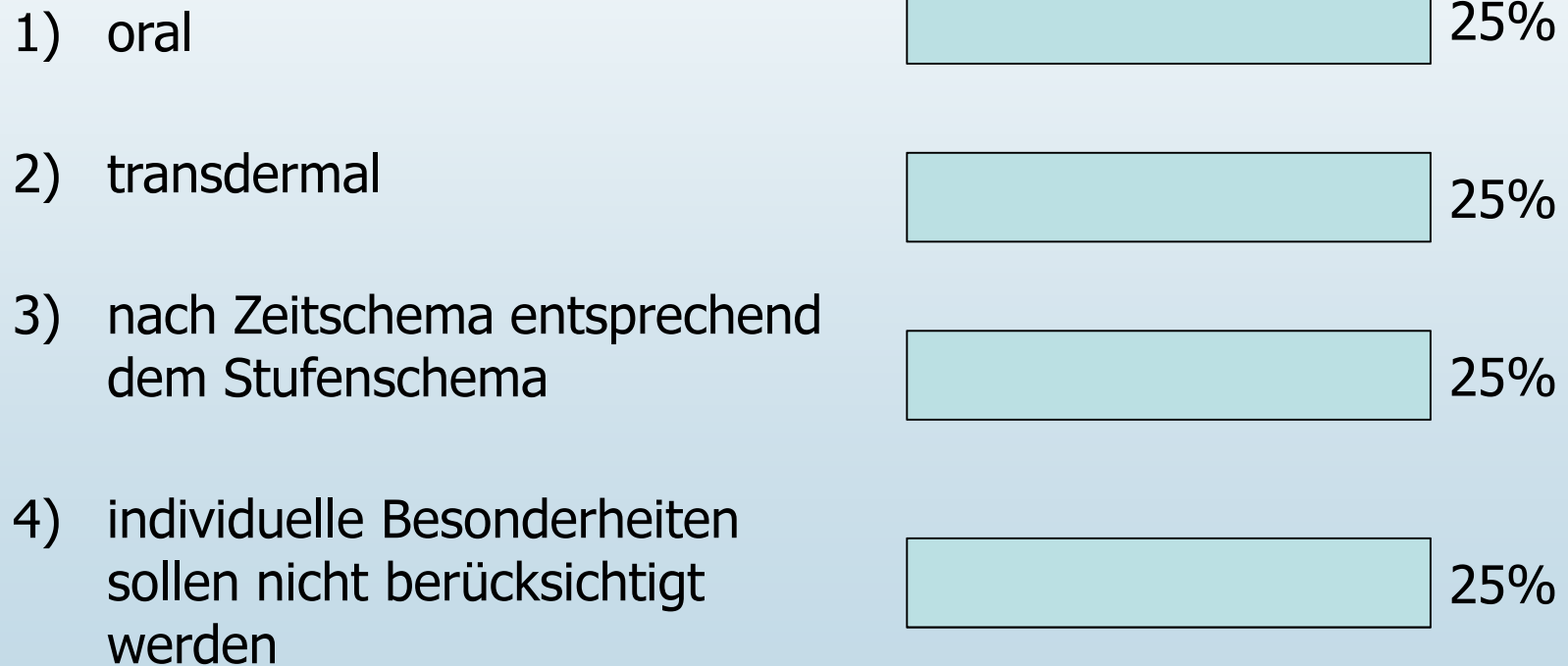
NSAID—nonsteroidal anti-inflammatory drug, PCA—patient-controlled analgesia.

A large indoor greenhouse with rows of plants and hanging lights. The plants are supported by tall wooden stakes. The ceiling is a complex metal structure with many lights hanging from it. The text "Vielen Dank!" is overlaid in the center.

Vielen Dank!

Fragen zu „Tumorschmerztherapie“

Grundsätze der Tumorschmerztherapie nach WHO-Richtlinien sind....



Non Votes : ##

000



Fragen zu „Tumorschmerztherapie“

Tramadol 600 mg entspricht ...

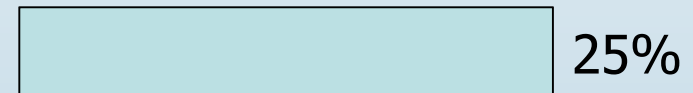
1) 120 mg Mundidol



2) 60 mg Mundidol



3) 50 µg Durogesic



4) 25 µg Durogesic

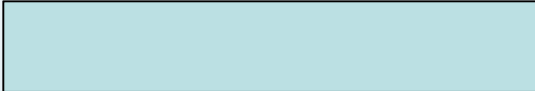

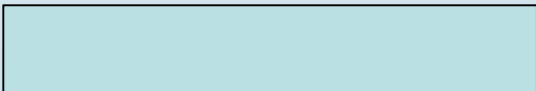
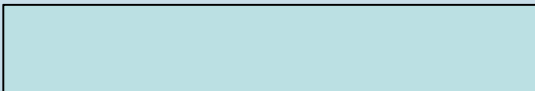


Non Votes : ##

000 

Fragen zu „Tumorschmerztherapie“

Welche Antwort trifft bei Nichtopioiden zu?

- | | | |
|--|---|-----|
| 1) Metamizol kann mit Paracetamol kombiniert werden. |  | 25% |
| 2) Kombination Diclofenac/Metamizol ist möglich. |  | 25% |
| 3) Die Wirkung von Paracetamol wird durch 5-Hydroxytryptamin-3-Antagonisten nicht beeinflusst. |  | 25% |
| 4) Metamizol darf aufgrund des Risikos der Agranulozytose nicht verwendet werden. |  | 25% |




Non Votes : ##

000



Fragen zu „Tumorschmerztherapie“

Was passiert, wenn Sie zusätzlich zu Buprenorphin Fentanyl verabreichen?

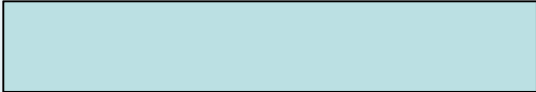

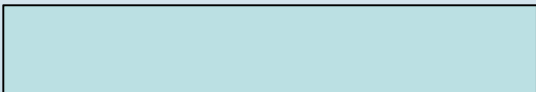

- | | | |
|---|---|-----|
| 1) Die Wirkung von Buprenorphin wird abgeschwächt. |  | 33% |
| 2) Das Fentanyl wird antagonisiert. |  | 33% |
| 3) Die Wirkungen von Buprenorphin und Fentanyl addieren sich. |  | 33% |

Non Votes : ##

000 

Fragen zu „Tumorschmerztherapie“

Welche Antwort treffen zu?

- | | | |
|--|---|-----|
| 1) Neuropathische Tumorschmerzen sind morgens am stärksten. |  | 25% |
| 2) Die Chronobiologie des neuropathischen Schmerzes kann mit 24 Stunden wirksamem Tramadol ret. (Adamon) gut behandelt werden. |  | 25% |
| 3) Tramadol ret. ist unwirksam bei neuropathischen Schmerzen. |  | 25% |
| 4) Tramadol ret. sollte zu Beginn mit einem Antiemetikum kombiniert werden. |  | 25% |

Non Votes : ##

000 

Fragen zu „Tumorschmerztherapie“

Welche periphere Wirkung eines reinen μ -Agonisten am Beispiel Morphin treffen zu?

1) Analgesie im entzündeten Gewebe



2) Obstipation



3) Tonuserhöhung der glatten Muskulatur



4) Übelkeit und Erbrechen



Non Votes : ##

000



Fragen zu „Gastrointestinale Symptomenkontrolle“

Welche der folgenden Laxantien sind osmotisch wirksam?

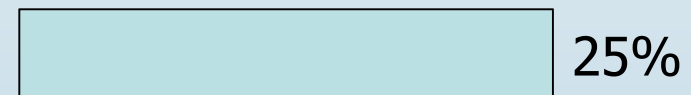
1) Lactulose



2) Natriumpicosulfat



3) Macrogol



4) Paraffin



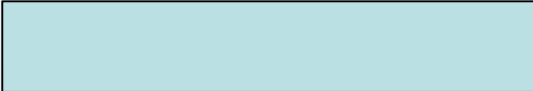

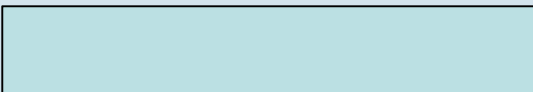

Non Votes : ##

000



Fragen zu „Gastrointestinale Symptomenkontrolle“

Unter Obstipation versteht man...

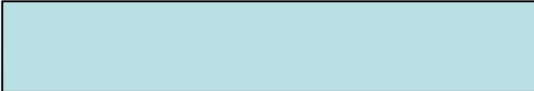

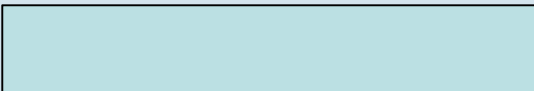
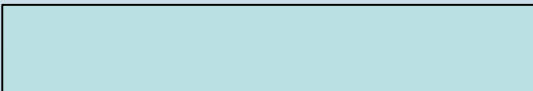
- | | | |
|---|---|-----|
| 1) eine Stuhlfrequenz von weniger als fünf Stühle pro Woche |  | 25% |
| 2) eine Stuhlfrequenz von weniger als drei Stühle pro Woche |  | 25% |
| 3) Das Therapeutikum der Wahl bei Obstipation ist Laevolac |  | 25% |
| 4) Obstipation beeinträchtigt die Lebensqualität |  | 25% |

Non Votes : ##

000 

Fragen zu „Cannabinoide in der Palliativmedizin“

Welche der Antworten trifft zu?

- | | | |
|--|---|-----|
| 1) Cannabinoide sind bei der Behandlung von Übelkeit und Erbrechen als Therapie der ersten Wahl einzusetzen. |  | 25% |
| 2) Cannabinoide sind bei Übelkeit und Erbrechen in der Kombination mit Standardantiemetika zu verwenden. |  | 25% |
| 3) Cannabinoide müssen langsam titriert werden. |  | 25% |
| 4) Cannabinoide wirken bei Appetitlosigkeit |  | 25% |

Non Votes : ##

000 



Patientenakte

Fallinfo 1: Carola



Anamnese von Carola, 57 Jahre

- › 57 Jahre, 168 cm, 70 kg
- › Finanzbeamtin, verheiratet, zwei erwachsene Kinder
- › seit 4 Jahren Ramipril-Einnahme (5 mg/d) wegen Hypertonus – derzeitiger Blutdruck 140/100 mmHg
- › Flupirtin und gelegentlich Tramadol (200 mg ret.) wegen chron. lumbaler Rückenschmerzen
- › Metamizol wegen Hautausschlag abgesetzt





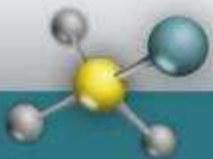
Patientenakte

Fallinfo 2: Carola



Anamnese von Carola, 57 Jahre

- Voroperation:
Hemicolektomie rechts wegen Colon-CA (08/2010) –
danach adjuvante Chemotherapie
- Post-OP - Tramadol 200 mg ret.





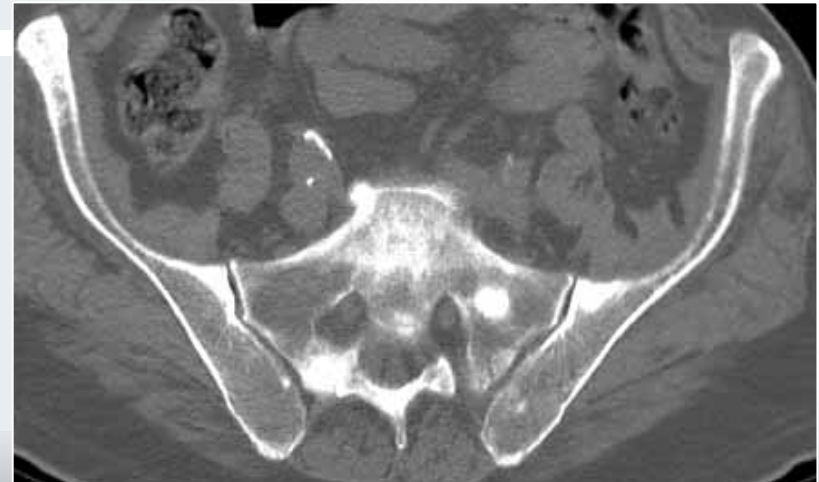
Patientenakte

Fallinfo 3: Carola

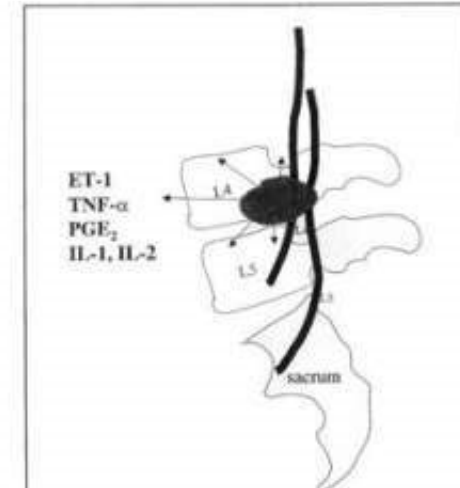
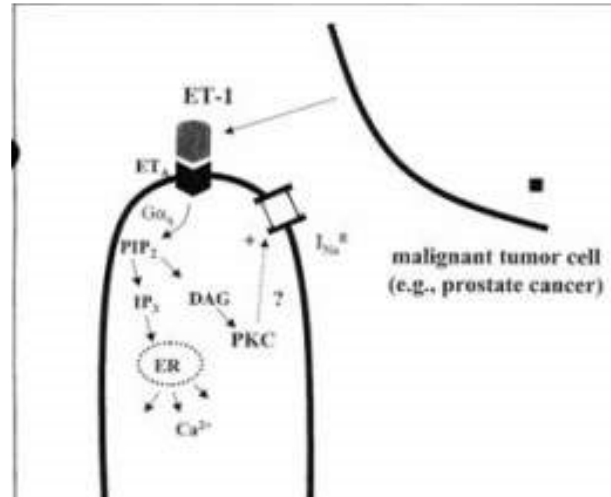
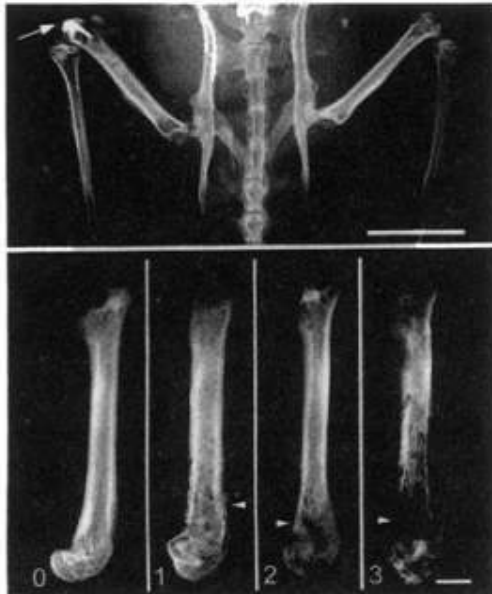


Anamnese von Carola, 57 Jahre

- › 03/2011: Schmerztherapie: 200 mg Tramadol ret.
- › 03/2011: Zunahme der drückenden lokalen Rückenschmerzen im lumbosakralen Übergang (NRS 6)
- › Diagnose von **Knochenmetastasen** im Os sacrum
Schmerztherapie nicht ausreichend
- › Bestrahlung geplant –
Bestrahlungsbeginn in 2 Wochen



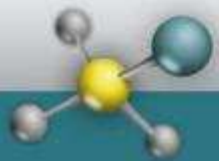
Schmerzentsstehung bei Knochenmetastasen - tierexperimentelle Studien



**Metastasen-
schmerz ist ein
„mixed pain“**

Endothelin wird im Bereich von Metastasen freigesetzt und bindet an Endothelin-Rezeptoren (ET₁) auf dem Nozizeptor

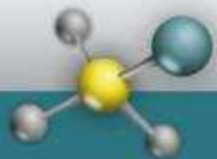
- **Entstehung von Nozizeptorschmerz**
- Intrazelluläre Ca-Erhöhung
- Freisetzung von TNF alpha
- Bildung von spontanaktiven Na-Kanälen
- **Entstehung von Nervenschmerzen**



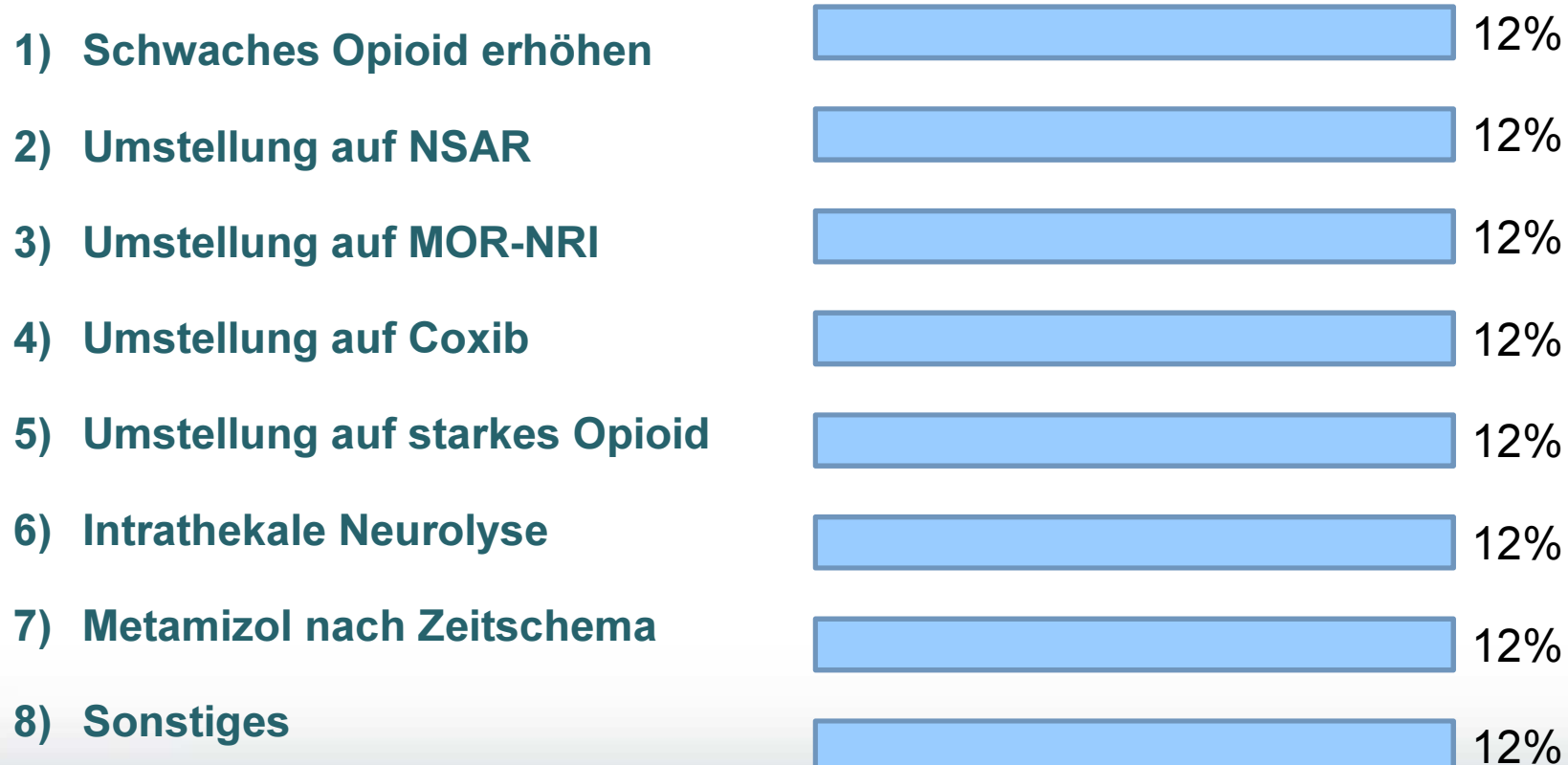
Exkurs: Strahlentherapie / Radiatio

Ansprechrate (Schmerzlinderung) der Knochenmetastasen auf Strahlentherapie:	ca. 80%
Die Schmerzreduktion liegt bei	60% - 70%
Rekalzifizierung	30% - 50%

Nebenwirkungen	Ort der Bestrahlung
> Mukositis	HWS
> Ösophagitis	BWS
> Übelkeit, Erbrechen	
> Enteritis, Cystitis	LWS
> Müdigkeit	
> Thrombo-/Leukopenie	



Wie würden Sie Carola bis zur Bestrahlung schmerztherapeutisch einstellen?



Non Votes : ##





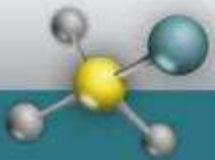
Patientenakte

Fallinfo 4: Carola



Aktuelle Schmerztherapie 05/2011

- Tramadol ret. schrittweise auf 2 x 200 mg/d erhöht, zusätzlich 100 mg gtt bei Bedarf
- Diclofenac ret 2 x 75 mg/d
- Bisphosphonat oral einmal pro Woche durch den Strahlentherapeuten
- Trotz Strahlentherapie (niedrig fraktioniert) nach 4 Wochen keine ausreichende Schmerzreduktion





Patientenakte

Fallinfo 5: Carola

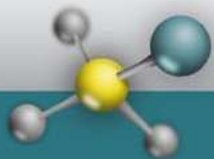


Aktuelle Situation

- Schmerzwerte NRS: 3-4 im Stehen, 6 beim Sitzen oder Liegen
- Schmerzlokalisierung weiter im Kreuzbeinbereich
- Schmerzcharakter: drückend, bohrend



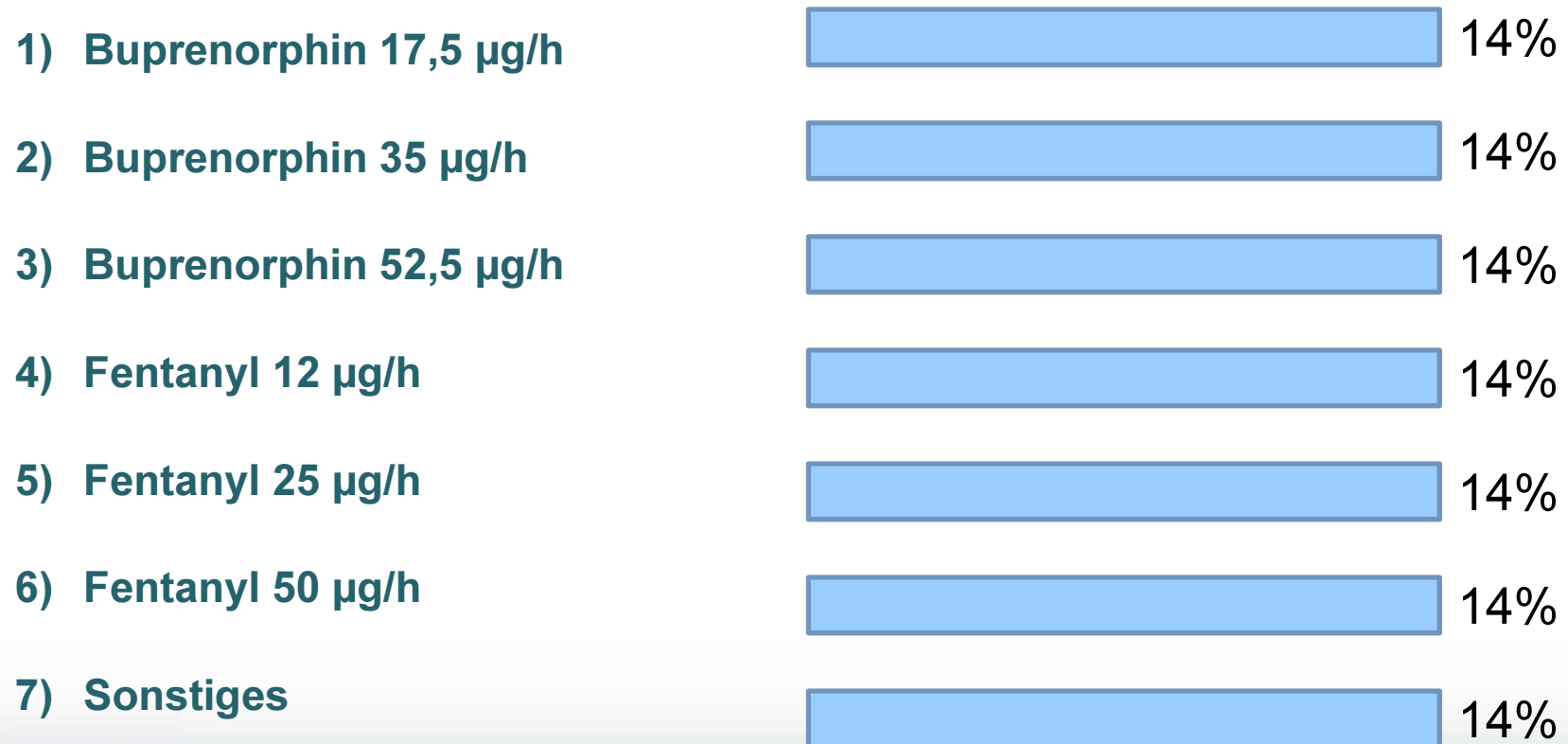
Wie würden Sie die Schmerztherapie verändern?



Non Votes : ## 000



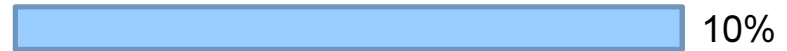
Wenn Sie auf ein transdermales starkes Opioid umgestellt hätten, welche Anfangsdosierung hätten Sie gewählt?



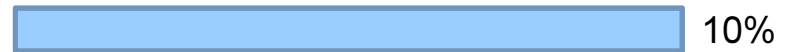
Non Votes : ## 000

Wenn Sie auf ein orales starkes Opioid umgestellt hätten, welche Anfangsdosierung hätten Sie gewählt?

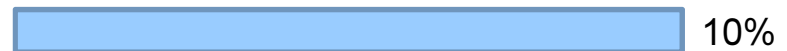
1) Morphin 30 mg



2) Morphin 60 mg



3) Morphin 90 mg



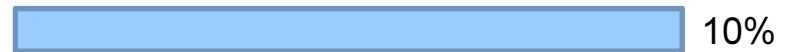
4) Morphin 120 mg



5) Hydromorphon 4 mg



6) Hydromorphon 8 mg



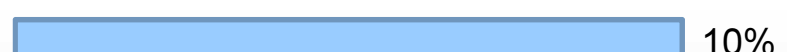
7) Hydromorphon 12 mg



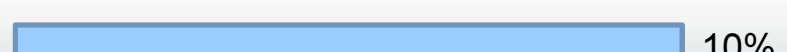
8) Hydromorphon 16 mg



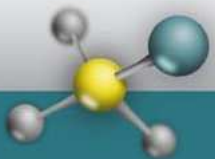
9) Oxycodon 20 mg



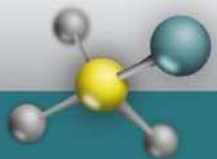
10) Sonstiges



Non Votes : ## 000

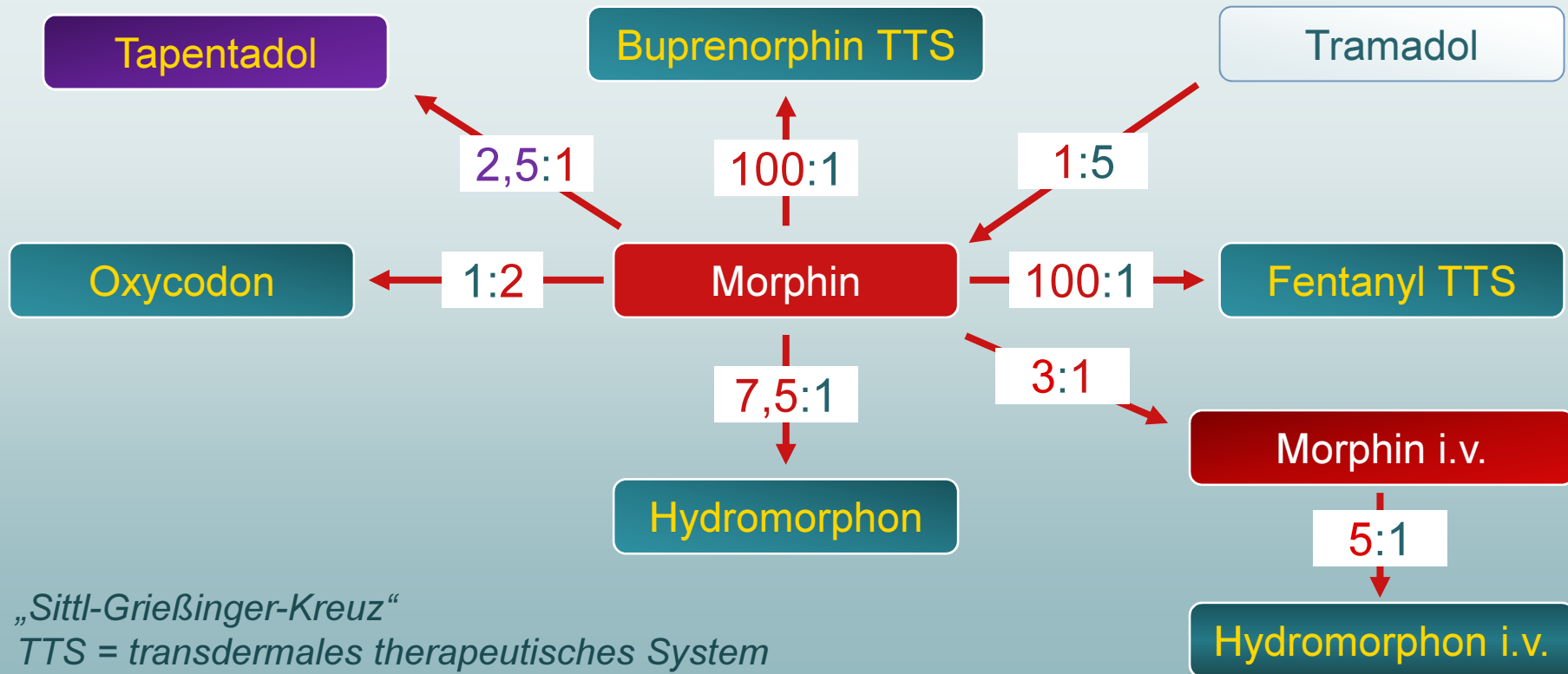


Wenn Sie auf MOR-NRI umgestellt hätten, welche Anfangsdosierung setzen Sie ein, und in welchen Schritten titrieren Sie Tapentadol auf?



Non Votes : ## 000

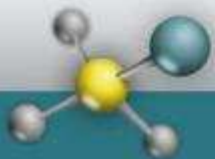
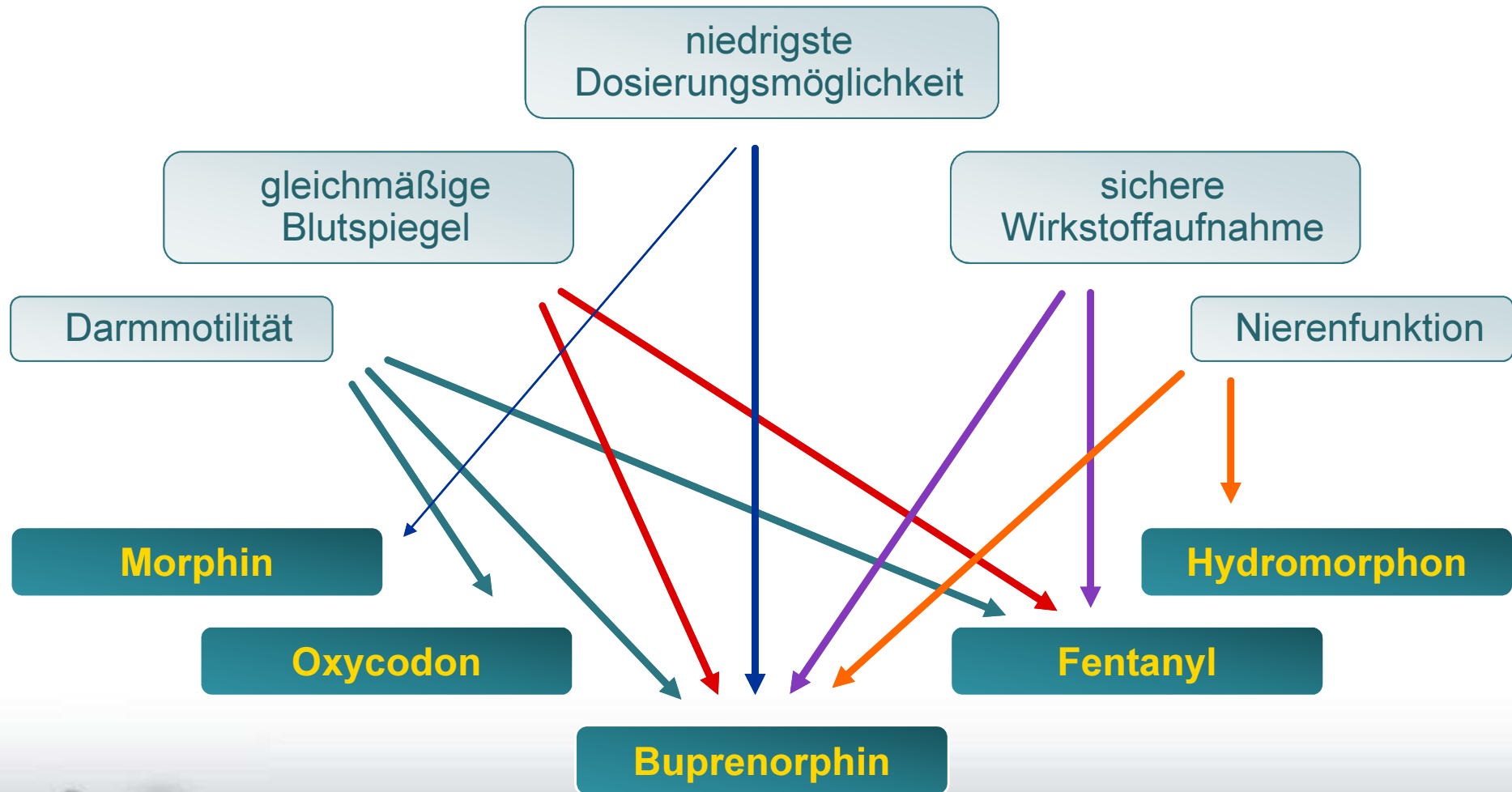
Umrechnung zentral wirksamer Substanzen (oral, transdermal)



- ▶ Dosisreduktion (30-50%) bei Umstellung wegen Nebenwirkungen
- ▶ Hohe Ausgangsdosierung erfordert individuelle Titration



Auswahlkriterien für eine optimale Opioidtherapie





Patientenakte

Fallinfo 6: Carola



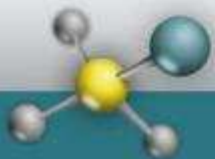
Schmerztherapie nach Umstellung (06/2011):

- **Umstellung auf Buprenorphin transdermal**
initial 35 µg/h – nach einer Woche 52,5 µg/h
- **Absetzen von Diclofenac** aufgrund erhöhter Kreatinin- und Harnstoffwerte
(Kreatinin von 1,0 auf 1,5 mg/dl, Harnstoff 185 mg/dl)
- **Macrogol** – nur gelegentlich
- **Bisphosphonat** (Alendronat)



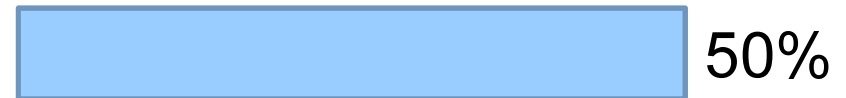
Opioide bei Niereninsuffizienz

- Kumulation aktiver Metabolite von **Morphin** (z.B. Morphin-6-Glucuronid) und Tramadol ¹⁾
- **Hydromorphon** - keine analgetisch aktiven Metabolite
- Verlängerte HWZ von **Oxycodon, Tramadol** ¹⁾
- **Fentanyl**-Akkumulation bei kontinuierlicher Gabe ²⁾
- Da sich die Pharmakokinetik von **Buprenorphin** bei Nierenversagen nicht ändert, ist die Anwendung bei Niereninsuffizienz ohne Dosisreduktion möglich ³⁾

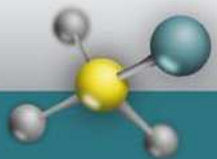
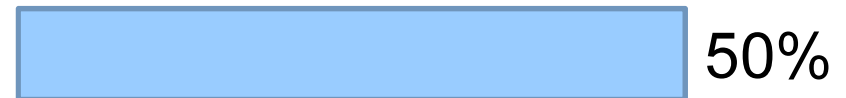


Würden Sie bei einem starken Durchbruchschmerz Buprenorphin mit buccalem Fentanyl kombinieren?

1) Ja



2) Nein



Non Votes : ## 000





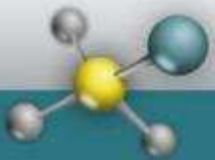
Patientenakte

Fallinfo 7: Carola



Weiterer Verlauf

- **Schmerzwert nach Umstellung: NRS 3/5**
- In den Abendstunden 4 bis 5-mal ziehende Schmerzen auf der Oberschenkelinnenseite, die wenige Minuten andauern
- **Taubheitsgefühl** im schmerzhaften Areal





Patientenakte

Fallinfo 8: Carola



Situation 10/2011:

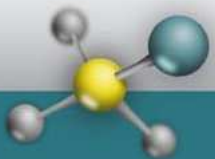
- Aufgrund der neuropathischen Schmerzen im Oberschenkel wurde ein **MRT** durchgeführt:
 - **Metastasen im Os sacrum**
 - **Verdacht auf Tumorinfiltration im Plexus lumbalis**



Wie würden Sie den neu aufgetretenen neuropathischen Schmerz behandeln?



Non Votes : ## 000





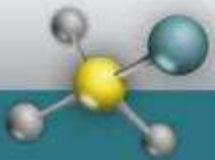
Patientenakte

Fallinfo 9: Carola




Aktuelle Situation und weiterer Verlauf

- **Dexamethason** 40 mg als Kurzinfusion, danach orale Gabe und schrittweise Reduktion über 10 Tage (20, 16, 12, 8, 4, 0 mg)
- **Erhöhung Buprenorphin auf 70 µg/h**
- Bei Schmerzattacken: buccales Fentanyl 200 µg
- **Pregabalin** 2 x 25 mg – danach Erhöhung auf 2 x 50 mg
- Patientin kommt damit aktuell gut zurecht




Sinnvolle medikamentöse Therapieoptionen für Carola



- Duloxetin
60 mg/d

- Buprenorphin
70 µg/h



- Pregabalin
2 x 50 mg/d

- Oxycodon/Naloxon
2 x 40 mg/d



- Tapentadol retard
2 x 200 mg/d



Was bedeutet Lebensqualität für einen Tumorpatienten?

Antwort eines Patienten:

- „Schmerzen so im Griff zu haben, dass es aushaltbar ist“
- „Geistig auf der Höhe sein“
- „Angehörige oder Freunde, die hinter mir stehen“
- „Akzeptanz meiner Entscheidungen und meiner Emotionen“



PRESSESCHWERPUNKT

Diagnose: Systemfehler

- Top-Mediziner zeigen schonungslos auf, woran es in Spitälern und Praxen krankt.
- Ein Buch, das mit Lügen abrechnet und Lösungen liefert.
- Die Fakten erschüttern.



Dr. Rudolf Likar
Dr. Herbert Janig
Dr. Georg Pinter
Dr. Ferdinand Waldenberger

Aufgezeichnet von
Andrea Fehring und
Thomas Köpf

IM KRANKEN HAUS

Ärzte behandeln
das Gesundheitssystem

ISBN 978-3-8000-7742-7

ca. 208 Seiten

Hardcover mit Schutzumschlag

14,3 x 21,5 cm

EUR [A] / [D] 24,95

Auslieferung: Ende Jänner 2020

eBook



Werbemittel: A2 Plakat

ISBN 978-9-900-99117-5

Wir brauchen dringend Lösungen!

Im vorliegenden Buch stellen sich erfahrene und renommierte Ärzte dem System. Klar und kompakt, heilsam und ehrlich.

KABEG

KLINIKUM KLAGENFURT
AM WÖRTHERSEE

Dr. Rudolf Likar
Dr. Georg Pinter Dr. Herbert Janig
Thomas Frühwald Dr. Karl Cernic



ES LEBE DER TOD

Tabuthema Sterben

ueberreuter

»Der Tod ist nicht so schrecklich, wie alle meinen. Er gehört zum Leben, man darf ihn nicht ausblenden.«

Univ.-Prof. Dr. Rudolf Likar, Intensivmediziner am Klinikum Klagenfurt und 1. Vizepräsident der Österr. Palliativgesellschaft (OPG), kennt den Tod wie kein anderer. Er und sein Autoren-Team wollen aufklären und Hoffnung geben.

Anhand von Beispielen aus dem Ärztealltag zeigt sich: Sterbende weinen am Ende nie. In den letzten Augenblicken sind sie mit sich völlig im Reinen. Das Leid und die Trauer treffen die Angehörigen.

Als Arzt muss man sich diesem Tabuthema stellen, täglich: Wann beginnt das Sterben und wann endet das Leben wirklich?

Was uns alle betrifft: Wie sorgt man rechtzeitig vor? Warum ist der Tod im Krankenhaus für Ärzte keine Option? Sterbehilfe und der gesetzliche Umgang in europäischen Ländern. Und inwieweit hilft Spiritualität, den Übergang in eine andere Daseinsform zu ebnen?

Die Antworten auf die großen Fragen der Menschheit kommen aus der Medizin, der Wissenschaft, dem Rechtsbereich, der Religion, der Kultur und einer Gesellschaft, die den Tod als Teil des Lebens sieht.