

Erlanger Basiskurs Palliativmedizin

Schmerztherapie in der Palliativmedizin

C. Klein



Friedrich-Alexander-Universität
Medizinische Fakultät



**Uniklinikum
Erlangen**



Fall 1

- M, 68J, stellt sich in der Ambulanz (Praxis) vor. aktiv, sportlich, diffus ossär metastasiertes Prostata-Karzinom jetzt plötzlich stärkste Schmerzen Hüfte re. Bei Bewegung NRS 10, in Ruhe NRS 3. Mobilität schmerzbedingt nicht mehr möglich, Schlaf schmerzbedingt gestört.
- Tumorsituation: in uro-onkologischer Behandlung, Androgenblockade
- Vormedikation: Diclofenac Salbe, Ibuprofen b. Bed. 400mg, bis zu 8x tgl. eingenommen



Behandlungsvorschläge

- akut
- a) Metamizol 1g i.v.
 - b) Piritramid 2,5mg K1 (nonin)
 - c) Tramadol 20glt = 50mg
 - d) Dexketoprofen i.v. 50mg

- Verlauf:
- Morphium oval
 - Ibuprofen 3 x 600mg
 - Pantoprazol 20mg
 - Metoprolol 3 x 10mg
 - Macrogol 1Btl.



Mechanismenorientierte Schmerztherapie

- Nozizeptorschmerz:
- Neuropathischer Schmerz:
- Dysfunktionaler / neuroplastischer Schmerz:



Kochrezept I

- 1) Symptomatik (insbes.: bekannter Schmerz?)
- 2) Schmerzmechanismus / Schmerzart
- 3) Auswahl primäre Medikation
- 4) Auswahl Bedarfsmedikation (Substanz, Intervall, Höchstdosis)
- 5) Auswahl Begleitmedikation
- 6) Ggf. weitere Medikation
- 7) 60 min. bei 120° 😊



Differentialindikation Opioide

	Generika	Vorteile	Besonderheiten
Tramadol	+	Obstipation↓	500 mg THD
Tilidin	+	Obstipation↓	500 mg THD
Morphin	+	günstig	Kumulation bei NI
Oxycodon	+		(mit Naloxon)
Hydromorphon	+	ZNS-NW↓, NI, Interaktion	Pellets
Fentanyl	+	Obstipation↓	Toleranz, Kumulation bei NI, Sedierung
Buprenorphin	+	Toleranz↓, NI	Übelkeit, Haut
Tapentadol		Übelkeit ↓	500 mg THD



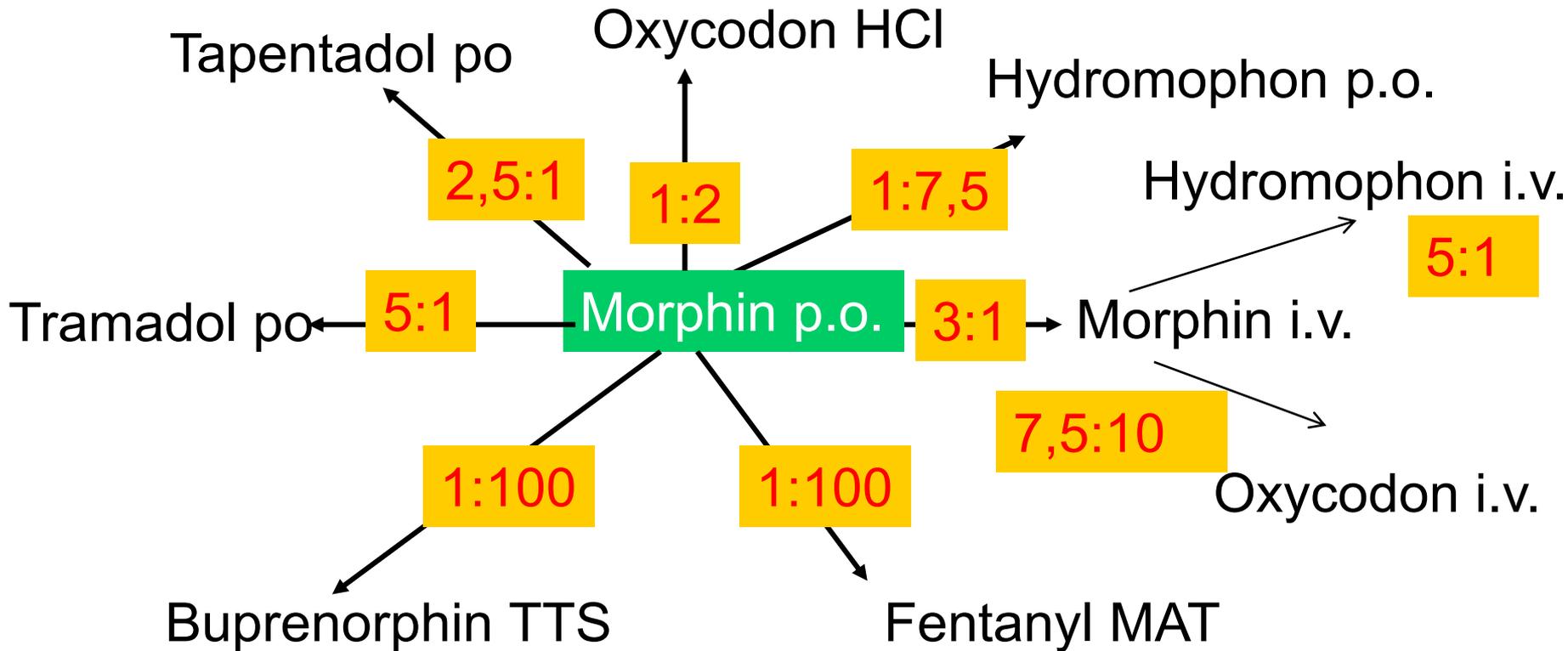
Opioidäquivalenz

15 mg ED $\rightarrow \times 4 \rightarrow 60$ mg TD $\xrightarrow{i.v. \rightarrow p.o.} \times 2 \rightarrow 120$ mg TD

Morphin iv	10 mg	20 mg	40 mg	60 mg	80 mg
Morphin po	30 mg	60 mg	120 mg	180 mg	240 mg
Oxycodon po	15 mg	30 mg	60 mg	90 mg	120 mg
Oxycodon i.v.	7,5 mg	15 mg	30 mg	45 mg	60 mg
Fentanyl TTS	12,5 µg/h	25 µg/h	50 µg/h	75 µg/h	100 µg/h
Hydromorphon po	4 mg	8 mg	16 mg	24 mg	32 mg
Hydromorphon i.v.	2 mg	4 mg	8 mg	12 mg	16 mg
Buprenorphin TTS	17,5 µg/h	35 µg/h	52,5 µg/h	70 µg/h	105 µg/h
Tramal p.o.	150-300	300-600	-	-	-
Tapentadol	ca. 100 mg	150 mg	300 mg	450 mg	600 mg

Dosisreduktion 30-50% bei Rotation

Der Opioidstern



Dosisreduktion 30-50% bei Rotation



Tagestherapiekosten

Substanz	Dosis	Tagestherapiekosten
Morphin	120mg	1,70€-6,50€
Hydromorphon	16mg	3,20€-5,40€
Oxycodon	60mg	2,60€-4,60€
Buprenorphin	52,5µg/h	3,15€-6,07€
Fentanyl	50µg/h	3,31€-4,28€
Oxycodon / Naloxon	60/30mg	3,00€-7,50€
Tapentadol	300mg	8,12€-10,90€

Quelle: Gelbe Liste, Stand 18.02.2022



Fentanylssysteme im Vergleich

	Actiq	Effentora	Abstral	Instanyl	Pecfent	Breakyl
Stärke in µg	200-1600	100-800	100-800	50-200	100/400	200-1200
Applikation (min)	15	14-25	< 1	< 1	< 1	5-15
T max (min)	20-40	46,8	22,5-240	12-15	15-21	45-240
Bioverfügbarkeit	50 %	65%	ca. 70%	89%	??	70%
ca. Preis/Einzeldosis (Stand 18.02.22)	15€	12€	9€	11€	9€	a.H.



Risiken schnellwirksame Fentanyle

- Drug Safety Mail 2020-05
- 28.01.2020 – Information der AkdÄ: Verwechslung von Fentanyl-Nasenspray (Instanyl®) mit Todesfolge
- Der AkdÄ wurde der Fall eines 28-jährigen Mannes berichtet, der das Fentanyl-Nasenspray seiner Freundin mit einem Schnupfenspray verwechselt hat. Nach Verabreichung von vermutlich zwei bis vier Sprühstößen à 200 µg Fentanyl kam es zur Atemdepression, Bewusstlosigkeit und Erbrechen. Bei Eintreffen der Rettungskräfte war der Patient reanimationspflichtig und er verstarb letztlich an den Folgen einer massiven Aspiration.



Tapentadol

- μ -Rezeptor-Antagonist
- Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
- weniger (?) serotoninerge Aktivität
- weniger opioidtypische Nebenwirkungen
- Umrechnung zu Morphin: 2,5:1
- Auch als Lösung (4mg/ml; 20mg/ml) verfügbar



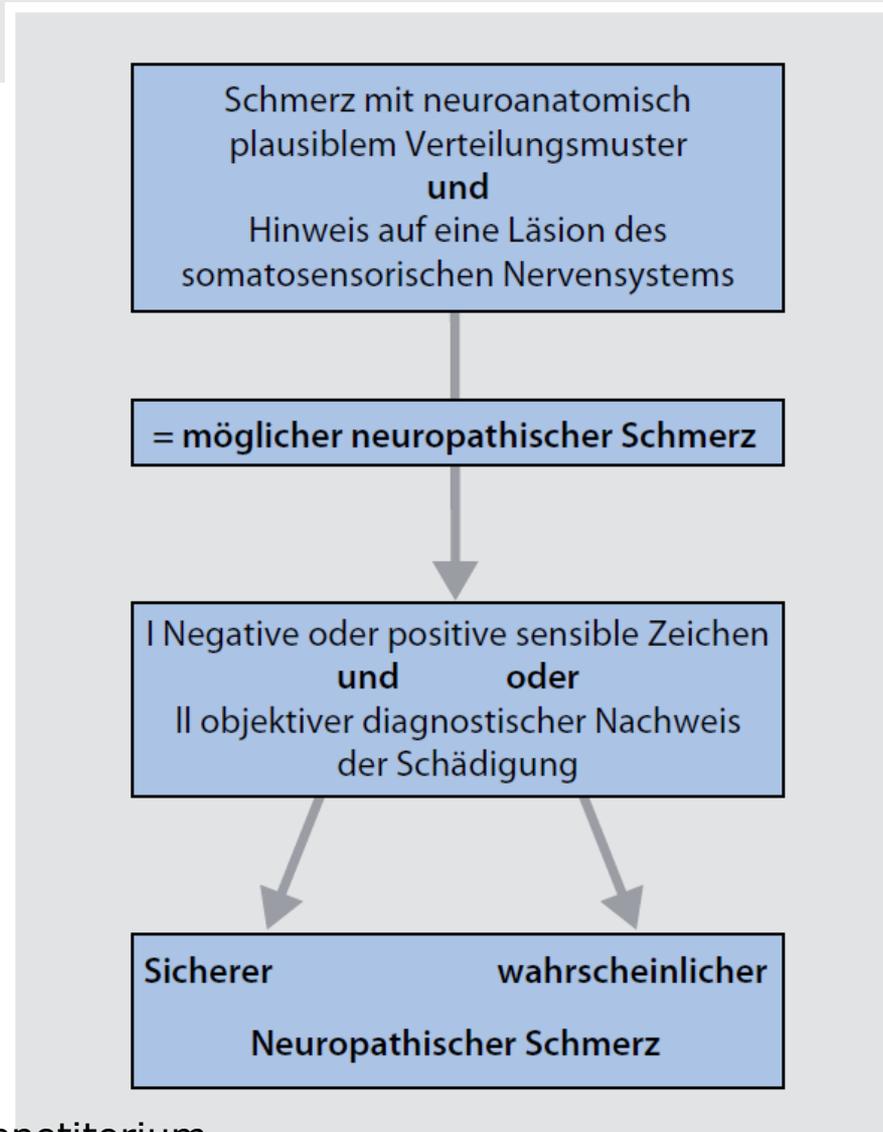
TAKE HOME MESSAGE

Regeln der Opioidtherapie

- **Primärprophylaxe** mit **Laxans** (dauerhaft) und Primär- oder Sekundärprophylaxe mit **Antiemetikum** (i.d.R. für 2-4 Wochen)
- Adäquate Tagesdosis mit retardiertem Opiat applizieren, immer zusätzlich (nicht-retardierten) **Bedarf** anbieten ($\frac{1}{10}$ – $\frac{1}{6}$ der Tagesdosis)
- (Dosisfindung / Titration mit rascher Anpassung)



Neuropathischer Schmerz: Diagnostische Kriterien



Klinisches Bild neuropathischer Schmerzen

- Beschreibung: eher brennend, einschießend
- Lokalisation: einem sensiblen Areal zuzuordnen (Dermatom, Nervenversorgungsgebiet)
- Hinweise auf Schädigung neurologischer Strukturen: Hyposensibilität, motorische Defizite, Hyperalgesie, Allodynie



■ Antidepressiva:

- Indikation
neuropathische Schmerzen (Brennschmerzkomponente)
- Wirkung: Hemmung der Wiederaufnahme von Neurotransmittern (Noradrenalin / Serotonin) in präsynaptischen Nervenendigungen



Antidepressiva zur Behandlung neuropathischer Schmerzen - TCA

(mit Brennschmerzkomponente)

Freiname	Handelsname	Dosis (mg)	Steigerung bis (mg)
----------	-------------	------------	---------------------

Amitriptylin	Saroten		75
--------------	---------	--	----

Anticholinerge
Nebenwirkungen

Doxepin	Aponal		75
---------	--------	--	----

Müdigkeit, Mundtrockenheit, Obstipation, Schwitzen, Schwindel, orthostatische Regulationsstörungen, Harnverhalt, Herzrhythmusstörungen



Antidepressiva zur Behandlung neuropathischer Schmerzen - **SSNRI**

(mit Brennschmerzkomponente)

- Duloxetin
- Gute Wirksamkeit bei **geringeren anticholinergen Nebenwirkungen** und höherem Preis
- Start 30mg, Ziel 1x60mg



Antikonvulsiva

- bei einschießenden neuropathischen Schmerzen
- Unterdrückung epileptiformer Entladungsmuster durch membranstabilisierende Eigenschaften

Wirkstoff	Dosis (mg)	Steigerung bis (mg)
Gabapentin	300	2700 (-3600)
Pregabalin	25	300 (-600)
Clonazepam	0,3	2 (-3)



Therapie neuropathischer Schmerzen

■ Dexamethason

- Initialbolus: 8-40 mg
- Erhaltungsdosis ausschleichend: 8 mg-0-0

■ Pregabalin

- Cave Niereninsuffizienz
- Startdosis: 75 – 0 – 75 mg (ggf. 0 – 0 – 25)
- Maximal 2 x 300 mg

■ Antidepressiva

- Amitriptylin 10 – 25 mg abends (NW!!)

■ Lidocain i.v.

- Initial 2 (- 5mg) / kgKG i.v. unter Monitor über 20-30 min
- Erhaltungsdosis: 0,5 mg/kgKG
- topisch

■ Capsaicin 8%

■ Ketamin i.v./s.c./p.o.

- 4-8 mg/Std. i.v.
400 – 800 mg/die

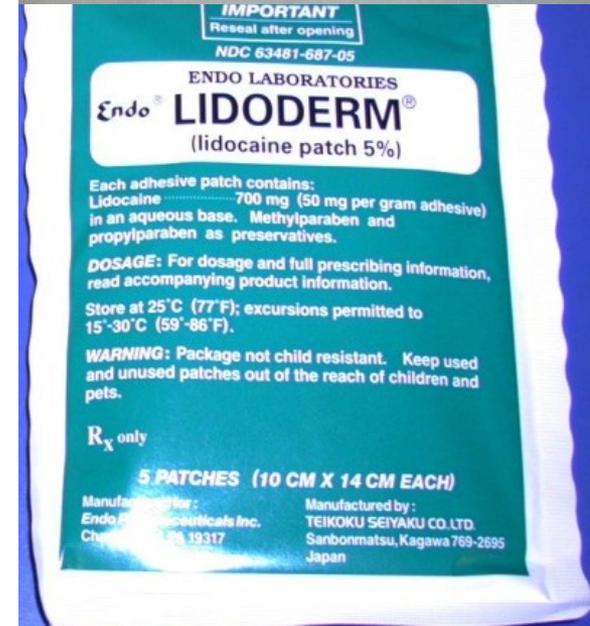


Lidocain-Patchpflaster



Lidocain Patchpflaster

- Lidocainhaltiges Pflaster 5% (Lidoderm[®]Neurodol[®]) ist seit 1999 in den USA und der Schweiz zugelassen
- das 10 x 14 cm große Pflaster enthält 700 mg Lidocain
- Resorption von $3 \pm 2\%$ der Lidocaindosis
- Anwendung max. 12 Stunden pro Tag
Lidocain-Plasmaspiegel: 0,13 µg/ml
- Zulassung als „Versatis[®]“ in D (seit 02/08)



Kochrezept II – neuropathischer Schmerz

- 1) Entscheidung: lokale oder systemische Behandlung?
- 2) Lokal: z.B. Lidocain Patchpflaster, Capsaicin
systemisch: Antidepressiva oder Antiepileptika?
- 3) Versuch mit Pregabalin oder Gabapentin
- 4) Nach Verlauf und Intensität: Opioide



Phantomschmerz

- Deafferenzierungsschmerz
- 50–80 % der Patienten mit einem amputierten Körperteil, jedoch teilweise nur vorübergehend; DD Stumpfschmerzen
- Zentrale und periphere Ursachen
- In der Regel Kombinationstherapie
- Besonderheiten: SSC, DRG, DBS
- Und: rTMS, MCS
- Nichtmed: TENS, physikalische Ther., Spiegelther., Triggerpunktinf.



Koanalgetika

■ Clonidin

- Indikation: neuropathische Schmerzen
- Wirkung: Hemmung der Schmerzweiterleitung durch Aktivierung von α -2 Adrenorezeptoren im Rückenmark

Wirkstoff	Dosis (μg)	Steigerung bis (μg)	Kommentar
Clonidin	25	150	Auch s.c. möglich



Koanalgetika

■ Ketamin

- Indikation: neuropathische Schmerzen
- Wirkung: NMDA (N-methyl-D-aspartat) Rezeptor Antagonist

Wirkstoff	Dosis	Steigerung bis	Kommentar
S-Ketamin	0,1mg/kg/h i.v.	0,25mg/kg/h i.v.	ultima Ratio; s.c.-Gabe möglich oral: ca. 20% Bioverfügbarkeit auch nasal möglich



Kochrezept III - Schmerzkrise

- 1) Habe ich Zeit?
- 2) Für rasche Wirkung: iv-Gabe
- 3) Substanz nach Erfahrung. Beispiel:
Morphin
- 4) Zugang legen, 500ml Jono, 3-Wege-
Hahn, Uhr, Protokoll
- 5) Aufziehen, z.B. 1mg/ml (10mg Ampulle)
- 6) Bolus 2mg
- 7) Warten (5 min.)

~~8) Bolus 2mg.....~~

~~9) Ggf. Dosisescalation...~~

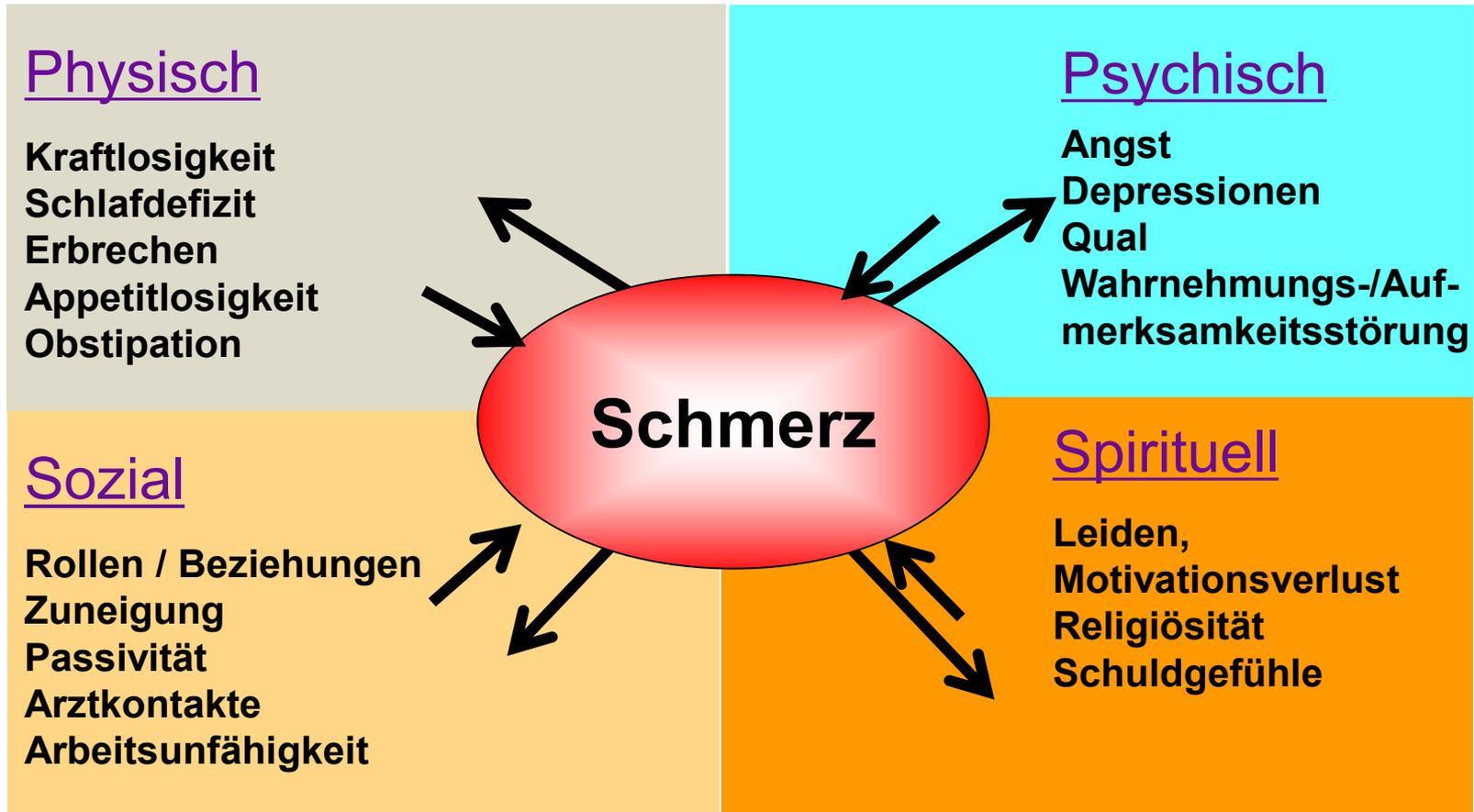


Kochrezept IV – vorbestehende Opioidmedikation

- 1) 24h-Dosis ermitteln (fest+Bedarf!)
- 2) Entsprechende Bedarfsmedikation:
1/6-1/10 der Tagesdosis
- 3) Ggf. Tagesdosis 20-50% steigern
(cave: multimorbide, hochaltrige Pat.)
- 4) Neue Tagesdosis festsetzen



Total Pain



[Saunders C; The Philosophy of Terminal Care.
In: The Management of Terminal Disease, 1st Ed. London: Edward Arnold.]



Palliativmedizin

- Multidisziplinäres Team

- Krankenpflegekräfte
- Ärztinnen/Ärzte
- Sozialarbeiterinnen
- Psychologinnen
- Musiktherapeutin
- Kunsttherapeutin
- Hospizhelfer
- Besuchshunde



Therapie bei Skelettmastasen

- Indikation zur RT prüfen
- Nichtopioide: NSAR
- Opioide
- Dexamethason
- Bisphosphonate
- ggf. OP-Indikation ??
- Radionuklide
- Physikalische Maßnahmen
 - Eis
 - Stabilisierung/Orthesen
 - Hilfsmittel (Rollator)



Radiotherapie

- Tumorverkleinerung, Hemmung der Inflammation
- Cochrane: McQuay 2004
 - Schmerzeseitigung in 1 Monat: 25% (NNT 4,2)
 - 50%-Linderung: 41%
 - Effekt: hält 12 Wochen
- Hypo- vs. Hyperfraktioniert (Cochrane: Sze 2005)
 - 4-6 GY: gleiche Analgesie, Schmerzrezidiv↑, path. Fraktur↑
 - Multifraktion: 30 Sitzungen(60GY)
- Alternative bei multiplen Metastasen: Hemibody
 - 6-7 GY single Dose: 60 % schwere NW;
 - Vorteil: keine häufige lokale RT
- Radionuklide
 - Osteoplastische Metastasen

Goh R, Pain – An updated Review 2005



Opioide und Entlassmanagement

- Mitgabe von Opioiden nicht möglich
- Möglichkeit a) Verordnung über Hausarzt
- Möglichkeit b) Verordnung durch KH
- Einschränkungen: es darf nur die Packungsgröße N1 nach Packungsgrößenverordnung rezeptiert werden.

- Beispiele:
 - Morphin Merck 2% Lösung 50ml N2
 - Morphin Aristo akut 10mg 20 Stk. N1
 - Morphin Injektionslösung 10mg Amp. 10 Stk. N2
 - Buprenorphin 0,2/0,4mg Tbl. 20 Stk. (N1=7Stk.)



Tumorschmerz - Schluckstörungen

■ Nichtopioide:

- Metamizol-Trpf.
- Diclofenac-Supp
- Ibuprofen-Saft

■ Adjuvantien:

- Amitriptylin-Tropfen
- Pregabalin-Saft

■ Laxantien:

- Laxoberal
- Macrogol

■ Opioide:

- Transdermal
- ~~Morphin-Retard-Granulat~~
- Hydromorphon-Pellets
- L-Methadon (Cave!)
- Morphin-Tropfen, Supp.



Cannabinoide – Wirkung in der Schmerztherapie

- widersprüchliche Studienergebnisse in der Schmerzmedizin
- Endocannabinoide: „Filterfunktion“ an erregenden und hemmenden Neuronen
- können sowohl schmerzverstärkend als auch schmerzlindernd wirken
- Effekt ist (aktuell) nicht vorhersagbar





...Placebo in der Wirksamkeit **geringfügig überlegen**, in ihrer Verträglichkeit aber unterlegen. Bei ausgewählten Patienten mit neuropathischen Schmerzen können Cannabinoide für eine kurz- und mittelfristige Therapie bei nicht ausreichendem Effekt von Erst- und Zweitlinientherapien in Betracht gezogen werden.

Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabinoiden bei neuropathischen Schmerzsyndromen

Eine systematische Übersichtsarbeit von randomisierten, kontrollierten Studien



The Effects of Cannabis Among Adults With Chronic Pain and an Overview of General Harms

A Systematic Review

Shannon M. Nugent, PhD; Benjamin J. Morasco, PhD; Maya E. O'Neil, PhD; Michele Freeman, MPH; Allison Low, BA; Karli Kondo, PhD; Camille Elven, MD; Bernadette Zakher, MBBS; Makalapua Motu'apuaka, BA; Robin Paynter, MLIS; and Devan Kansagara, MD, MCR

Ann Intern Med. 2017;167:319-331. doi:10.7326/M17-0155

Annals.org

- Conclusion: **Limited evidence** suggests that cannabis **may alleviate neuropathic pain** in some patients, but insufficient evidence exists for other types of chronic pain. Among general populations, limited evidence suggests that cannabis is associated with an increased risk for adverse mental health effects.



Cannabinoide bei neuropathischem Schmerz

Authors' conclusions

The potential benefits of cannabis-based medicine (herbal cannabis, plant-derived or synthetic THC, THC/CBD oromucosal spray) in chronic neuropathic pain might be outweighed by their potential harms. The quality of evidence for pain relief outcomes reflects the exclusion of participants with a history of substance abuse and other significant comorbidities from the studies, together with their small sample sizes.



Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults (Review)

Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W



Risikofaktoren

- psychiatrische Erkrankungen in der Anamnese
- instabile KHK
- Substanzmissbrauch in der Anamnese

Fazit:

- keine Substanz der ersten Wahl
- klare Grenzen ziehen, falls kein Effekt oder extreme Dosissteigerungen



Cannabinoide - Fazit für die Tumorschmerztherapie:

- Eine Wirkung, die über den Effekt einer Therapie mit starken Opioiden hinausgeht ist nicht zu erwarten
- In der Gesamtbewertung könnten die psychomimetischen Effekte überwiegen
- Bisher existieren keine verlässlichen Kriterien zur Identifikation von Patienten, die von einer Therapie mit Cannabinoiden profitieren

