

# Hausärztetag 2022

Was Sie schon immer über Schmerztherapie wissen wollten...  
Kurzes Repetitorium zur medikamentösen (Tumor-)Schmerztherapie

Dr. med. Hans- Jürgen Flender

Facharzt für Anästhesie, DEAA

Spezielle Schmerztherapie

Manuelle Medizin

Palliativmedizin

# Kasuistik

## Medikation

- **Novaminsulfon** 3 x 15°- 20°
- **Tramadol** 2-3 x 40 Hübe (je 5°) = 2-3 x 200° = 2-3 x 500 mg
- b. Bed. **Morphin** 20 mg s.c., „häufiger“, ist wirksam
- b. Bed. **Codein** Supp.

anamnestisch: **Morphin 60 ret. Tbl.** und **Fentanyl TTS 100 µg/h** wegen Erbrechens abgesetzt, sei ohne Wirkung gewesen

- MCP 3 x 30°
- Omeprazol 20 1x1
- Rohypnol 1mg z.N.
- Lactulose 1Eßl.,
- Bed. Dulcolax Drg.

## Fragen bei schmerztherapeutischen Problemen

- Schmerzanalyse/ Schmerzdiagnose?
- WHO- Schema vollständig umgesetzt?
- Applikationszeiten? Resorption?
- Wirkdauer? Kumulation?

## Fragen bei schmerztherapeutischen Problemen

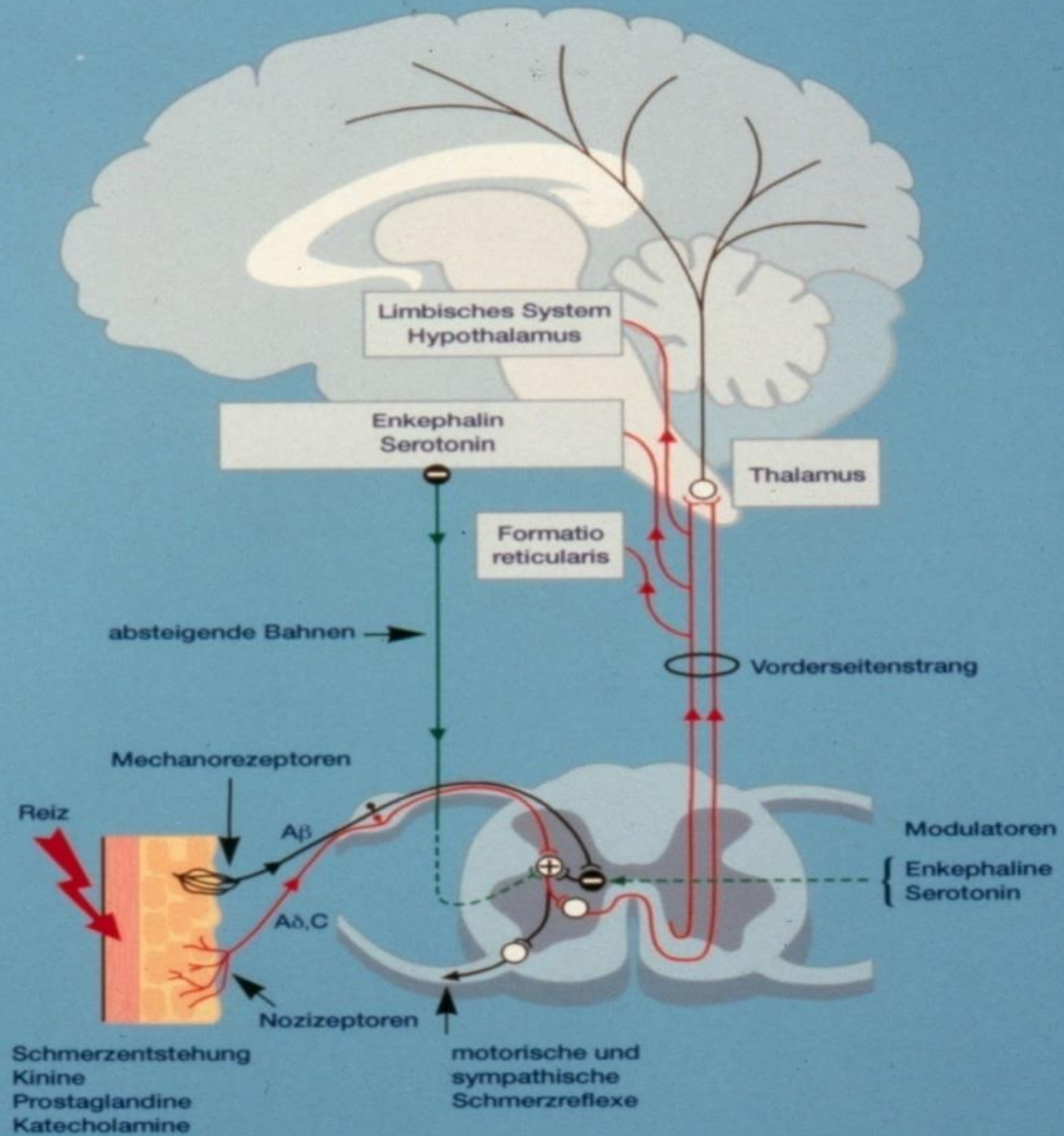
- Durchbruchschmerz oder end-of-dose-pain?  
Therapiestrategien
- Bedarfsmedikationen zur Attackenkupierung
- Co-Analgetika berücksichtigt?
- Dosissteigerung sinnvoll? Opioidrotation?

## Fragen bei schmerztherapeutischen Problemen

- Weiteres Vorgehen?  
L-Polamidon, Ketamin oder Cannabinoide sinnvoll?
- Notfallmedikationsliste

**Schmerzanalyse/Schmerzdiagnose korrekt?**

# Schmerzwege



# Nozizeptives System, Nozizeptoren, Fasertypen, Spinale Bahnen und Projektionsareale, Baumgärtner U, Schmerz 2010, 24:105- 113

- **Das nozizeptive System** stellt kein solitäres anatomisch-funktionelles Gebilde mit einem Eingang und einem festen Ziel dar, sondern **ist in höchstem Grade plastisch**.
- Während auf Ebene der primären Afferenzen noch nozizeptiv-spezifisch kodierende Neurone identifizierbar sind, die jedoch schon größtenteils polymodalen Charakter haben, kommt es **bereits im Rückenmark zu vielfältigen Interaktionen zwischen nozizeptiver und nicht-nozizeptiver Information**.
- **Deszendierende serotoninerge, adrenerge und opioiderge Bahnen modulieren** über Rezeptorsubtypen und Interaktionen mit anderen Neurotransmittern bereits **die Eingänge ins Hinterhorn**.
- **Weiter zentralwärts nehmen die Interaktionsmöglichkeiten** über den Thalamus und schließlich in den kortikalen Projektionsarealen **zu**, wo letztendlich die Schmerzempfindung des Individuums entsteht.
- Die immense Komplexität der möglichen Verarbeitungsschritte und damit die **Unvorhersagbarkeit der individuellen Schmerzempfindung** machen die Erforschung des nozizeptiven Systems zu einer wichtigen Herausforderung



# Schmerztypen

## Nozizeptorschmerz

- Somatisch
- Knochen, Periost, Weichteile, Gefäße, Inflammation
- umschrieben, lokalisierbar
- schneidend, reißend, bohrend
  
- Viszerum
- Vizerale Häute, Organkapseln, Inflammation
- schlecht lokalisierbar
- dumpf, kolikartig

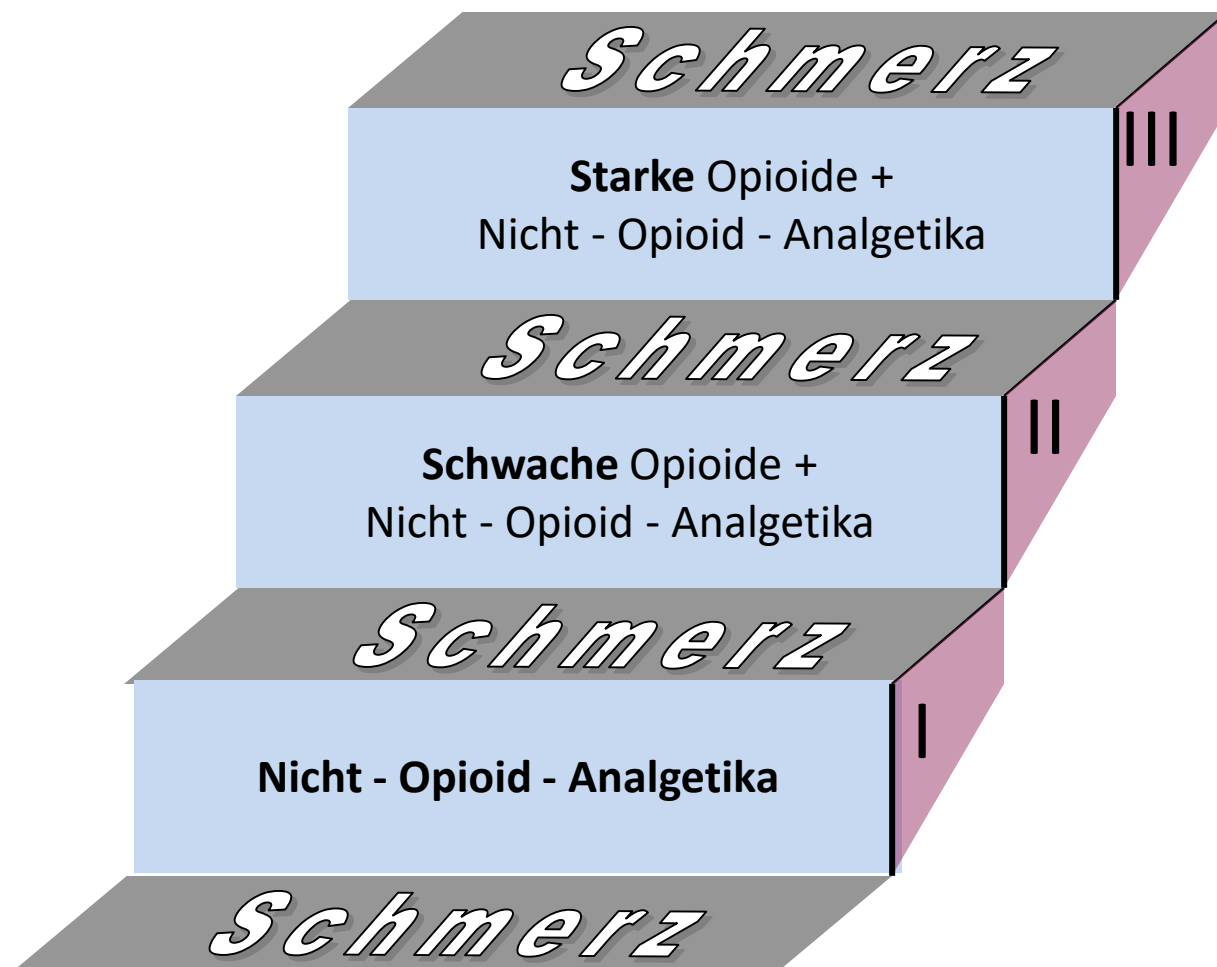
## Neuropathischer Schmerz

- Zentral, Wurzel, Plexus, peripherer Nerv
- Läsion des somatosensorischen Systems, Deafferentierung
- Hypästhesie, Dysästhesie, Allodynie, Hyperästhesie
- Plus-/Minus-Symptome
- neuroanatomisch zuzuordnen
- brennend, einschließend, elektrisierend, blitzartig

**WHO- Schema vollständig umgesetzt?**

# WHO – Stufenschema 1986, Robert Twycross

---



# Wirksamkeit des WHO- Stufenschemas

- WHO, Genf, 1986
- WHO- Methode zur Linderung von Krebschmerz, Slogan: „Freiheit von ...“
- 90 % der Patienten Linderung, Zech D et al, 1995, Pain 63:65-76
- Risikofaktoren für schlechte Ergebnisse: Neuropathischer Schmerz, **Durchbruchsschmerz**, mehrfache Dosiserhöhungen/ Woche, Psychische Not, Alkohol/ Drogen
- 93 % der Patienten hatten gute Schmerzlinderung bei fehlenden Risikofaktoren, Bruera et al, 1995, JPSM 10:348

# Stufe I

- **Nicht-Opioid-Analgetika**
- Azetylsalizylsäure
- Diclofenac
- Ibuprofen
- Naproxen
- Cox 2 -Hemmer
  
- Paracetamol
  
- Novaminsulfon

# Warnhinweise

- Keine Kombination von NSAR mit COX 2
- NSAR oder COX 2 und Niereninsuffizienz
- NSAR oder COX 2 erhöhen das kardiovaskuläre Risiko
- NSAR oder COX 2 erhöhen das gastrointestinale Risiko, NSAR > COX 2
- Cave NSAR oder COX 2 bei sehr alten und/oder exsikkierten Patienten
- Kombination von NSAR oder COX 2 mit Diuretika, Steroiden, nephrotoxischen Medikamenten unter Beachtung der Komorbidität
- Kombination von NSAR und Metamizol /oder PCM kann sinnvoll sein
- Cave Paracetamol und Hepatopathie
- Metamizol: Cave rasche i.v. – Gabe, BB-Kontrolle?

# Fazit

## **Optimierung der Basisanalgesie durch:**

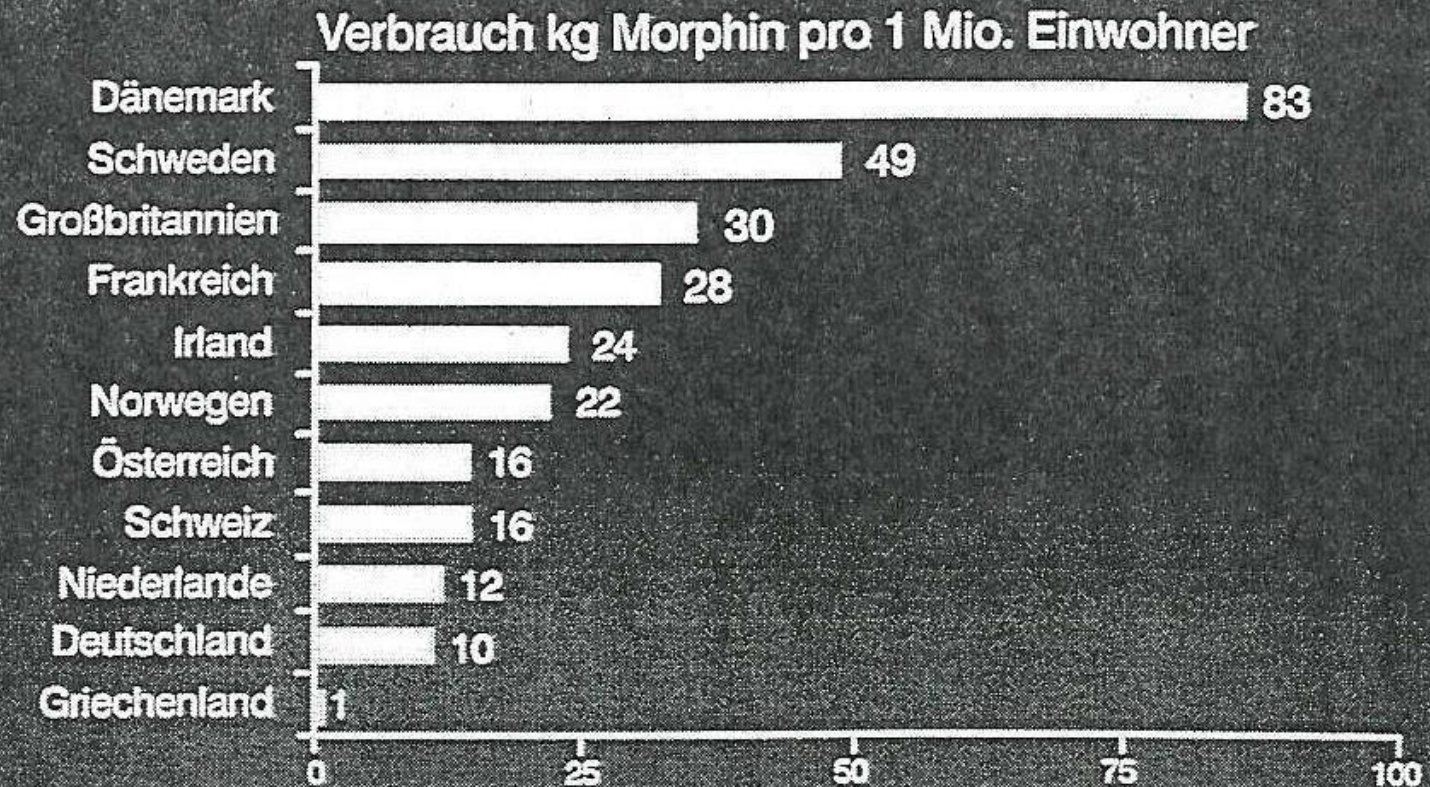
- Berücksichtigung der Stufe I
- Auswahl des Medikamentes möglichst nach pathophysiologischer Schmerzursache
- Beachtung der Komorbiditäten
- Einsatz durch potentielle Organschädigungen eingeschränkt

***„Wenn Aspirin oder Paracetamol den Schmerz nicht ausreichend lindern , sollte ein Opioid gegeben werden“***

Twycross und Lack , 1983



# Morphinverbrauch im internationalen Vergleich 1995



Quelle: WHO 1997

Morphinverbrauch im internationalen Vergleich, WHO 1997

## Schwache Opioidе WHO II

- Tramadol ret.	100-200 mg	8-12stdl.
- Tilidin/Naloxon ret.	50-200 mg	8-12stdl.
- Dihydrocodein ret.	60-120 mg	8-12stdl.
- Tilidin/Naloxon Tr./Kps.	20°=50 mg	b. Bed.
- Tramadol Tr./Kps.	20°=50 mg	b. Bed.

**Wirkstärken: WHO II : Morphin = 1 : 10**

# Starke Opiode WHO III

## oral

- |                              |                 |            |
|------------------------------|-----------------|------------|
| - Morphin ret. Tbl.          | 10- 200 mg      | 8-12 stdl. |
| - Oxycodon ret. Tbl.         | 5- 80 mg        | 8-12 stdl. |
| - Oxycodon/Naloxon ret. Tbl. | 5/2,5- 20/10 mg | 8-12 stdl. |
| - Hydromorphon ret. Tbl.     | 4- 24 mg        | 12 stdl.   |
| - Buprenorphin Tbl. s.l.     | 0,2- 0,4 mg     | 6-8 stdl.  |
| - Levomethadon Lsg.          | 2,5- 5- 10 mg   | 8- stdl.   |

(Cave Kumulation, HWZ – 64 Std.)

**Wirkstärken: Oxycodon : Morphin = 2,5 : 1**

**Hydromorphon : Morphin = 7,5 : 1**

# Starke Opioide WHO III/ Transdermale Systeme

Fentanyl- TTS Membranpflaster

Buprenorphin-TTS Membranpflaster Transtec pro<sup>®</sup>

Buprenorphin-TTS Membranpflaster Norspan<sup>®</sup>

## Wirkstärken:

**25 µg/h Fentanyl = 60 mg Morphin oral/ Tag**

**= 20 mg Morphin i.v./s.c./ Tag**

**35 µg/h Buprenorphin = 60 mg Morphin oral/ Tag**

# Fazit

- **Optimierung der Basisanalgesie:**
- An Alternativen zu Morphin denken: Opioidwechsel überlegen
- Hydromorphon kann Vorteile gegenüber Morphin haben, evtl. Mittel der Wahl beim Opioid-Wechsel (Organfunktion)
- Keine stereotype Dosiserhöhung der Opioide i.S. einer Dosis Eskalation unter Inkaufnahme von NW.
- Stimmt die initiale Schmerzanalyse noch? Wo ist der Fehler?
- Alternative: L- Polamidon

**Stimmen die kalkulierten Resorptions- und  
Wirkzeiten?**

# Praktische Aspekte der Galenik von Fentanyl- TTS

## Variable Pharmakokinetik

### Absorptionsquoten :

- 33,2% der Pat.: < 60 %
- 58,1 % : 60- 84 %
- 8,8 % : > 84 %

- Güttler K, Opioidwirkungen, Die Galenik macht den Unterschied, AINS 2012, 47:224-230

# Praktische Aspekte der Galenik von Fentanyl- TTS

## Variable Pharmakokinetik

- **Absorptionsquoten abhängig von Alter und Tumorart**
- <65 Jahre: 66 +- 12,6%
- >75 Jahre: 55 +- 12,4 %
  
- Magen-Darm-Tumor : 68 +- 12 %
- Bronchialtumor : 48+- 22 %



# Praktische Aspekte der Galenik von Fentanyl- TTS

## Variable Pharmakokinetik

- **Intraindividuelle Variabilität :**
- 68,5 % der Pat.: 2,8- 20 %
- 8,2 % der Pat.: 40- 75,1 %

# Praktische Aspekte der Galenik von Fentanyl- TTS

- Wärmeeinwirkungen ( Fieber, lokale W.)
  - Maximale Opioidkonzentration bis 3- fach
  - Sonnenbad mit Hauttemperaturanstieg v. 5° C verdoppelt den Fentanylplasmaspiegel, wärmebedingtes Dose-Dumping
  - Fentanyl TTS Wechsel 72 h? 11 % der Patienten haben nur eine Wirkung für 48 h.
- 
- Güttler K, Opioidwirkungen, Die Galenik macht den Unterschied, AINS 2012, 47:224-230

# Praktische Aspekte Oraler retardierter Opiode

- Oxycodon 2-Phasen-Präparate (biphasisch)
- Oxygesic : 40 % Wirkstofffreisetzung in der 1. Stunde
- 2-Phasen-Präparate vermeiden
  
- Einnahmeverhalten und Dose-Dumping (plötzliche Entleerung aus retardierten Systemen)
- Einnahme 30 min vor dem Essen mit 200 ml („Appetizer“)
  
- 6 h Halbwertsdauer bei einem Applikationsintervall von 12 h kann zu end-of-dose- pain führen
  
- Halbwertsdauer ist die Zeit in der die Plasmakonzentration über der Hälfte der max. Konzentration liegt (Parameter zur Beurteilung des Retardierungseffektes)

# **Opioide und eingeschränkte Organfunktion**

**?**

# Eingeschränkte Organfunktion

## Tilidin/ Naloxon

### Leber

- Prodrug
- Aktiver Metabolit: Nortilidin
- Synthese gestört
- Naloxon bioverfügbar
- Analgesie reduziert
  
- Empfehlung: ungeeignet, vermeiden

### Niere

- Nortilidin-synthese unverändert
- keine Kumulation
- Vorteil: Wird bei der Dialyse nicht eliminiert, stabiler Wirkspiegel
  
- Empfehlung: Dosis unverändert

# Eingeschränkte Organfunktion Tramadol

## Leber

- Demethylierung und Glukuronidierung
- Tramadol und der Metabolit O-Demethyl-Tramadol (Potenz Tramadol x 2-4)
- Kumulation
- HWZ verdoppelt
- Empfehlung: Dosisreduktion

## Niere

- 30 % unverändert über die Nieren ausgeschieden
- HWZ verdoppelt
- Kumulation
- Empfehlung: Dosisreduktion

# Eingeschränkte Organfunktion Morphin

## Leber

- Glucuronidierung
- Aktive Metaboliten Morphin-6-Glucuronid 5-10 %, analgetisch, Morphin-3-Glucuronid 60 %, Myoklonien
- Hepatische Clearance reduziert, Bioverfügbarkeit erhöht
- Dosisreduktion

## Niere

- Eliminations-HWZ von M-6-G und M-3-G erhöht
- Insbesondere Kumulation von M-6-G, linearer Bezug zur Creatinin-Clearance
- Plasma-HWZ x 9 mgl.
- Dtl. Dosisreduktion, evtl. vermeiden

# Eingeschränkte Organfunktion Oxycodon

## Leber

- Metabolisierung in Leber und Niere
- Inaktive Metaboliten Noroxycodon und Oxymorphon
- Clearance-Abnahme von Oxycodon, HWZ bis vierfach
- Empfehlung: Dosisreduktion

## Niere

- Kumulation von Oxycodon sowie Metaboliten
- Empfehlung: Dosisreduktion



# Eingeschränkte Organfunktion Hydromorphon

## Leber

- Hydromorphon-3-Glucuronid inaktiv, Hydromorphon-6-Glucuronid aktiv, aber nur Spuren vorhanden
- Reduzierter First Pass Effekt
- Empfehlung: mäßige Dosisreduktion
- Vorteil: Plasmaeiweißbindung nur 7,8 %

## Niere

- Keine aktiven Metaboliten
- Renale Ausscheidung von Hydromorphon
- Hydromorphon-Plasmaspiegel kann geringgradig erhöht sein
- Evtl. Dosisreduktion

# Eingeschränkte Organfunktion Fentanyl

## Leber

- N- Dealkylierung und Hydroxylierung, Metaboliten inaktiv
- Bei Patienten mit Leberzirrhose war die Fentanylkinetik unverändert
- Empfehlung: Dosis unverändert, evtl. mäßige Dosisreduktion

## Niere

- 10 % unveränderte renale Ausscheidung
- Fentanyl Clearance reduziert
- Mäßige Dosisreduktion

# Eingeschränkte Organfunktion Buprenorphin

## Leber

- Metabolisierung Leber, Ausscheidung Galle
- Inaktives Buprenorphin-3-Glucuronid und 1/40-potentes Norbuprenorphin
- Kumulation von Buprenorphin mgl.
- Empfehlung: Dosisreduktion

## Niere

- Keine Kumulation
- Keine Dosisanpassung notwendig
- Eiweißbindung an Globuline, keine Elimination bei Dialysepatienten

# Fazit bei LI oder NI ?

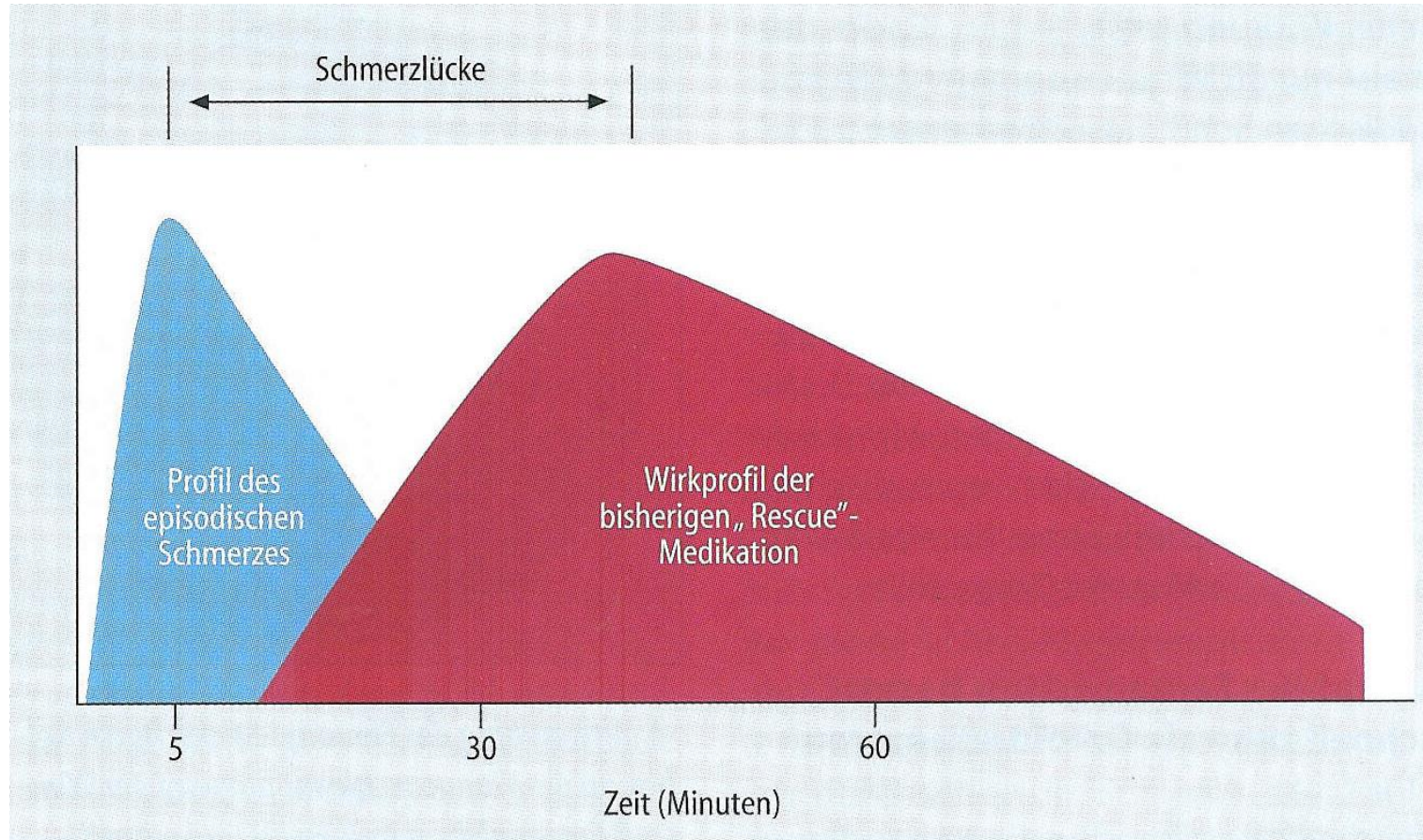
- Tramadol kumuliert, bei LI und NI reduzieren
- Tilidin bei LI vermeiden, günstig bei NI, kumuliert nicht
- Morphin kumuliert, vermeiden bei LI und NI
- Hydromorphon kumuliert weniger, mäßige Dosisreduktion, Plasmaeiweißbindung 7.8 %, günstig
- Fentanyl evtl. mäßig reduzieren
- Buprenorphin bei LI reduzieren, günstig bei NI, kumuliert nicht

**Besteht Durchbruchschmerz oder end-of-dose-pain, wie errechnen wir die Bedarfsmedikation?**

# Durchbruchschmerz

- Die anfallsartige Verstärkung mit maximaler Intensität, aufgepfropft auf ein akzeptables Schmerzniveau
- die basale Schmerzstärke ist niedrig bis mäßig unter Med.
- nicht gemeint ist der unkontrollierte Dauerschmerz
- nicht gemeint ist der Schmerz am Ende eines Dosisintervalls (end-of-dose pain)

# Durchbruchschmerz



▲ *Therapie episodischer Schmerzen: Problem der „Schmerzlücke“ bei der bisher eingesetzten „Rescue“-Medikation (modifiziert nach Zeppetella G, 2003)*

# Durchbruchschmerz

## Untergruppen:

- **Stimulusabhängig**, incident pain, willkürlicher Stimulus, Bewegung, Husten, Aufstehen, Sich Stellen, z.B.Knochenmetastase  
Prävalenz 50-60 %
- **Stimulusunabhängig**, spontan, ohne Aktivität, unwillkürlich, z.B. neuropathisch oder visceral (Hohlorgandehnung, Spasmen von Blase, Darm), Prävalenz 65 %

Zeppetella G, Ribeiro M, Pharmacotherapy of cancer related episodic pain, review, Expert Opinion Pharmacotherapy 2003, 4(4): 493-502

Beyer A, Durchbruchschmerzen- gibt es Strategien? Der Schmerz [Suppl 1] 2005, 11



# Durchbruchschmerz

## Prophylaxe-Strategie

- Prophylaxe 1
- Optimierung der Dauerschmerz-Therapie, Dosisanpassung der Basistherapie nach WHO-Schema
- evtl. Opioidwechsel

- Prophylaxe 2
- Verminderung der zentralen Übererregbarkeit
- insbesondere bei neuropathischer Schmerzkomponente mit Co-Analgetika

Liegt eine neuropathische Schmerzkomponente vor?  
Sind Co- Analgetika berücksichtigt?

# Antikonvulsiva

- Gabapentin, Pregabalin, Carbamazepin

## Indikation

neuropathischer Schmerz/ neuropathischer Durchbruchschmerz

- einschließender, elektrisierender Charakter
- Paroxysmen
  
- Na- und Ca- Kanalblockade
- Erhöhung der hemmenden GABA

# Antidepressiva

- Amitriptylin, Doxepin

## Indikation

- neuropathischer Schmerz  
von brennendem Charakter
- Aktivierung der absteigenden Hemmbahn
- unselektive Wiederaufnahmehemmung von NA und 5-HT
- extrazellulär NA u. 5-HT- Konzentrationserhöhung
- nozizeptive Transmitter Substanz P u. Glutamat erniedrigt
- NMDA- Rezeptor- Antagonismus
- 5- HT aktiviert Opioid- Interneurone

Lindner V, Deuschl G, Antidepressiva und Antikonvulsiva, Praktisches Einsatzprofil in der Schmerztherapie, Der Schmerz 2004, 18: 53-59

# Kortikosteroid

## Dexamethason

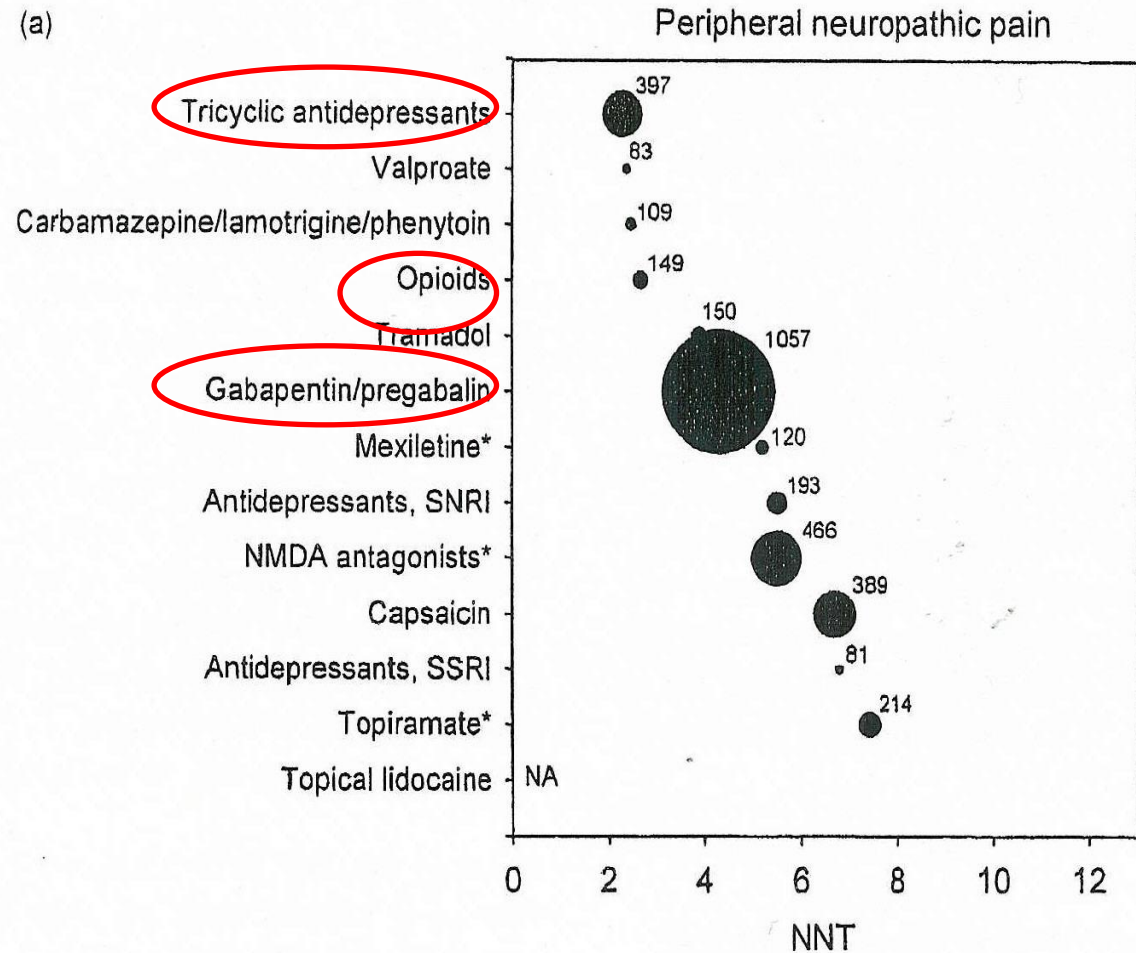
- Dekompression schmerzsensibler Strukturen

### Indikationen

- ICP
- Nerven - Plexus - Infiltration
- Rückenmarks - / Wurzelkompression
- Tumoren i . kl . Becken u . Retroperitoneum
- Pleura
- Weichteilinfiltration ( Kopf- Hals )
- Lymphödem
- Leberkapselspannung

# NNT

N.B. Finnerup et al. / Pain 118 (2005) 289-305



Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH, Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal, Pain 118: 289-305, 2005

Finnerup N B et al, Pharmacotherapy for Neuropathic Pain in adults: a systematic review and metaanalysis, Lancet Neurol 2015

- Tricyclische Antidepressiva NNT 3,6
- SNRI (Venlafaxin, Duloxetine) NNT 6,4
- Gabapentin NNT 6,3
- Pregabalin NNT 7,7

# Durchbruchschmerz Anfallskupierung

## **Anfallstherapie: oral**

- Dosis: **1/6- 1/10 der oralen Opioid- Tagesdosis**
  - Substanz: möglichst identisch mit Dauermedikation,  
ggf. in Morphinäquivalente umrechnen
- 
- Anschlagszeit ca. 30- 45- 60 min., Wirkdauer bis zu 4 Std.  
z. B. Morphin- Tropfen, Tbl., Hydromorphon- Tbl., L- Polamidon  
Tr. ...



# Durchbruchschmerz

## Anfallskupierung

### **Anfallstherapie: parenteral**

- Gesamttagesdosis Morphin oral oder Morphinäquivalente errechnen
- **Umrechnung: mg oral auf parenteral mg s.c./ i.v. = 3:1**

**Morphin s.c.**, 1/6- 1/10 der errechneten parenteralen

Gesamttagesdosis, Anschlagszeit ca. 15- 30 min., evtl. PCA

**Morphin i.v.**, 1/6- 1/10 der errechneten

parenteralen Tagesdosis , Titration 5- minütlich, evtl. PCIA

**Morphin i.m.** obsolet

# Durchbruchschmerz

## Anfallskupierung

### **Anfallstherapie: Oral transmucosal**

- **Fentanyl** (OTFC, oral transmucosal fentanyl citrate)

Dosistitration notwendig, 200- 1600 µg,

**keine eindeutige Korrelation zur Tagesdosis,**

**Anschlagszeit 5- 15 min., Wirkdauer 60-120 min**

Coluzzi PH et al. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR). Pain 2001, 91:123-130

Lichter JL et al. The Relative Potency of Oral Transmucosal Fentanyl Citrate Compared with Intravenous Morphine in the Treatment of Moderate to Severe Postoperative Pain. Anesth Analg 1999, 89: 732- 738

# Durchbruchschmerz Anfallskupierung

- **Fentanyl transmucosal buccal** (Effentora), Dosierung 100, 200, 400, 600, 800 µg, Titration notwendig, Auflösung 15 min.
- **Fentanyl transmucosal sublingual** (Abstral), Dosierung 50, 100, 200, 300, 400, 600, 800 µg, Auflösung 15 sec.
- **Anschlagszeit 10- 15 min.**, max. Plasmaspiegel 30- 45 min., **Wirkdauer 1- 2 Std.**

# Durchbruchschmerz Anfallskupierung

## **Anfallstherapie: transmucosal nasal**

- **Fentanyl- Nasenspray**, 50, 100, 200 µg/ 0,1ml Sprühstoß
- (z.B. Instanyl, 1,8 ml, 10 Dosen/ 2,9 ml, 20 Dosen/ 5,0 ml, 40 Dosen),  
Anschlagszeit Minuten, max. Plasmaspiegel 13 min., Wirkdauer 1 Std. z.B. PectFent)

Ronge C, Sitte T, Willenbrink H J, Rasche Symptomlinderung mit Fentanyl-Nasenspray,  
Angewandte Schmerztherapie und Palliativmedizin, 2/2009: 43- 46

- Keine schnell anflutenden Opioide bei Nicht-Tumorschmerz
- Rasche Gewöhnung
- Suchtentwicklung !!!

Chronische nichttumorbedingte Schmerzen, Langzeitbehandlung mit schnell freisetzenden und kurz wirksamen Opioiden im Kontext von Missbrauch und Abhängigkeit, Scharnagel R et al, Schmerz 2013, 27: 7-19

Nicht-indikationsgemäßer Einsatz schnell freisetzender Fentanylzubereitungen, Wirz S et al, Schmerz 2021,35: 114-123

# Wann und wie Opioidwechsel?

- „hohe Dosen“ von WHO III- Opioid mit unzureichender Schmerzkontrolle
- Häufige Bedarfsmedikationen trotz mehrfacher Anpassung der Basisanalgesie inclusive Coanalgetika
- NW bei Dosissteigerung
- Niereninsuffizienz mit Kumulation von Metaboliten wie z. B. Morphin-6-Glucuronid, opioidinduzierte Neurotoxizität z.B. Muskelfaszikulationen
- Schwerer Juckreiz

# Wie Opioidwechsel/sog. Opioidrotation?

- Summe der Morphin- bzw. Opioid-Dosen retardiert plus unretardiert/ 24h
- Errechnung/Ermittlung der Morphinäquivalenz-Dosis/ 24h
- Errechnung der Gesamtdosis des „neuen“ Opioids/ 24h
- Therapiebeginn mit  $\frac{2}{3}$  der Tagesdosis verteilt auf 8-12 h- Gaben
- Festlegung der Bedarfsmedikation, also  $\frac{1}{6}$ - $\frac{1}{10}$  der Tagesdosis
- Dosisfindung anhand der Summe der Bedarfsmedikation
- Dosisanpassung

# Gibt es weitere Therapieoptionen ?

- **Opioidrotation zu L-Polamidon (Levomethadon)**
- **Ketamin/S-Ketamin**
- **Evidenz der Cannabinoide in der Tumor-Schmerztherapie**
- Palliative Sedierung zur Symptomkontrolle



# L-Polamidon (Levomethadon)

# L-Polamidon

Gründe für die Opioidrotation zu L- Polamidon

- „ hohe Dosen“ anderer WHO III- Opioiden mit unzureichender Schmerzkontrolle
- NW bei Dosissteigerung, opioidinduzierte Neurotoxizität
- Niereninsuffizienz mit Kumulation von Metaboliten z. B. Morphin-6-Glucuronid

# L-Polamidon

- L- Enantiomer des Methadon
- In Deutschland zur Schmerztherapie zugelassen
- $\mu$ - Opioidrezeptoragonist
- NMDA- Rezeptorkanalblocker
- Präsynaptischer Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

# L- Polamidon

- Großes Verteilungsvolumen: 1% Blut, 60-90 % an Glykoproteine
- Bioverfügbarkeit p.o. 40-100 %
- Reservoirbildung, Kumulation, HWZ 8-75 h
- Titration!
- QTc- Zeit, Arrhythmien
  
- Verschiedene Therapieschemata:
- Ausschleichender Wechsel über drei Tage versus abrupter kalkulierter Wechsel



# D,L- Methadon- Literatur

- Morley J, Makin M, The use of methadone in cancer pain poorly responsive to other opioids, Pain Rev. 1998; 5(1):51-58
- Mercadante S et al, Switching from morphine to methadone to improve analgesia and tolerability in cancer patient: a prospective study, J Clin Oncol 2001 1; 19(11):2898-904
- Baumrucker S J et al, Morphine to Methadone Conversion: An Interpretation of Published Data, American Journal of Hospice and Palliative Medicine, 2011, 28(2) 135-140
- Mercadante S, Switching methadone: a 10- year experience of 345 patients in an acute palliative care unit, Pain Med 2012 (13): 399-404
- Mercadante S et al, Changes of QTc interval after opioid switching to oral methadone, Support Care Cancer 2013, 21(12):3421-4
- Mercadante S, Bruera E, Opioid switching in cancer pain: From the beginning to nowadays, Critical Reviews in Oncology/ Hematology 99 (2016) 241-248
- Arzneimitteltherapie in der Palliativmedizin/ Palliative Care Formulary, Bausewein C, Remi C, Twycross R, Wilcock A, Elsevier/ Urban und Fischer
- Schuster M , Bayer O, Heid F, Laufenberg- Feldmann R: Opioid rotation in cancer pain treatment – a systematic review. Dtsch Arztebl Int 2018; 115: 135-42

# KETAMIN

# Ketamin

- NMDA- Rezeptor- Antagonismus  
(NMDA: zentrale Sensibilisierung von Hinterhornneuronen, Lernprozesse, Gedächtnis, synaptische Plastizität, Erweiterung rezeptiver Felder, Verstärkung von Schmerzsignalen, „wind up“)
- Antihyperalgetische Effekte
- Interaktion mit Opioidrezeptoren, reduziert die Opioidtoleranz
- Absteigende deszendierende serotoninerge Hemmung verstärkt
- antiinflammatorisch



Bell RF et Kalso EA, Der Schmerz 2019, 33: 156- 164  
**Ketamin** in der Schmerztherapie

- Bei therapieresistentem Tumorschmerz als adjuvante Drittlinientherapie
- Niedrige Dosierungen sind ausreichend z.B. 5- 10 mg/h s.c. oder i.v.
  
- mögliche zentrale NW wie Halluzinationen, Neuro-, Hepato-, Urotoxizität
- Oral vermeiden wegen hoher Dosierung mit obigen NW
- Spinal neurotoxisch

# Cannabinoide

# Cannabinoide in der (Tumor)-Schmerztherapie ?

- Petzke F, Enax-Krumova E K, Häuser W, Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabinoiden bei **neuropathischen** Schmerzsyndromen. Eine systematische Übersichtsarbeit von randomisierten, kontrollierten Studien, Schmerz 2016; 30:62-88
- Mücke M, Carter C, Cuhls H, Prüß M, Radbruch L, Häuser W, Cannabinoide in der **palliativen** Versorgung. Systematische Übersicht und Metaanalyse der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit, Schmerz 2016; 30:25-36
- Schmidt-Wolf G, Cremer-Schaeffer P, 3 Jahre Cannabis als Medizin, **Zwischenergebnisse der Cannabisbegleiterhebung**, Bundesgesundheitsblatt 3-2021

# Begründung des Gebrauches von **Cannabinoiden** zur Schmerztherapie

Antrag zur **Kostenübernahme**, wenn:

- **eine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Leistung nicht zur Verfügung steht oder im Einzelfall** nach der begründeten Einschätzung der behandelnden Vertragsärztin oder des behandelnden Vertragsarztes unter Abwägung der zu erwartenden Nebenwirkung und unter Berücksichtigung des Krankheitszustandes der oder des Versicherten **nicht zur Anwendung kommen kann**
- **eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf oder auf schwerwiegende Symptome besteht.**
- **Verpflichtende Begleiterhebung vom 10.03.17- 31.03.22**

Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabinoiden bei **neuropathischen Schmerzsyndromen**. Eine systematische Übersichtsarbeit von randomisierten, kontrollierten Studien, Petzke F et al, Schmerz 2016; 30:62-88

- 15 RCT, 1619 Teilnehmer
- Cannabinoide fast nur adjuvant eingesetzt
- Cannabinoide sind Placebo überlegen für die  $\geq 30\%$ - ige Schmerzreduktion und allgemeinen Verbesserung
- nicht jedoch für die  $\geq 50\%$  Schmerzreduktion
- Unterschiedliche Wirksamkeit bei einzelnen **neuropathischen Schmerzsyndromen** (Subgruppenanalyse notwendig)
- klinisch bedeutsame Zahl zentralnervöser und psychiatrischer NW

# Evidenz des Gebrauches von Cannabinoiden zur Schmerztherapie bei **neuropathischen** Schmerzsyndromen

- Cannabinoide NNTB 14 (8-45)      NNTH 8 (7-12)
- Pregabalin                      8 (7-9)                      10 (12-14)
- Gabapentin                      6 (5-8)                      26 (15-79)
- SNRI                              6 (5-8)                      12 (10-15)
- TCA                                4 (3-4)
- Finnerup et al, Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations 2015

Cannabinoide in der **palliativen Versorgung**. Systematische Übersicht und Metaanalyse der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit, Mücke M et al, Schmerz 2016; 30:25-

- 9 Studien, 1561 Patienten, Tumor, HIV, Alzheimer-Demenz

### **Keine signifikanten Unterschiede der Cannabis- und Plazebogruppe bei Tumorerkrankungen für:**

- Schmerzreduktion  $\geq 30\%$  (allerdings „statistischer Trend für einen Therapievorteil von Cannabinoiden“)
- Depressive Stimmungslage (allerdings „statistischer Trend für einen Therapievorteil von Cannabinoiden“)
- Verträglichkeit und Sicherheit (Schwindel, Kognition, Psychiatrische NW)

Cannabinoide in der **palliativen Versorgung**. Systematische Übersicht und Metaanalyse der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit, Mücke M et al, Schmerz 2016; 30:25-

## Schmerztherapie

### Da keine signifikanten Unterschiede der Cannabis- und Plazebogruppe

- Empfehlung: Bei nicht ausreichendem Ansprechen auf eine „Opioidtherapie“ kann ein individueller Heilversuch mit Dosistitration über einige Tage indiziert sein, bei Schmerzlinderung ggf. fortsetzen



Cannabinoide in der **palliativen Versorgung**. Systematische Übersicht und Metaanalyse der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit, Mücke M et al, Schmerz 2016; 30:25-

### **Signifikanz zugunsten der Cannabinoide bei**

- **HIV- Erkrankung** für Gewicht und Appetit, Übelkeit und Erbrechen, gesundheitsbedingter Lebensqualität
- Aber vermehrtes Auftreten kognitiver Störungen
  
- **M. Alzheimer** für Gewicht und Verringerung negativer Affekte (Wut, Angst, Traurigkeit)

### **Keine Signifikanz bei**

- **Tumorerkrankungen** für Gewichtsveränderung, Kalorienzufuhr, Appetitveränderung, Übelkeit/Erbrechen, Schlaf, gesundheitsbedingte Lebensqualität

Schmidt-Wolf G, Cremer-Schaeffer P, Drei Jahre Cannabis als Medizin-  
Zwischenergebnisse der Cannabisbegleiterhebung,  
Bundesgesundheitsblatt 3-2021, 64: 368-377

- 10.010 Datensätze von 2017-2020, Onlinefragebögen
- 65 % Dronabinol, 0,3 % Nabilon, 13 % Sativex, 4 % Extrakte, 18 % Blüten
- Indikation: 73 % Schmerz, 10 % Spastik, 6 % Anorexie/wasting, (Tumorpat. 18 %)
- Schmerz 34 % dtl. verbessert, 36 % moderat verbessert, 28 % idem
- Spastik 41 % dtl. verbessert, 43 % moderat verbessert, 15 % idem
- Therapieabbrüche innerhalb eines Jahr insges. 35 %, 25 % wegen NW
- NW: Depression, Suizidale Gedanken, Wahnvorstellungen >1 / 1000

# Was können wir heute verbessern?

- Schmerzanalyse
- Realistisches Therapieziel ist die Schmerzreduktion, nicht die Schmerzfreiheit
- Realistische Therapieziele besprechen, Kommunikation des Vorgehens, Mitarbeit des/r Patienten/in und der Angehörigen stärken, Palliativnetz und Palliativpflegedienste einbinden, ein praktikables Konzept suchen
- Basaler Einsatz von Nichtopioiden und dem WHO Schema folgen
- Bedarfsmedikation immer, Dosisfindung via Bed.-Med., Feedback durch PD, dann nachfolgende Dosis-Anpassung
- Umrechnungsfaktoren der Opioide berücksichtigen beim Opioidwechsel
- Einsatz von Co-Analgetika bei neuropathischer Schmerzkomponente
- Prophylaxe der NW (Antiemetika, Laxantien)
- Notfall-/ Bedarfsmedikation muss praktikabel sein (Indikation, individuelle Dosierung, praktische Umsetzung der Injektion ermöglichen)

# Notfallmedikamente

## Notfallmedikamente in der Palliativversorgung

Indikation	Medikament	Dosierung	Bemerkungen
Schmerzen	Morphin Amp. 10 mg	½-1 Amp. s.c./ i.v.	1. <u>Morphin-naiver Pat.:</u> Beginn mit 1/2 Amp. (5 mg) s.c., ggf. steigern bis zu 10 mg s.c. nach Wirkung, ggf. Wiederholung 4-6 stdl., also bis zu 4-6 x innerhalb von 24 h. 2. <u>Morphin-gewohnter Pat.:</u> s.u.
Luftnot	Morphin Amp. 10 mg + Tavor exp. 1 mg	½-1 Amp. s.c./ i.v. + ggf. 1-(2) Tabl. buccal	- je nach Wachheit bis zu 4x tgl. - Kombination ist möglich
Brodeln/ Rasselatmung	Buscopan Amp. 20 mg	1 Amp. s.c.	- 6-8 stdl., nach Wirkung, frühzeitiger Beginn empfohlen
Unruhe / Angst	Tavor exp. 1 mg	1-(2) Tabl. buccal	- bis zu 3-4 x innerhalb von 24 h
Übelkeit	Vomex Supp. oder Vomex Amp. 100 mg	1 Supp. rect. oder 1 Amp. s.c.	- 2 x tgl. s.c. (subcutan erprobter Gebrauch, für i.m.- Injektion zugelassen)

2. Morphin-gewohnter Pat.: 1/6- 1/10 der Gesamttagesdosis Morphin. Die Gesamttagesdosis ergibt sich aus der Summe aller Opiode des Patienten umgerechnet zu Morphin.

**Gerne zur Weitergabe an das Pflegeheim geeignet.  
Dann bitte mit Unterschrift und Datum versehen.**

Datum \_\_\_\_\_

Unterschrift /Stempel \_\_\_\_\_

**Vielen Dank**