



# Update in der Tumorschmerztherapie

Univ. Prof. Dr. Rudolf Likar

Vorstand der Abteilung für Anästhesiologie und  
Intensivmedizin

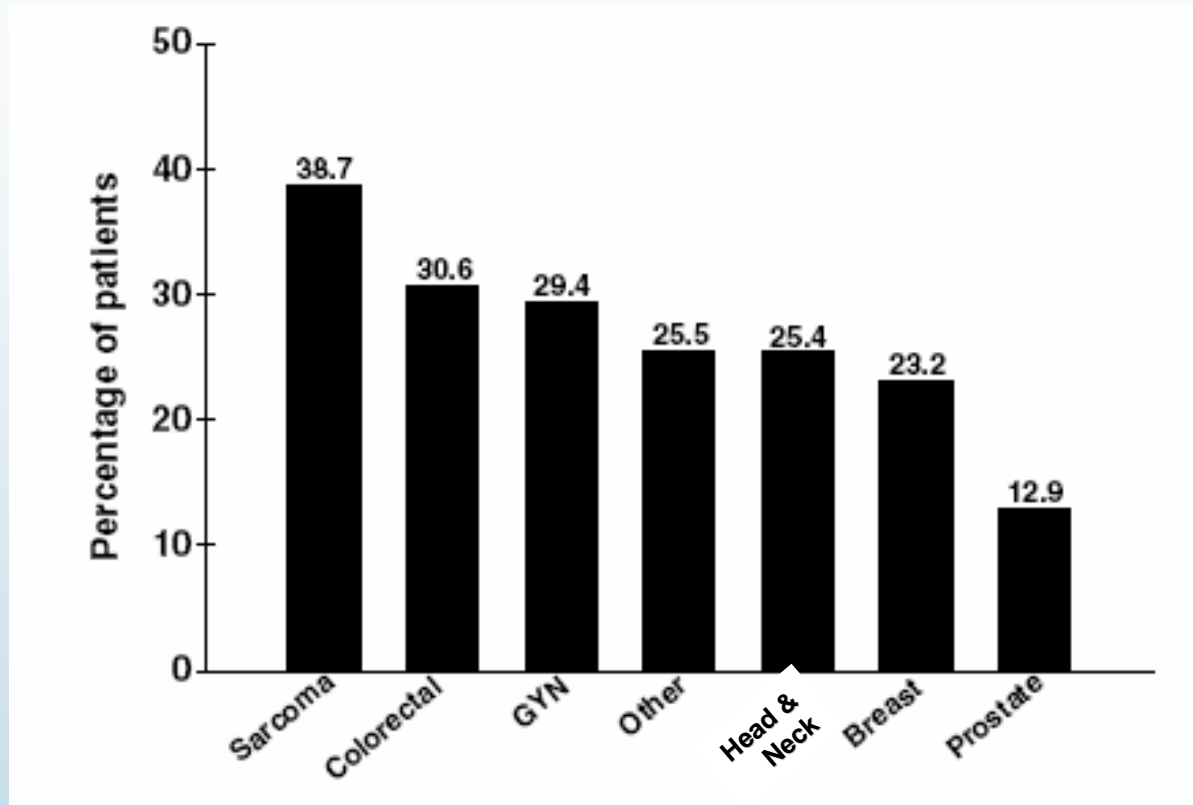
Klinikum Klagenfurt am Wörthersee

Interdisziplinäre Schmerzlinik und Palliativmedizin

## 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, Rustoen 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*

## 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, Rustoen 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**

## Ursachen von Tumorschmerz

### Diagnostisch bedingte Schmerzen

- ▶ Lumbalpunktion
- ▶ **Knochenmarkspunktion**
- ▶ Biopsie
- ▶ Venenpunktion

### Tumorbedingte Schmerzen

- ▶ **Knochenschmerzen**
- ▶ **neuropathische Schmerzen**
- ▶ viszerale Schmerzen

### Therapiebedingte Schmerzen

- ▶ **Mukositis**
- ▶ periphere Nervenschmerzen
- ▶ postoperative Schmerzen
- ▶ **Phantomschmerzen**

### Tumorassoziierte Schmerzen

- ▶ Z.B. Zosterschmerz

# **Moderne Schmerztherapie**

## **Tumorpatienten**

**„Ängste“**

**.... vor Schmerz**

**.... vor Verlust der Selbstkontrolle**

**.... vor Entstellung**

## 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

# WHO Stufenplan

**Starke Opioidanalgetika  
+ Nichtopioidanalgetika  
+ Adjuvantien**

**schwache Opioidanalgetika  
+ Nichtopioidanalgetika  
+ Adjuvantien**

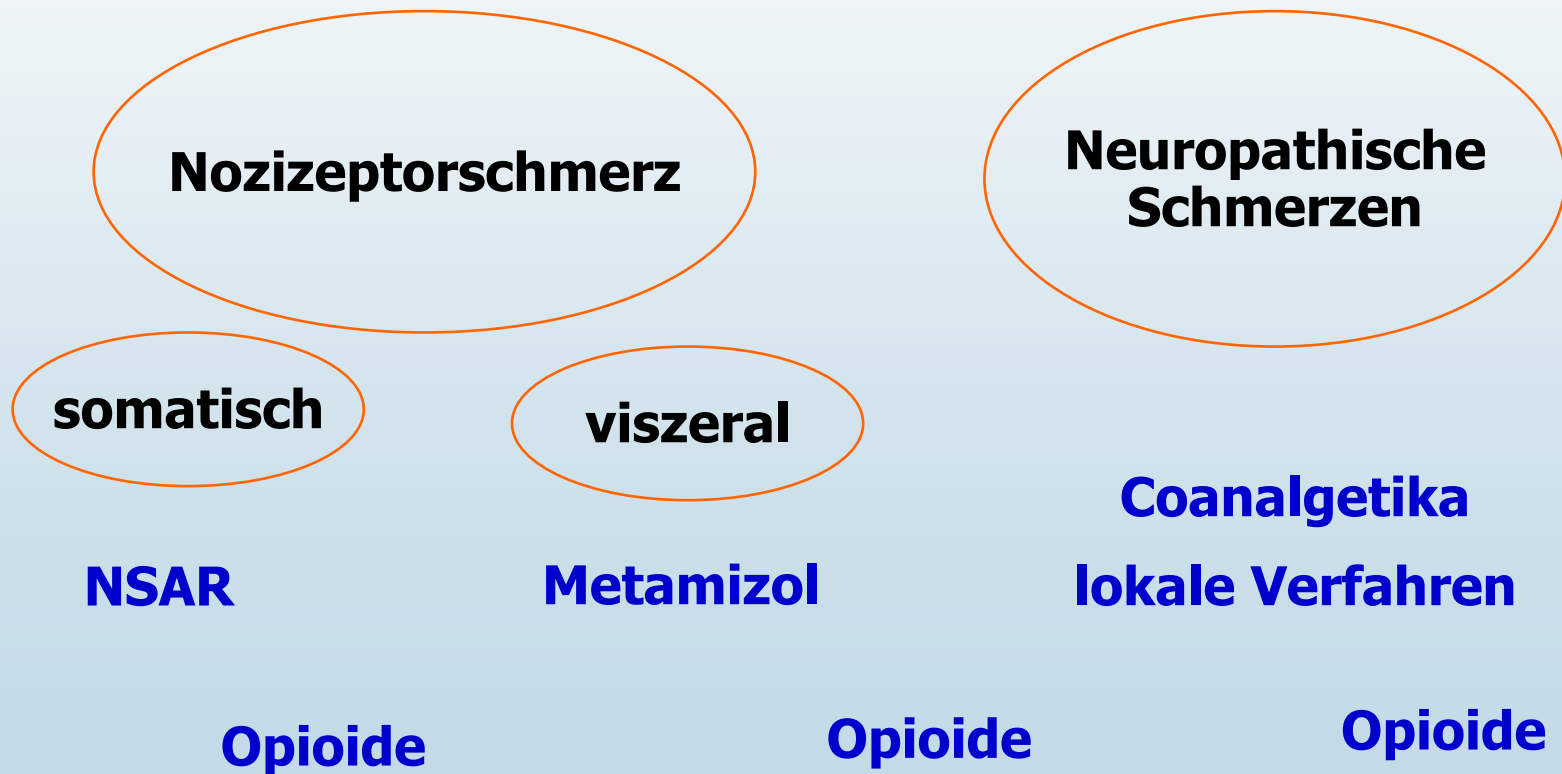
**Nichtopioidanalgetika  
+ Adjuvantien**

## 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 <sup>+</sup> Kanalblocker	- TENS - Interventionelle Verfahren (Neurolytika, Opioide intrathekal oder Lokalanästhetika)

# Tumorschmerztherapie

Auswahl der Medikamente nach pathophysiologischer Schmerzursache und Schmerzstärke



## Schwach wirksame Opioide - Tramadol

- **Wirkmechanismus:**
  - Opioidrezeptor-Agonist
  - Beeinflussung von Schmerzhemmsystemen (NA, 5-HT)
- **Kinetik:**
  - Bioverfügbarkeit: 70 %
  - WD: 4 – 6 Stunden, 8 Stunden (retard)
- **max. Tagesdosis:** 600 mg
- **Nebenwirkungen:** Übelkeit, Schwindel, Schwitzen  
Obstipation ↓, Atemdepression ↓,
- **Kommentar:** Intravenöse Bolusgaben vermeiden (als Kurzinfusion oder kontinuierlich geben !)

## Ergebnisse

- **Bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen wird bei der Auswertung der täglichen Schmerzwerte eine zirkadiane Rhythmik sichtbar.**
- **70% der Tumorpatienten mit neuropathischen Schmerzen weisen eine Rhythmik im Schmerzempfinden auf.**
- **40% dieser Patienten geben ein Maximum dieses Schmerzes in den frühen Abendstunden an.**

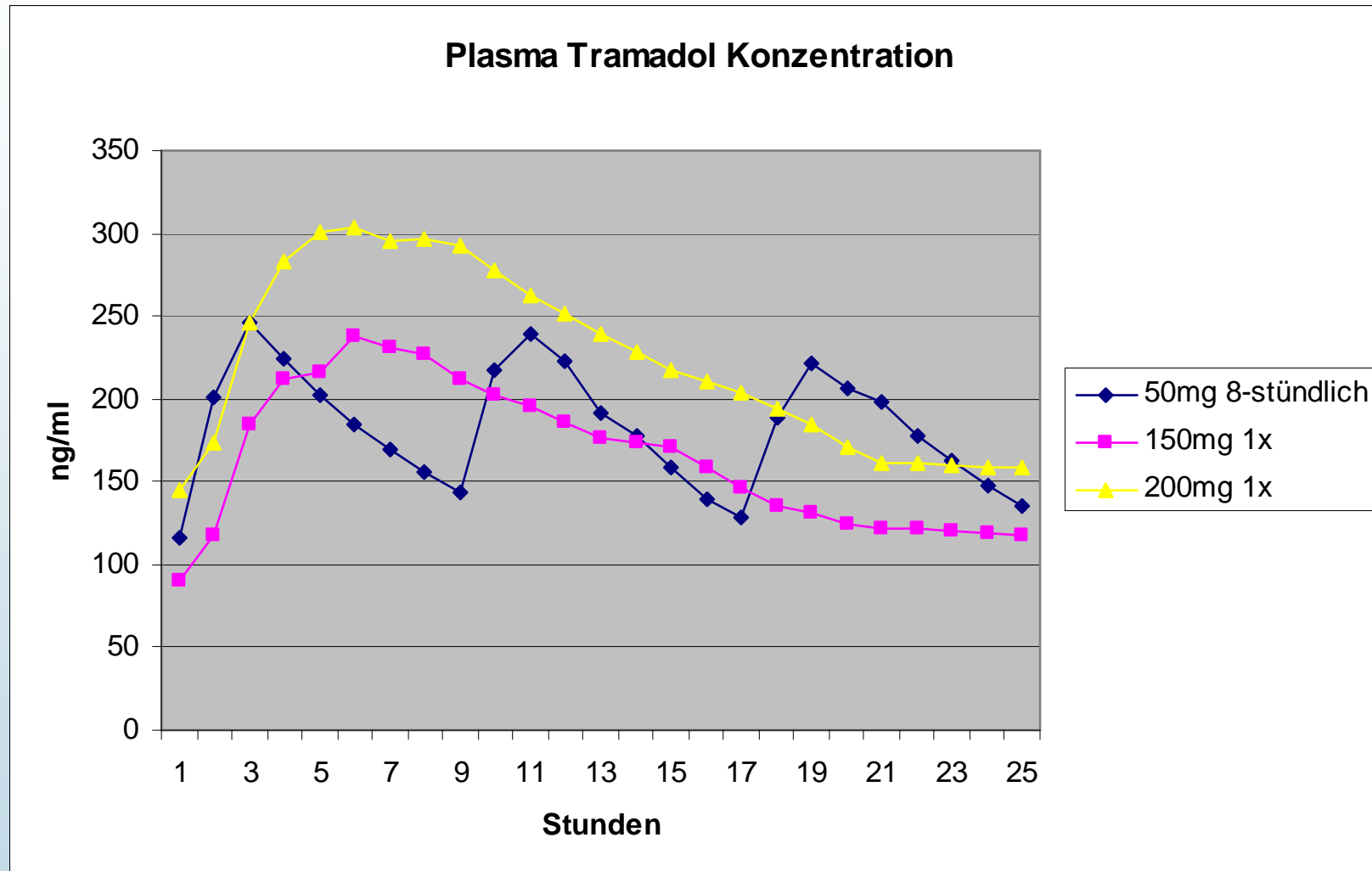


## Ergebnisse

- **Studien fanden auch für die Zeitspanne in den frühen Abendstunden erniedrigte Cortisolspiegel.**
- **Man kann bei den neuropathischen Schmerzen mit geringer Kortisondosis (4 – 8 mg Dexamethason) gute schmerztherapeutische Erfolge erzielen.**

*Sittl R, Griessinger N. Zirkadiane Rhythmik bei neuropathischen Tumorschmerzen. Z. Allg. Med. 1995;71:206-210*

*Wesche DL, Fredereckson RCA. The role of pituitary in the diurnal variation in tolerance to painful stimuli and brain enkephalin levels. Lifescience 1981;29:2199*



## Tumorschmerztherapie mit Opioiden

### Beispiel: Wechsel von Tramadol 600 mg oral auf retardiertes Morphin

1. 600 mg Tramadol oral  $\approx$  400 mg Tramadol i.v.  
 $\approx$  40 mg Morphin i.v.  
 $\approx$  120 mg Morphin oral
2. Reduktion um 20 – 40 %: 90 mg Morphin oral
3. Einnahme 8-stündig: 3 x 30 mg Mundidol ret/M-long
4. Zusatztherapie für die Einstellungsphase:  
schnellfreisetzendes Morphinpräparat (Morapid, Vendalsaft)

# Morphin

## Wirkmechanismus:

- **Opioidrezeptor-Agonist**

## Kinetik:

- **Bioverfügbarkeit nur ca. 30 % bei oraler Einnahme**
- **WD: 4 Stunden (unretardiert), 8 – 24 Stunden (retardiert)**
- **Retardtablette: 8 – 12 Stunden**
- **Besonderheiten: Umwandlung in**
  - **M-6-Glucuronid (analg. wirksam)**
  - **M-3-Glucuronid**

## Hydromorphon

- **Hydromorphon (Hydal) 2 – 24 mg ret Kapseln**
  - **12 Stunden Wirkdauer**
  
- **Hydromorphon Kps 1,3 / 2,6 mg**
  - **4 Stunden Wirkdauer**

## Oxycodon

- **Oxygerolan®:** Retardtabletten 10/20/40/80 mg
- **Oxygerolan:** 5,10,20 mg
- **μ-Rezeptoragonist**
  
- **Orale Bioverfügbarkeit** 60 – 90 %
  
- **Umrechnungsfaktor zu oralem Morphin: 2:1**
  
- **Kein Ceiling-Effekt**

## Oxycodon Naloxon Kombination (Targin)

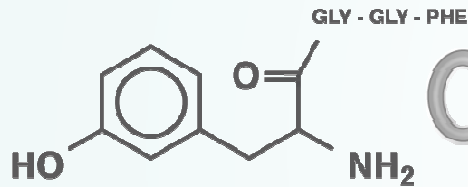
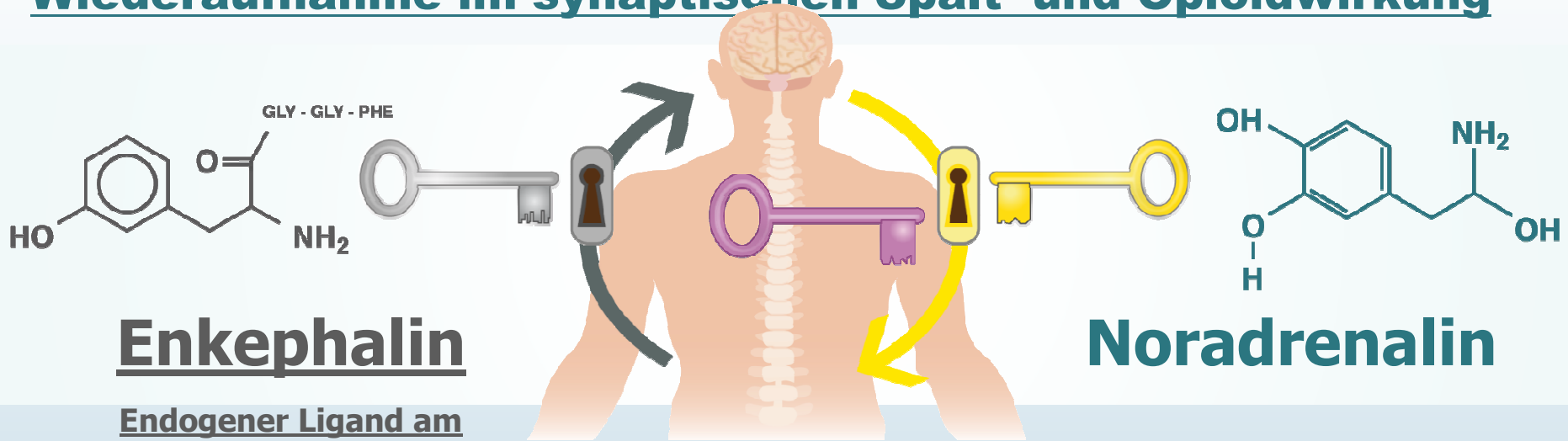
Oxycodon 5 / 10/20/40 mg  
Naloxon 2,5/ 5/ 10/20 mg

Ziel: Geringere Obstipation durch Naloxonzusatz

Ungelöstes Problem: höhere Dosierungen-  
Empfohlene Maximaldosis: 80/40mg  
bei höheren Dosierungen: normales Oxycodon

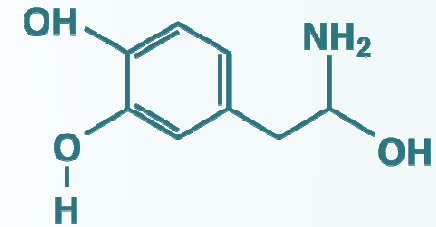
Pat. mit Leberfunktionsstörungen: keine Ergebnisse  
Pat. mit Nierenfunktionsstörungen: vorsichtig dosieren

## Neue Substanzklasse MOR-NRI Blockade der Neurotransmitter - Wiederaufnahme im synaptischen Spalt und Opioidwirkung

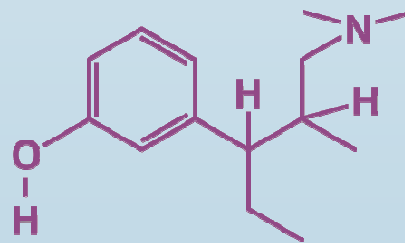


**Enkephalin**

Endogener Ligand am  
Opioidrezeptor



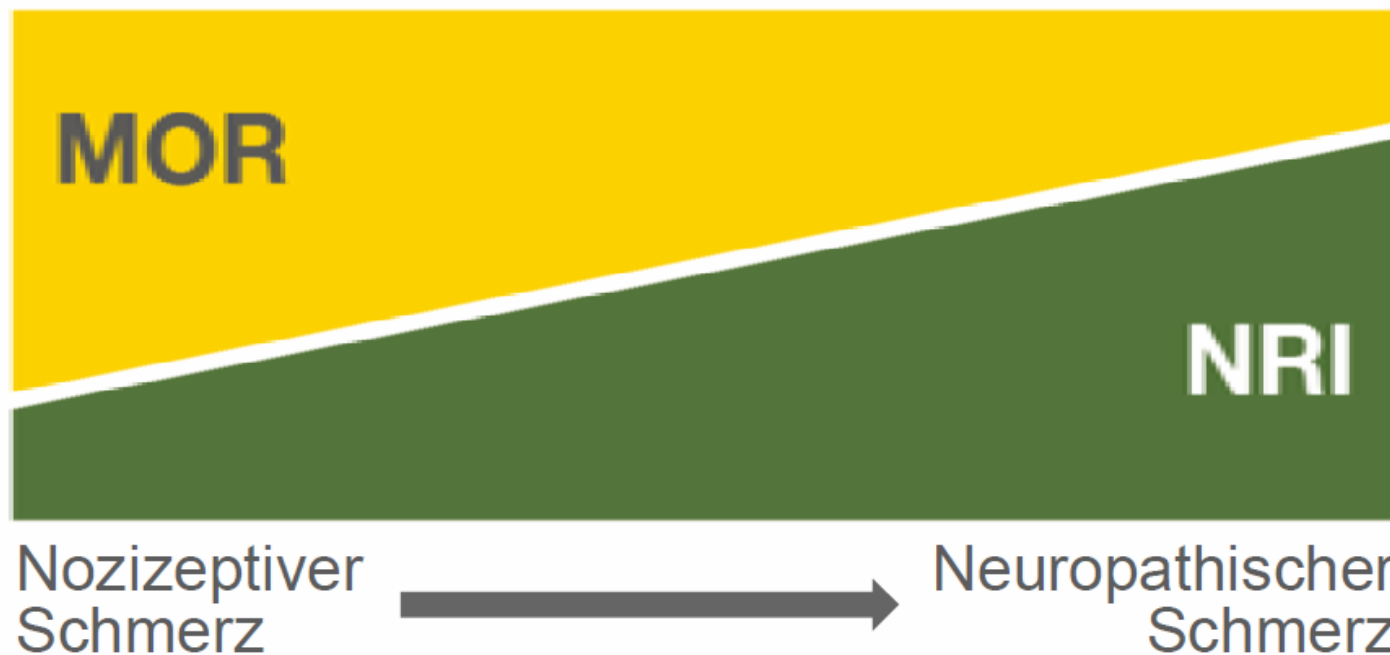
**Noradrenalin**



**Tapentadol**



## Unterschiedliche Wirkmechanismen stehen bei unterschiedlichen Schmerzformen im Vordergrund



- » Beide MOR und NRI – sind gemeinsam bei der Kontrolle aller Schmerzarten aktiv
  - » Die Gewichtung ist bei den verschiedenen Schmerzformen unterschiedlich

## Was bedeutet die synergistische Wirkung MOR-NRI?

Starke Wirksamkeit durch:

Hohe  $\mu$ -Aktivität

$\mu$ -Aktivität

NRI

Verstärkung der  
Schmerzhemmung

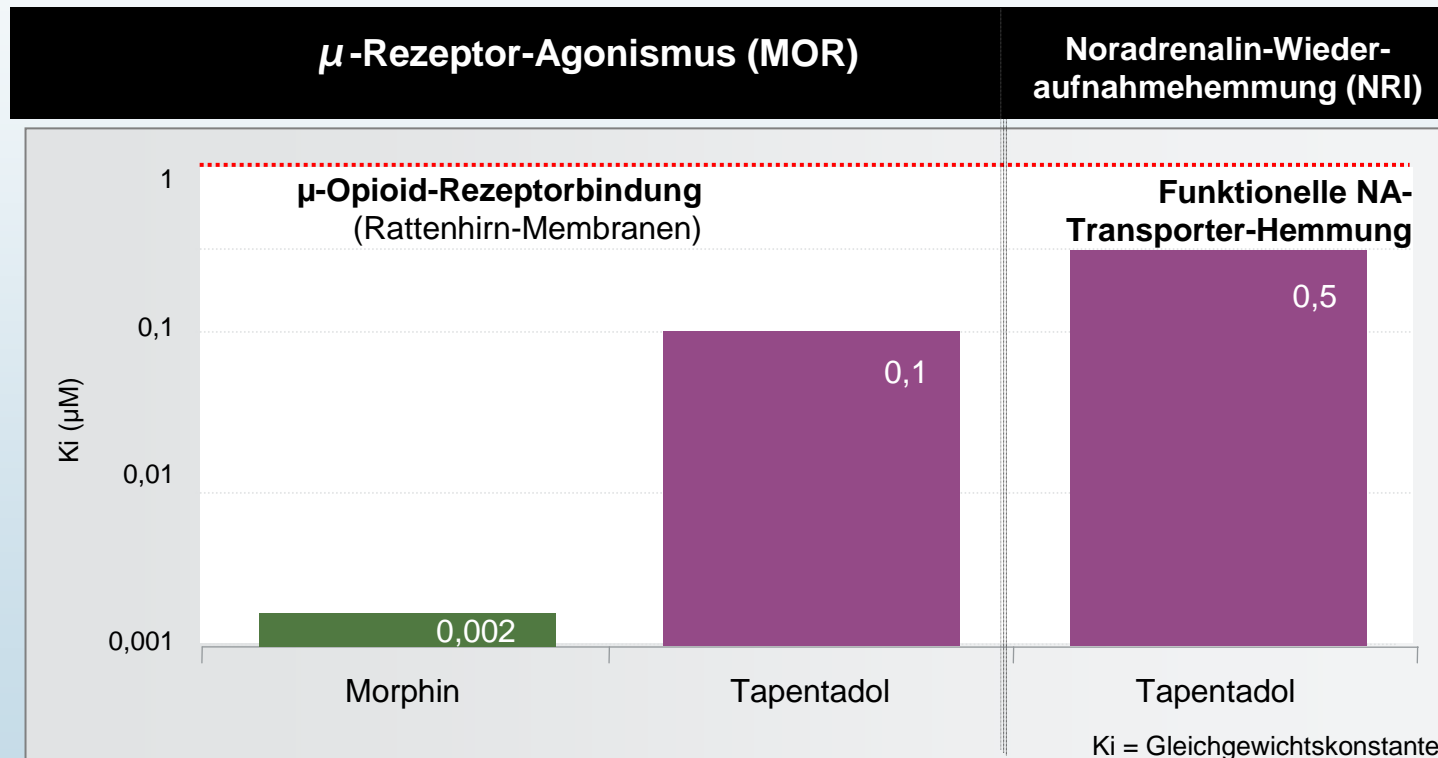
+

$\mu$ -Aktivität

weniger  
opioid-typische  
Nebenwirkungen

häufige  
opioid-typische  
Nebenwirkungen

## Tapentadol - Rezeptorbindungen im Vergleich zu Morphin (in vitro)



- » Im Vergleich zu Morphin zeigt Tapentadol eine 50fach schwächere Affinität am  $\mu$ -Rezeptor
- »  $\mu$ -Opioid-Rezeptoragonismus (MOR) und Noradrenalin-Wiederaufnahme-hemmung (NRI) in einem Molekül

## Tapentadol - Indikation

»Palexia<sup>®</sup> retard ist indiziert für die Behandlung **starker, chronischer Schmerzen**, die eine **Therapie mit Opioiden** erfordern

**Nozizeptiv**  
z. B. Arthrose



**Nozizeptiv +  
Neuropathisch**  
z. B. Rückenschmerzen  
Tumorschmerzen



**Neuropathisch**  
z. B. diabetische  
Polyneuropathie



## Tapentadol - Therapieeinstellung

» Basis für die Einstellungsempfehlung sind Faktoren, die sich aus dem klinischen Studienprogramm ergeben haben

Morphin

1 : 2,5

Tapentadol PR

Oxycodon

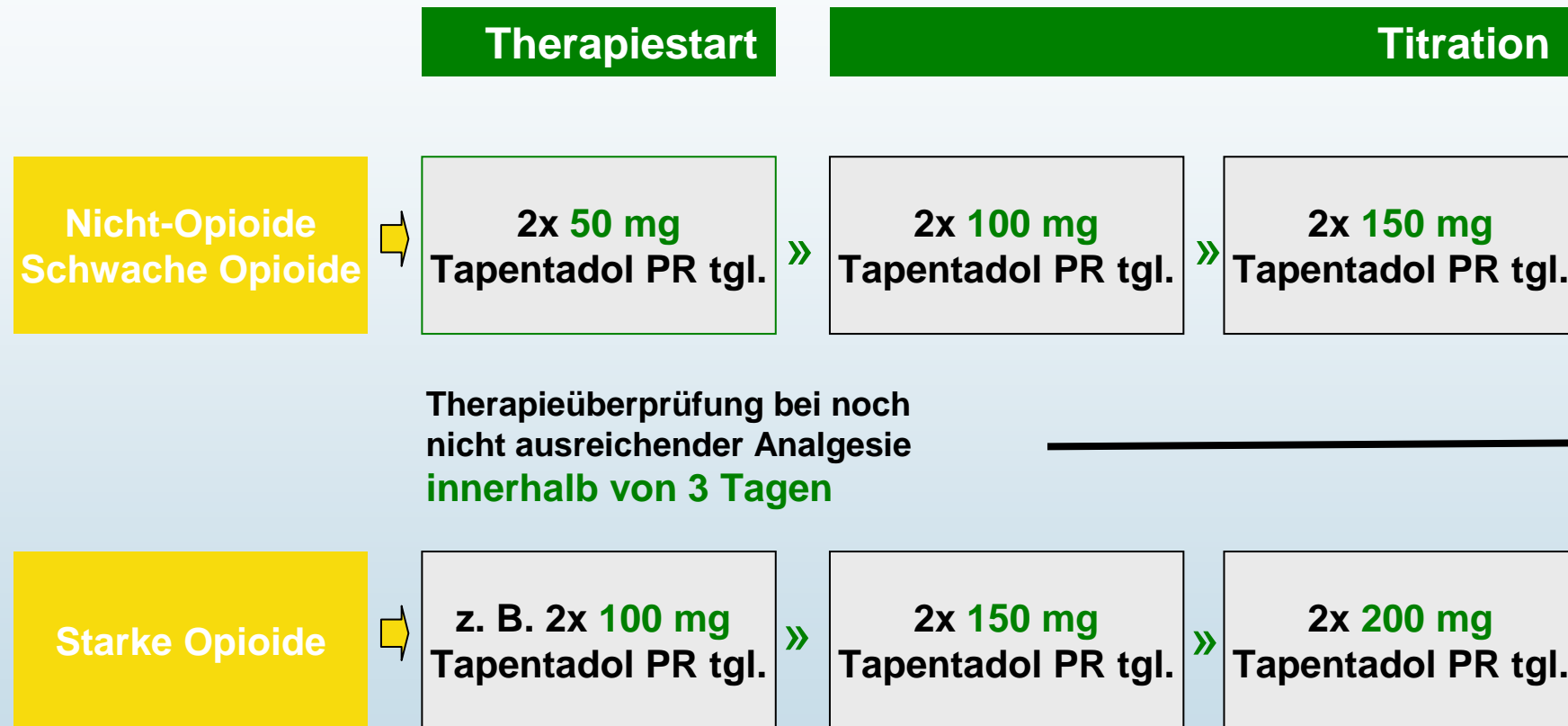
1 : 5,0

Tapentadol PR

30 mg 2 x tgl.

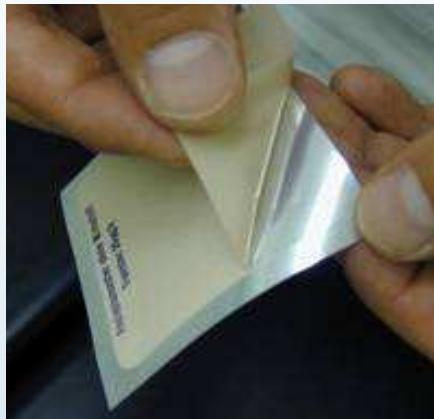
150 mg 2 x tgl.

## Tapentadol – Therapieeinstellung (I)



- » äquianalgetische Dosierung: Morphin:Tapentadol ~ 1:2,5 und Oxycodon:Tapentadol ~ 1:5
- » Titration bis zu 2 x 250 mg tgl. möglich
- » minimale Erhaltungsdosis in klinischen Studien 2x100 mg/d

## Transdermale therapeutische Systeme (TTS) im Vergleich



### Buprenorphin (Transtec®)

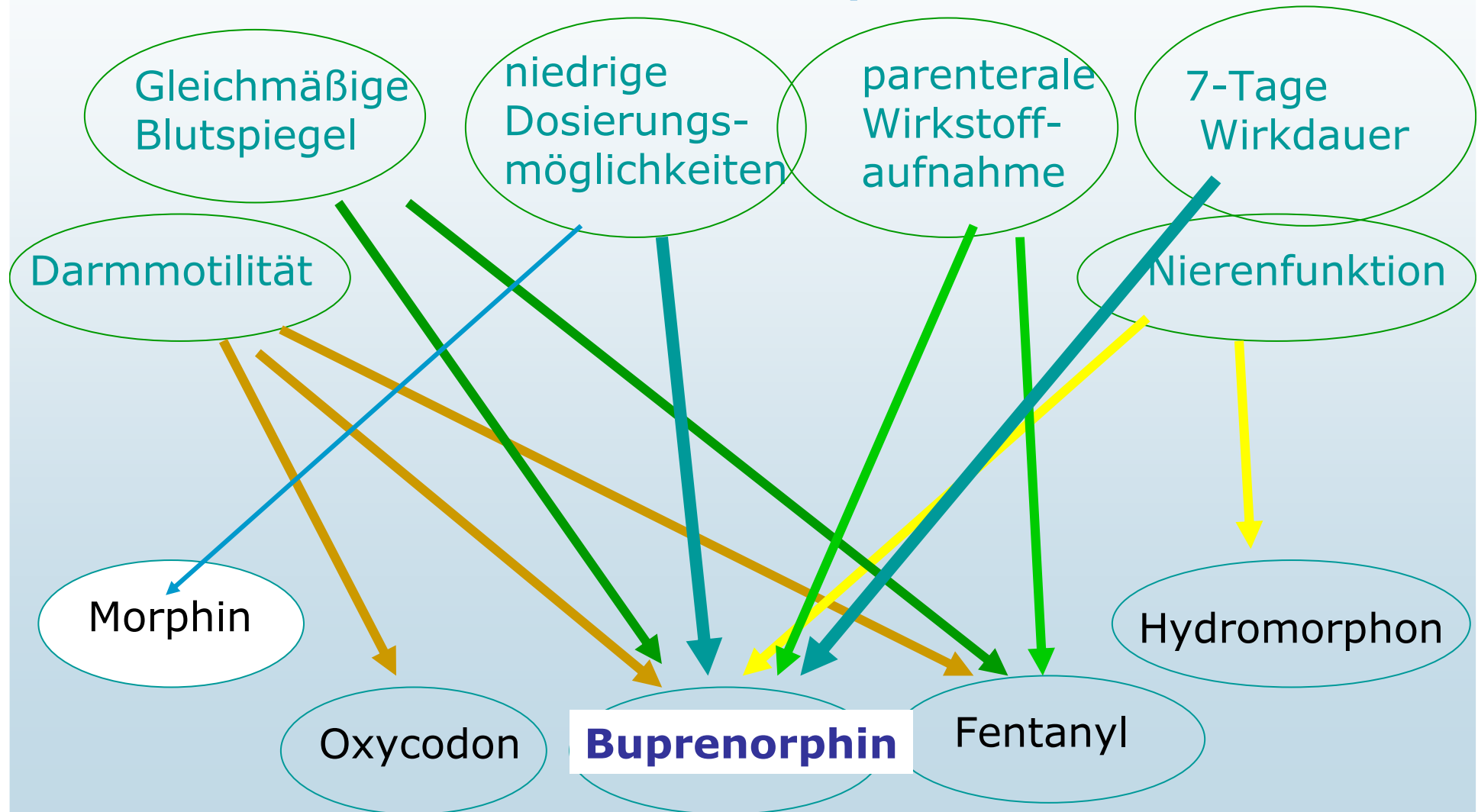
### Fentanyl (Durogesic®)

hautfarben, gut sichtbar		transparent
35, 52.5, 70 µg	<b>Abgaberate</b>	12, 25, 50, 75, 100 µg
0. Ordnung	<b>Freisetzungskinetik</b>	1. Ordnung
20, 30, 40 mg	<b>Beladung</b>	2.1, 4.2, 8.4, 12.6, 16.8 mg
Temgesic® s.l. 0,2 mg Temgesic® forte 0.4 mg	<b>Bedarfsmedikation</b>	Actiq® 200-1600 µg

**oder anderes schnellfreisetzendes Opioid**

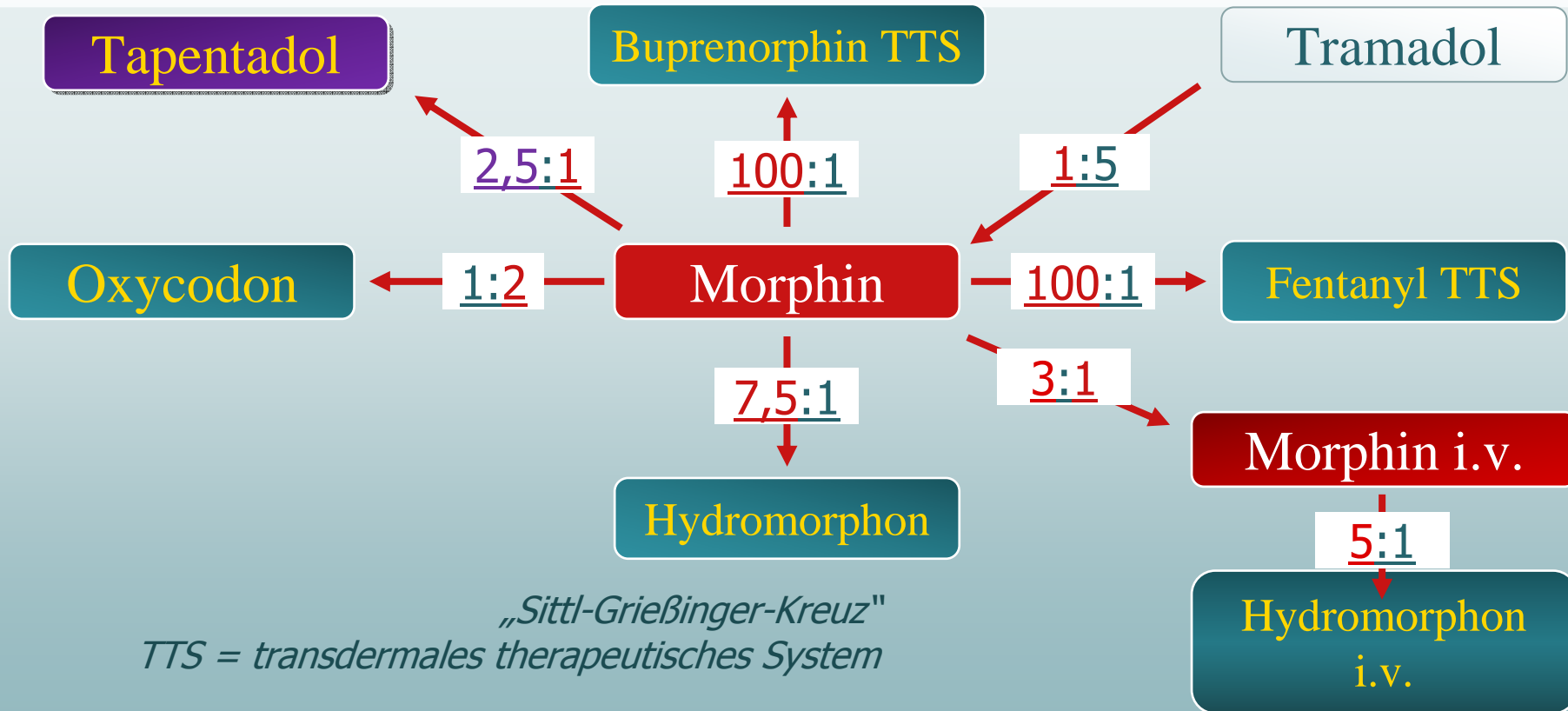


## Auswahlkriterien für eine optimale Opioidtherapie beim chron. Schmerzpatienten



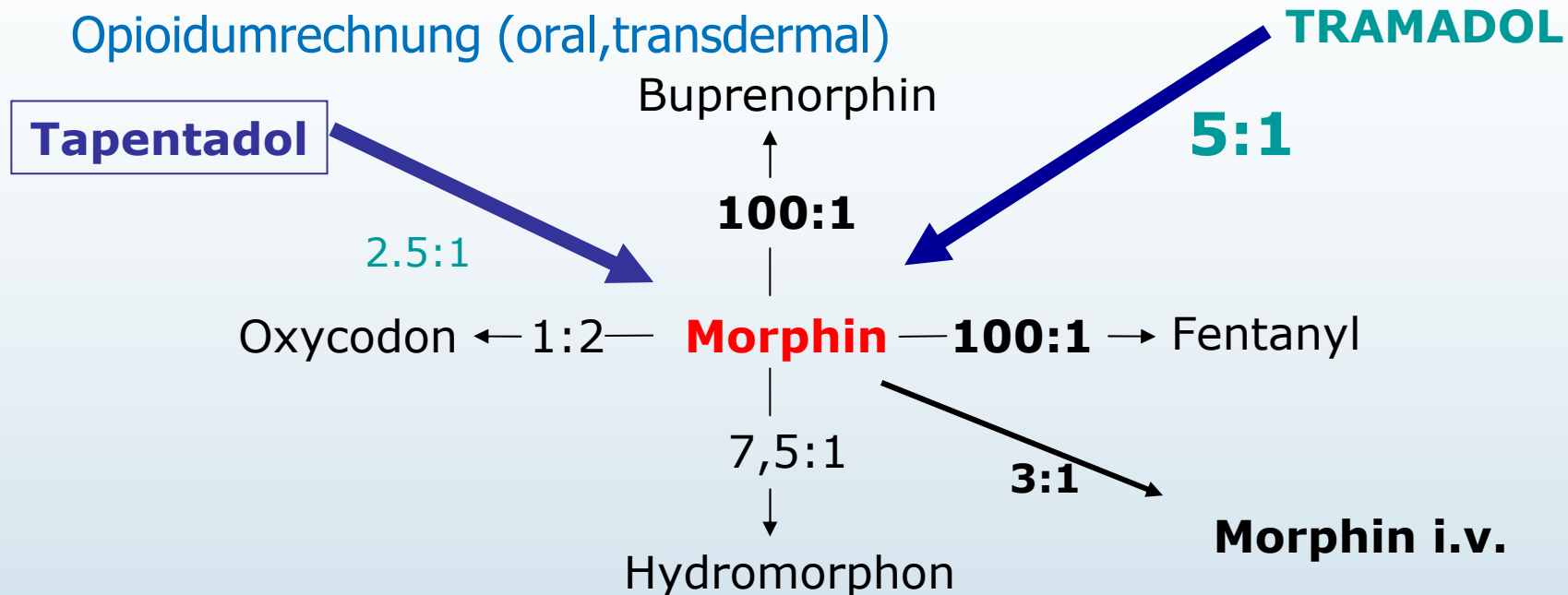


## Umrechnung zentral wirksamer Substanzen (oral,transdermal)



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

## Opioidumrechnung (oral,transdermal)



### Besonderheiten

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


**Sittl R, Likar R, Poulsen Nautrup B:** Equipotent doses of transdermal fentanyl and buprenorphine in patients with cancer and noncancer pain: results of a retrospective cohort study. *Clin Therapeutics* 2005, 27(2)225-237,  
**WHO:** DDD s für Fentanyl und Buprenorphine 1.2mg und damit gleich

# 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<sup>(1)</sup>**
  - **Verlängerte HWZ von Oxycodon, Tramadol<sup>(1)</sup>**
  - **Fentanyl-Akkumulation bei kontinuierlicher Gabe<sup>(2)</sup>**
  - **Halbwertszeit von Buprenorphin unverändert<sup>(1)</sup>**
-  **Buprenorphin, Hydromorphon keine Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion!**

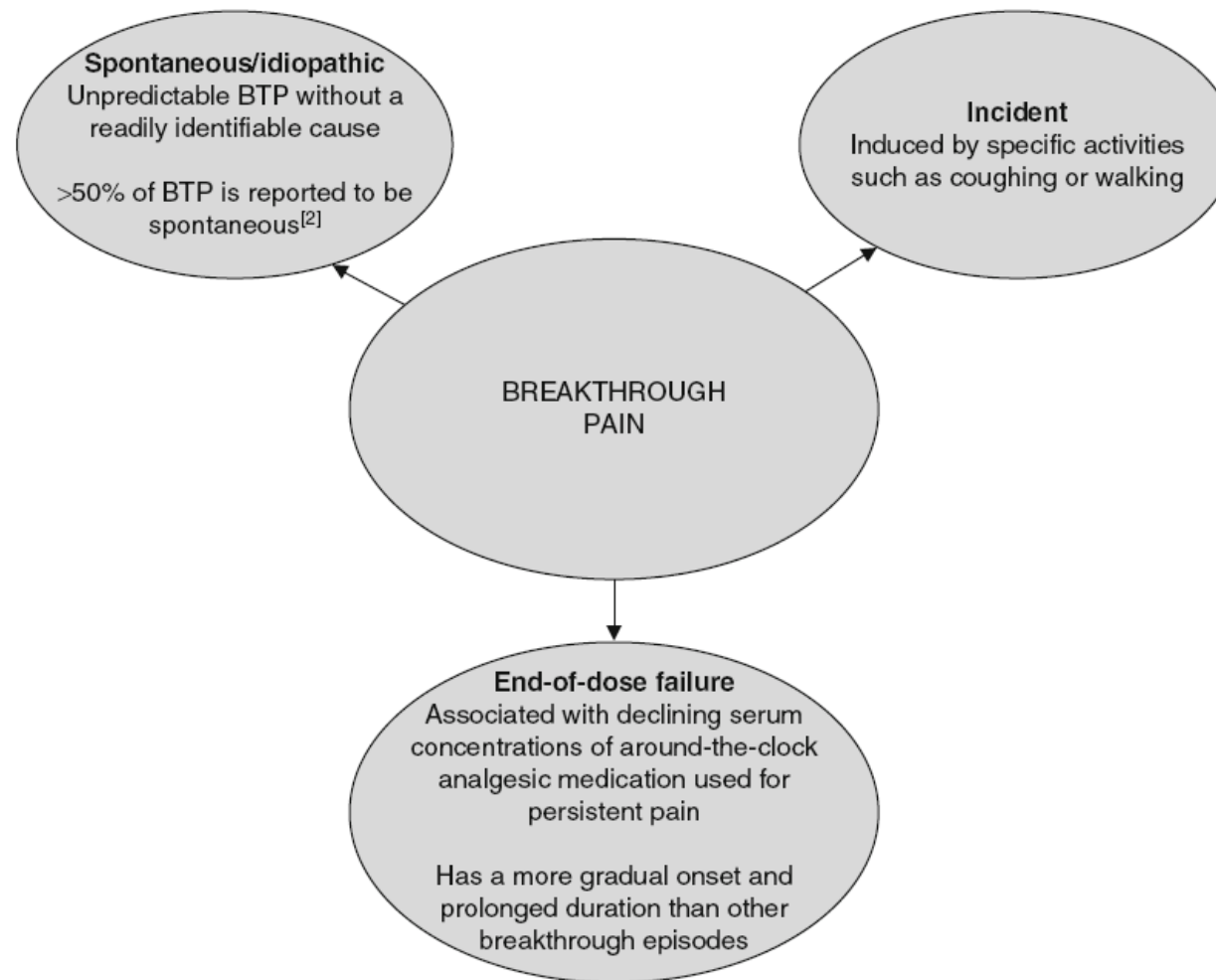


Fig. 1. Categorization of breakthrough pain (BTP).

## 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



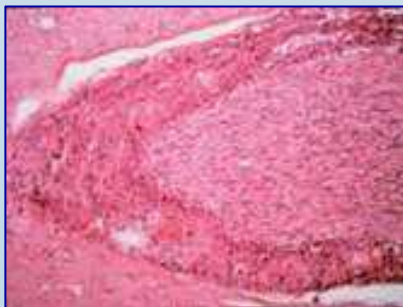
„Wahnsinnschmerz“

„Folterschmerzen“

„Höllenschmerz“

„Mörderschmerzen“

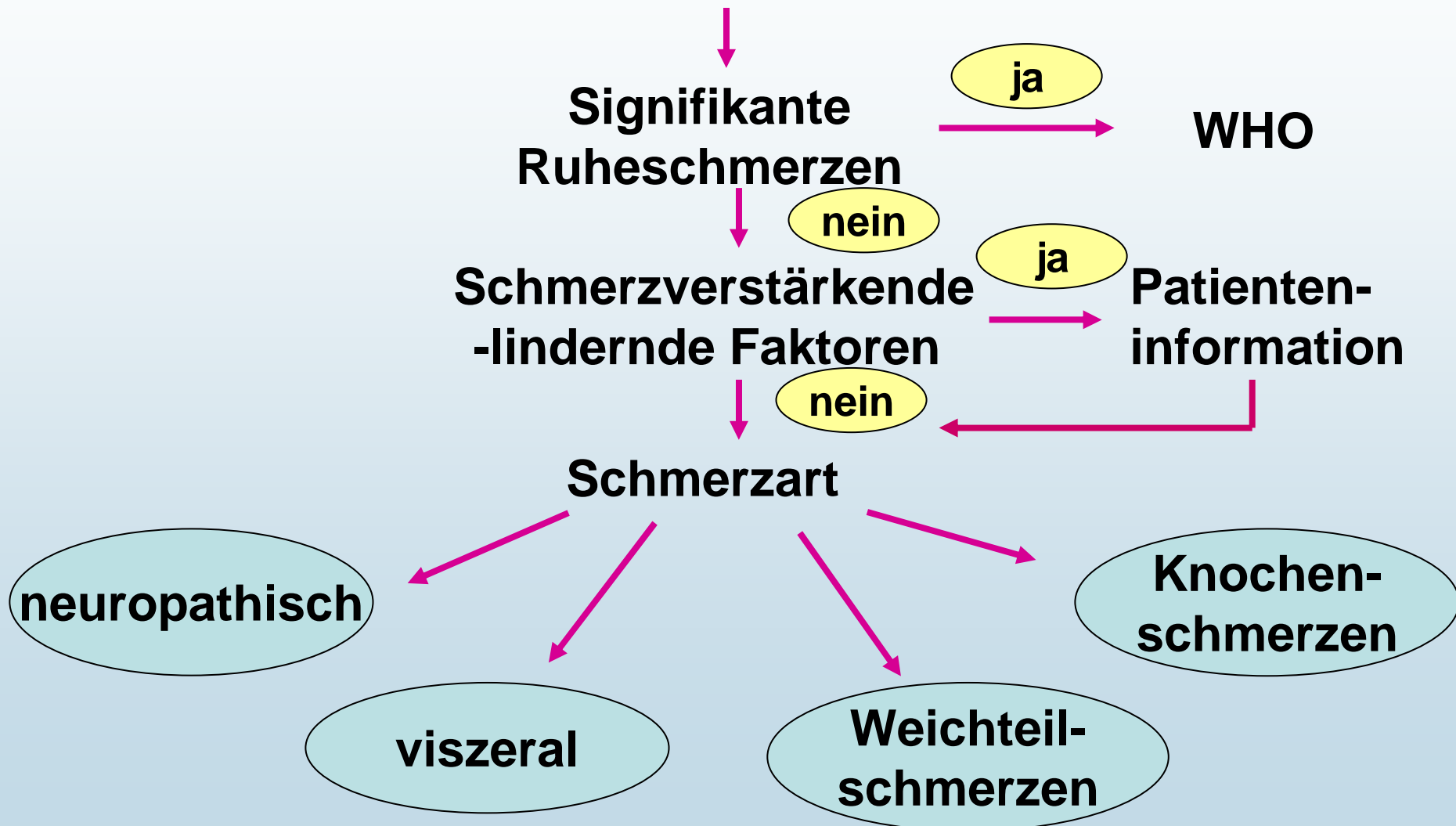
„Panikschmerzen“



Ziel:  
Schmerz-Kontrolle



## Belastungs- und Durchbruchsschmerzen





<b>Tumor</b>	<b>Patienten Anzahl N</b>	<b>Belastungs- und Durchbruchs- schmerzen</b>	<b>Median/Tag</b>
<b>Portenoy 1990</b>	<b>63</b>	<b>41 (64%)</b>	<b>4 (1-3600)</b>
<b>Portenoy 1999</b>	<b>164</b>	<b>84 (51%)</b>	<b>6 (1-60)</b>
<b>Petzke 1999</b>	<b>613</b>	<b>243 (39%)</b>	
<b>Zeppetella 2000</b>	<b>245</b>	<b>218 (89%)</b>	<b>7 (1-14)</b>
<b>Gomez Batiste 2002</b>	<b>397</b>	<b>163 (41%)</b>	<b>1 (1-5)</b>
<b>Nicht Tumor</b>			
<b>Zeppetella 2001</b>	<b>43</b>	<b>27 (63 %)</b>	

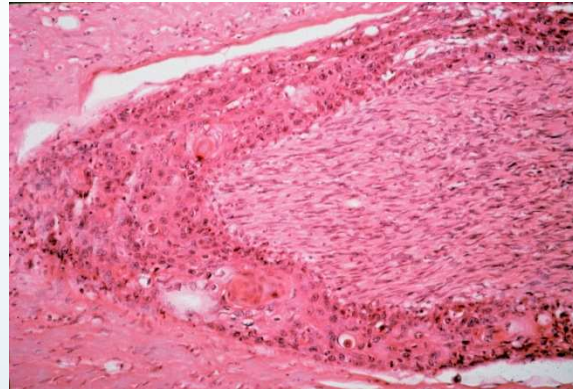
## Pathophysiologie

<b>Somatisch</b>	<b>33 – 46 %</b>
<b>Viszeral</b>	<b>20 – 30 %</b>
<b>Neuropathisch</b>	<b>10 – 36 %</b>
<b>Gemischt</b>	<b>16 – 20 %</b>

*Aus: Portenoy 1990, Petzke 1999, Zeppetella 2000*

## **schmerzauslösende Faktoren**

<b>Bewegung</b>	<b>20,4 %</b>
<b>Ende des Dosierintervalls</b>	<b>13,2 %</b>
<b>Andere Faktoren (z. B. Sitzen, Husten, Atmen, Defäkation, Wasserlassen usw.)</b>	<b>28,1 %</b>
<b>Unsicher</b>	<b>38,3 %</b>



**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*

## Vorhersagbarkeit

**50 % der Patienten konnten  
Schmerzattacke  
nicht vorhersagen**

## 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 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)*

## **Auswirkungen**

**Patienten mit Durchbruchs- und  
Belastungsschmerzen seltener  
zufrieden mit Schmerztherapie als  
Patienten ohne Durchbruchsschmerzen**

**25 % vs. 78 %**

**Untersuchung an 245 Patienten (218 mit  
Durchbruchsschmerzen)**

- Onset of pain?
- Frequency of pain?
- Site of pain?
- Radiation of pain?
- Quality (character) of pain?
- Intensity (severity) of pain?
- Duration of pain?
- Exacerbating factors?
- Relieving factors?
- Response to analgesics?
- Response to other interventions?
- Associated symptoms?
- Interference with activities of daily living?

## **Durchbruch - schmerz Anamnese**

*Davies AN, Dickman A, Reid C, Stevens AM, Zeppetella G. The management of cancer-related breakthrough pain: Recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. European Journal of Pain 2009; 13:331-338*



## Anamnese

**Intensität**

**Lokalisation**

**Zeitliche Charakteristik**

- **Häufigkeit**
- **Zeitdauer bis Schmerzmaximum**
- **Dauer**

**Verhältnis zur Opioiddauertherapie**

**Schmerzverstärkende Faktoren**

- **keine**
- **willkürliche**
- **unwillkürliche Bewegungen**

## **Therapie von Belastungs- und Durchbruchsschmerzen**

- **Kausale Behandlung**
  - **Chemotherapie**
  - **Radiotherapie**
  - **Chirurgie**
- **Optimierung der Behandlung der Ruheschmerzen**
  - **nach dem WHO-Stufenschema**

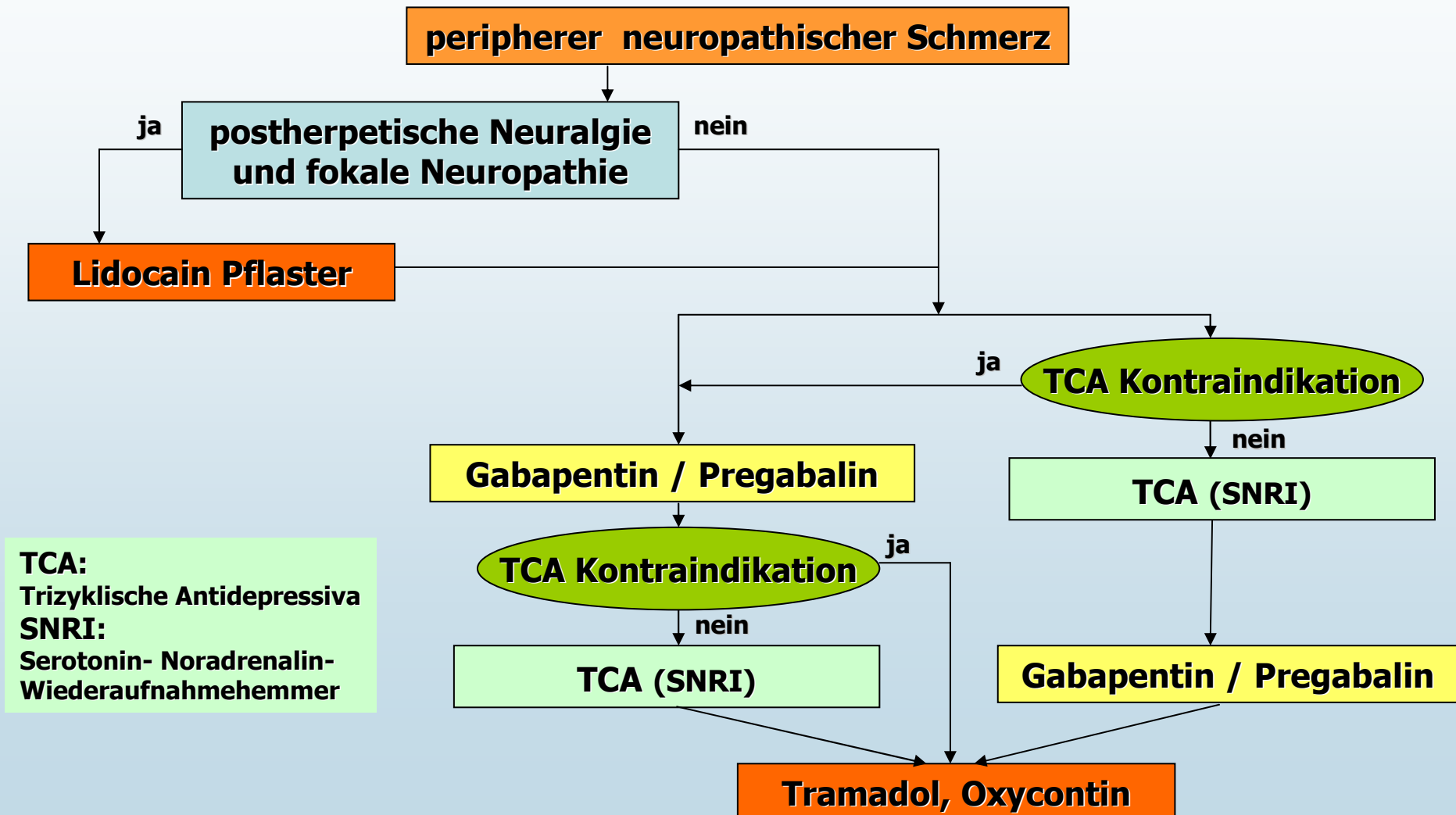
## **neuropathische Schmerzen**

### **Frühzeitiger Einsatz von Koanalgetika:**

- **Antikonvulsiva, Antidepressiva, Cortison**
- **Ketamin**

**Bei lokalen Schmerzsyndromen und nicht-therapierbaren Nebenwirkungen:  
lokal-regionale Verfahren**

## Behandlungsalgorithmus



*N,B. Finnerup et al; Pain 118 (2005) 289-305*

## Therapie

### **Opioide**

#### **oral**

#### **Schnell wirksames Opioid**

**Dosis: 10-30 % der Tagesdosis alle 2-3 Stunden**

**Problem:**

**Wirkmaximum erst nach 60 min erreicht**

#### **Sublingual**

**Möglichst lipophile Opioide, z.B. Fentanyl,**

**Sufentanyl, Buprenorphin**

**Problem:**

**Höhere Dosen können meist nicht appliziert werden**

## Therapie

### **Opioide**

#### **Transmukosal**

**Fentanyl, Wirkbeginn nach 5-10 min**

**Individuelle Dosistitration notwendig**

#### **Subkutan/intravenös**

**Methadon lokal irritierend**

**Am besten in Kombination mit kontinuierlicher**

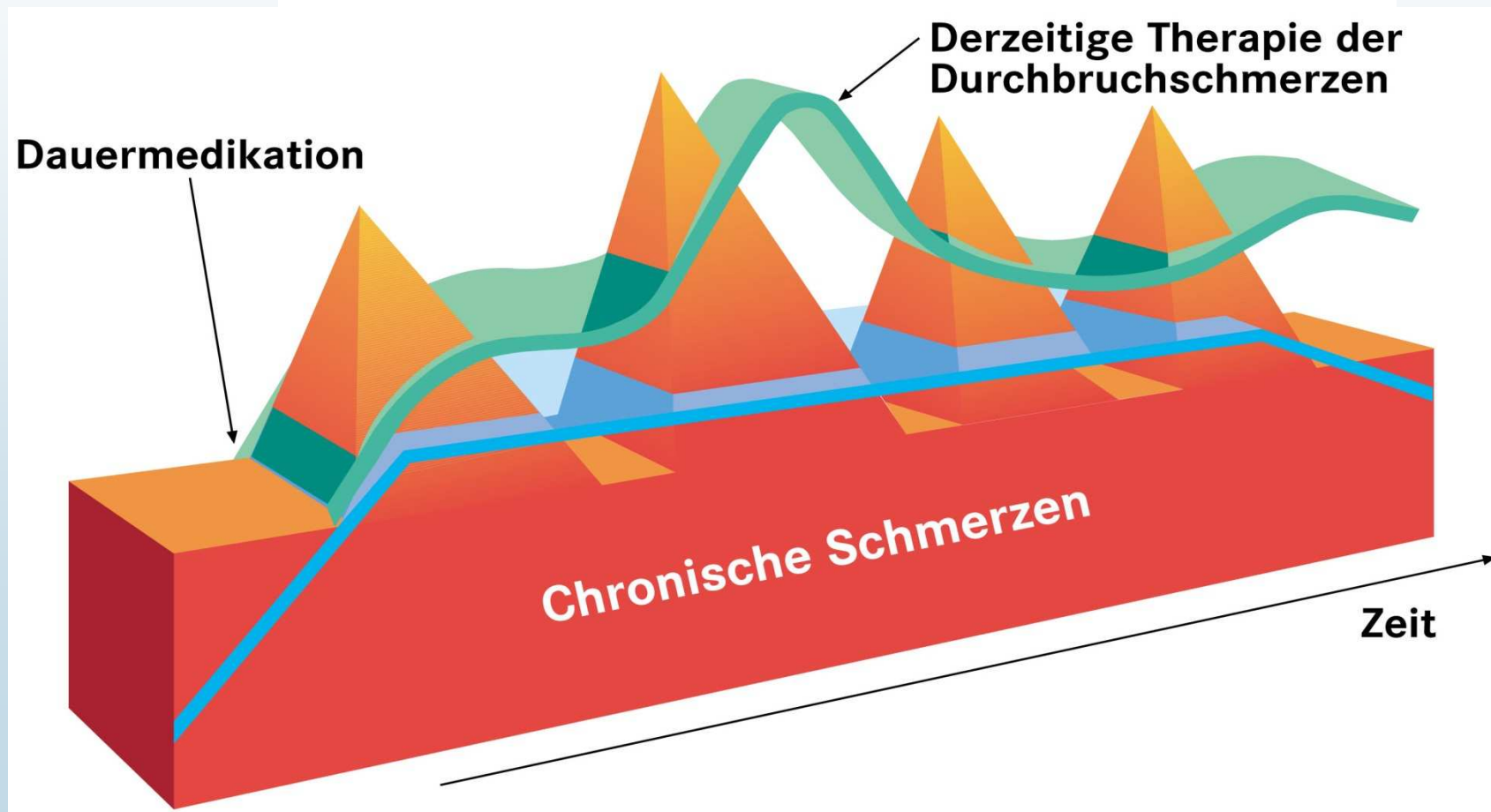
**Opioidgabe**

#### **Invasive Techniken**

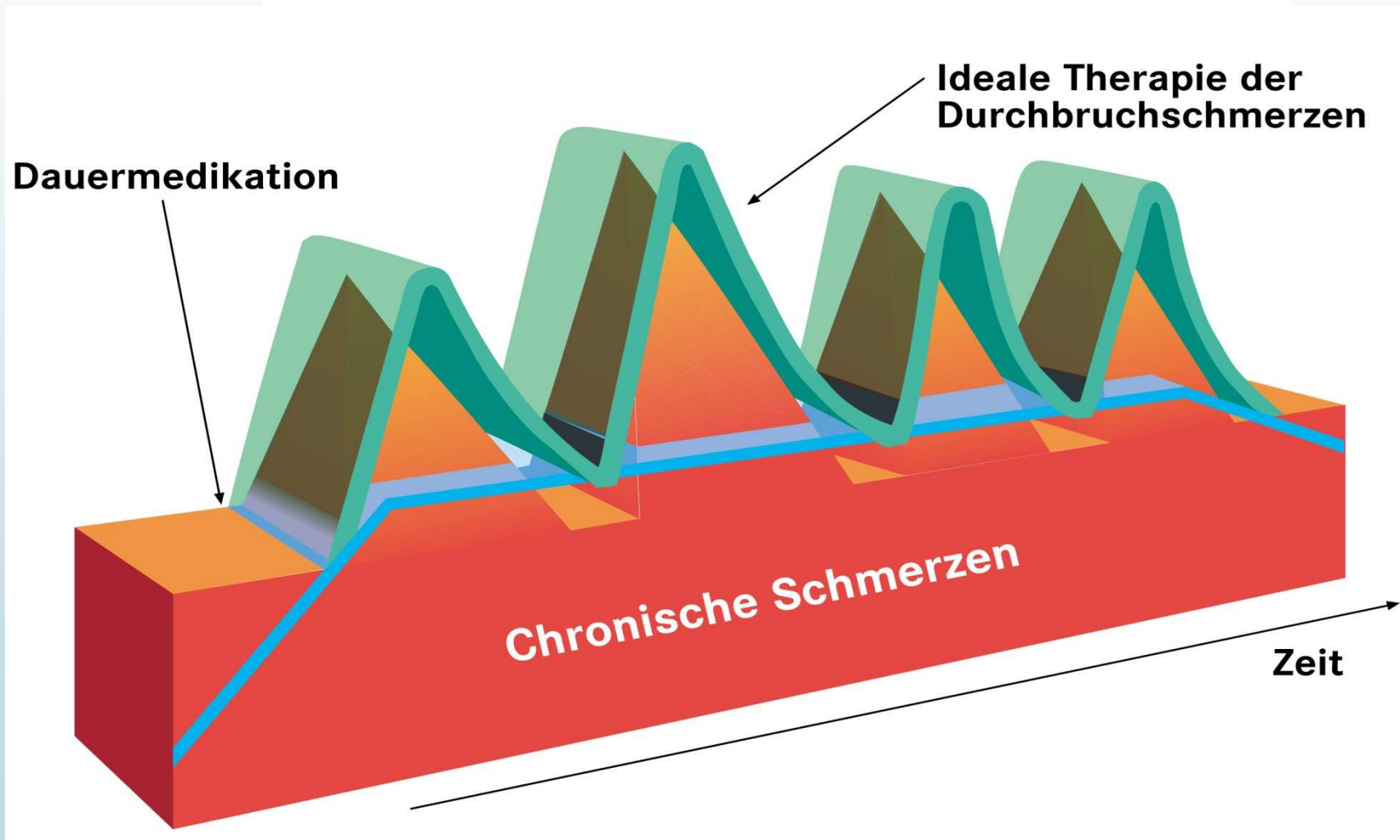
**Rückenmarksnahe Gabe von LA, Opioiden,**

**Clonidin**

## Derzeitige Therapie der Durchbruchschmerzen



## Ideale Therapie der Durchbruchschmerzen





## ACTIQ® - Sechs Wirkstärken, zwei Packungsgrößen

### ■ Sechs Wirkstärken

200 µg	}	Fentanyl in Form von Fentanylcitrat
400 µg		
600 µg		
800 µg		
1200 µg		
1600 µg		

### ■ Zwei Packungsgrößen

N 1 = 3 Sticks

N 2 = 30 Sticks

## transmukosales Fentanyl

### Dosisfindungsstudie

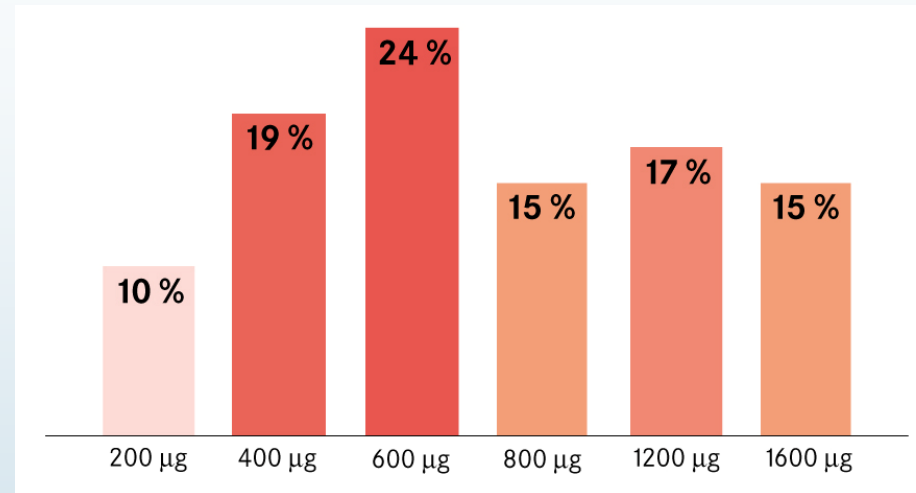
- **Keine** Korrelation zwischen benötigter Dosis und tgl. Opioidaufnahme in retardierter Form
- Opioidtypische NW: Müdigkeit, Übelkeit, Schwindel
- Studie nicht als Vergleich zwischen transmukosalem Fentanyl und Bedarfsmedikation mit anderen Opioiden konzipiert.

## Relative Potenzen von OTFC, Startdosen verglichen mit anderen Opioiden

Opioid (Administrationsform)	Dosis	Dosis	Dosis
<b>OTFC</b>	<b>200 µg</b>	<b>400 µg</b>	
<b>Morphin (IV)</b>	<b>2-4 mg</b>	<b>4-8 mg</b>	<b>10 – 20 : 1</b>
<b>Morphin (oral)</b>	<b>6-12 mg</b>	<b>12-24 mg</b>	<b>30 – 60 : 1</b>
<b>Oxycodon (oral)</b>	<b>4-8 mg</b>	<b>8-16 mg</b>	<b>20 – 40 : 1</b>
<b>Hydromorphon (oral)</b>	<b>1,5-3 mg</b>	<b>3-6 mg</b>	

*G.M. Aronoff, M.J. Brennan, D.D. Pritchard, B. Ginsberg;  
Evidence-Based Oral Transmucosal Fentanyl Citrate (OTFC®) Dosing Guidelines*

## Verteilung der wirksamen Actiq-Dosierungen nach Titration



- **Empfohlene Anfangsdosis : 200 µg – bei älteren Patienten Opioidsensitive Patienten, Patienten mit pulmonalen Erkrankungen – 200µg Dosisschritten**
- **Bei 90% der Patienten liegt die Erhaltungsdosis zwischen 400 µg und 1600 µg**
- **Die durchschnittliche Actiq-Erhaltungsdosis liegt bei 811 µg**

## Zusammenfassung

- **Durchbruchschmerzen treten schnell und z.T. unvorhersehbar auf und sind von hoher Schmerzintensität**
- **Actiq ist ein oral transmukosales therapeutisches System, das speziell zur effektiven Behandlung von Durchbruchschmerzen entwickelt wurde**
- **Actiq wirkt genau so schnell wie i.v. Morphin und ist oralem Morphin überlegen**
- **Die Patientenpräferenz ist überwältigend**
- **Actiq wird von der EAPC mit der höchsten Evidenz zur Behandlung von Durchbruchschmerzen empfohlen**

## Durchbruchschmerzen Neue Wege in der Therapie

- **Fentanyl Buccal Tabletten (Effentora™)**
- **Bio-erodible MucoAdhesive (BEMATM) Fentanyl™ discs**
- **Sublinguales Fentanyl (mucoadhäsive Partikel -Rapinyl® )**
- **Fentanyl and Ketamin Nasensprays (Nasalfent™, Instanyl® AD923)**
- **Inhalative Fentanyl Aerosole (TAIFUN®)**
- **Fentanyl sublingual**

## Effentora™: Beschreibung

Bei Effentora™ handelt es sich um eine Fentanyl-Buccaltablette, die mit Hilfe der neuartigen OraVescent®-Technologie eine schnelle und effiziente Fentanyl Aufnahme ermöglicht.

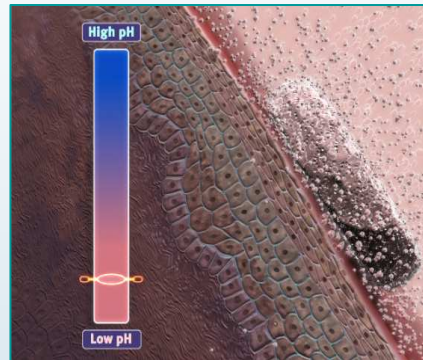


Dies führt zu einer statistisch signifikanten Schmerzlinderung bereits nach 10 Minuten.

Damit deckt sich das Wirkprofil von Effentora™ mit dem Durchbruchschmerz-Profil.

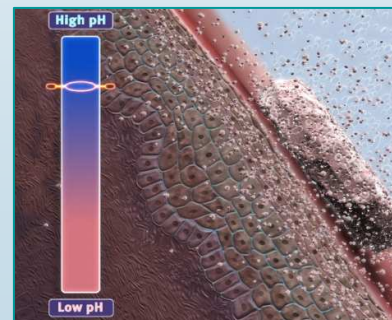
## Buccales Fentanyl Fentanyl Buccal Tabletten - Effentora™

- **Mechanismus:**  
Bildung von Kohlensäure  
(Sprudelreaktion)  
initial: **pH Abfall**



verbesserte  
Lösung  
des Fentanyls

Dissoziation von Kohlensäure  
in Kohlendioxid  
und H<sub>2</sub>O  
**pH Normalisierung**



verbesserte Absorption  
des nichtionisierten  
Fentanyls durch die  
buccale Schleimhaut

*Eichman JD, Robinson JR. Pharm Res. 1998;15:925-930].*

*Pather SI, et al. Drug Deliv Tech [serial online]. 2001;1.*

*Available at: [www.drugdeliverytech.com](http://www.drugdeliverytech.com). Accessed December 2, 2005.*



## Effentora™: Individualisierung der Durchbruchschmerz-Therapie

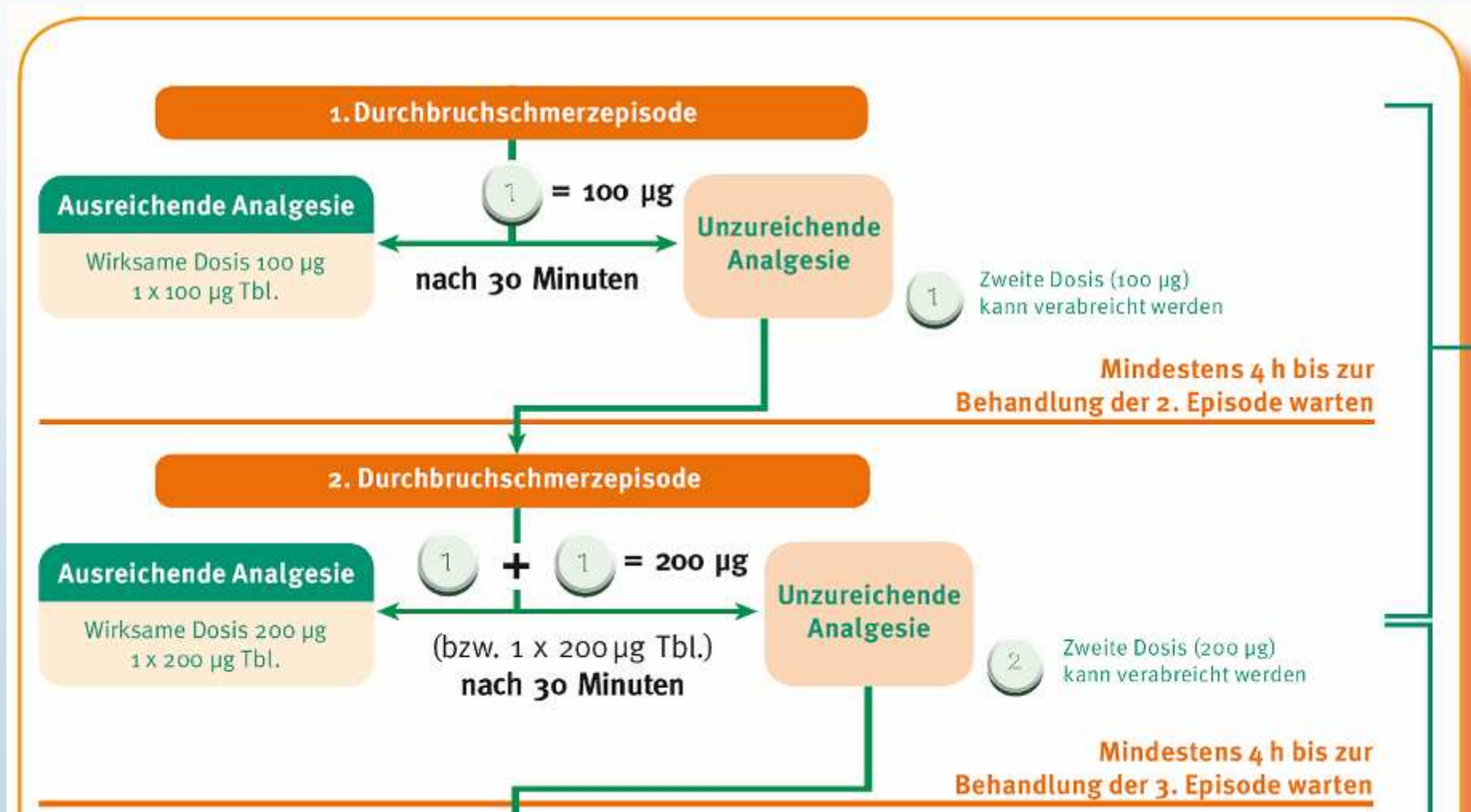
- ☞ Für die individuelle Behandlung der Durchbruchschmerzen steht Effentora™ in 5 Wirkstärken zur Verfügung



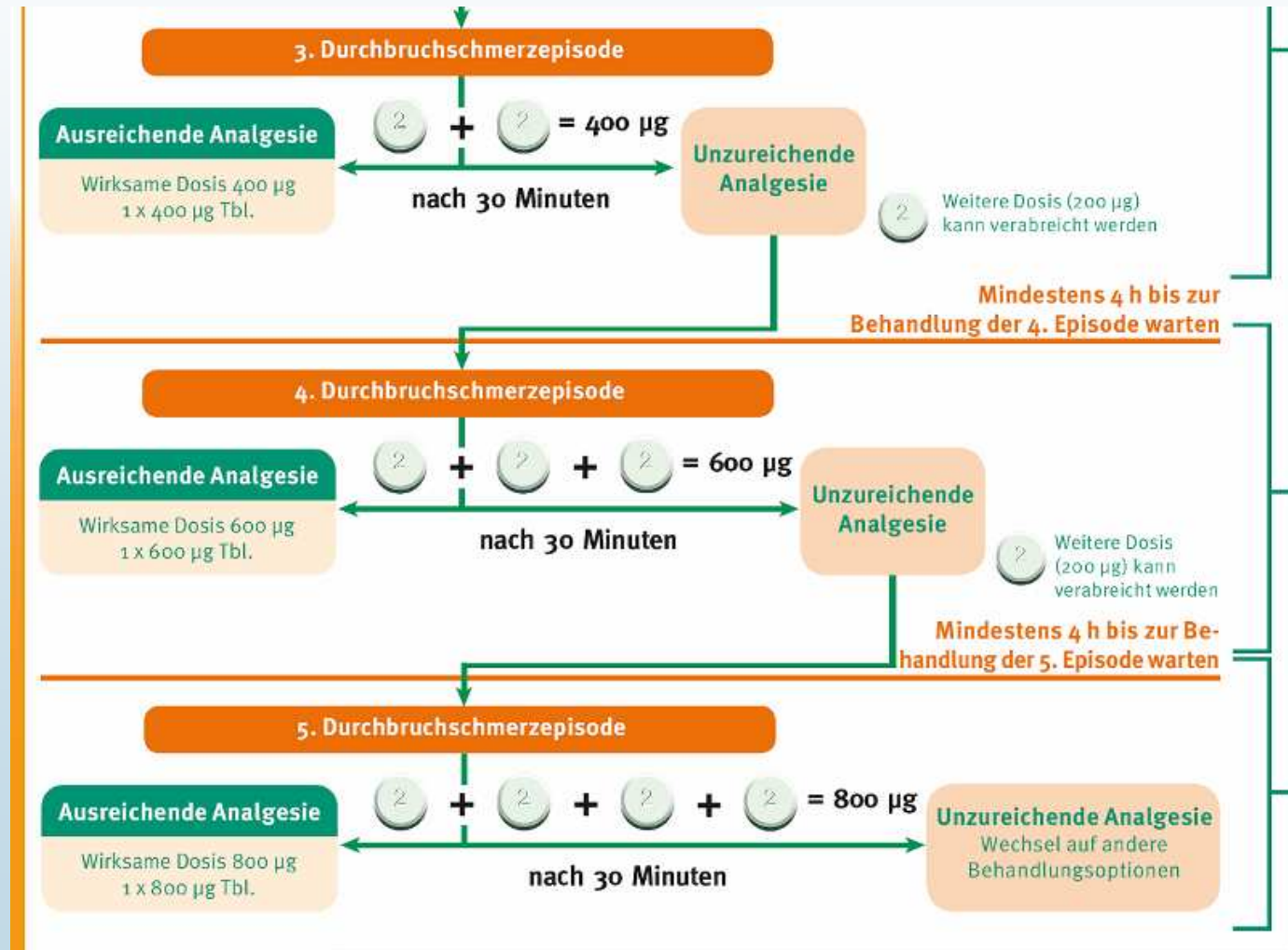
- ☞ Jede Packung Effentora™ ist mit einem Farbcode versehen



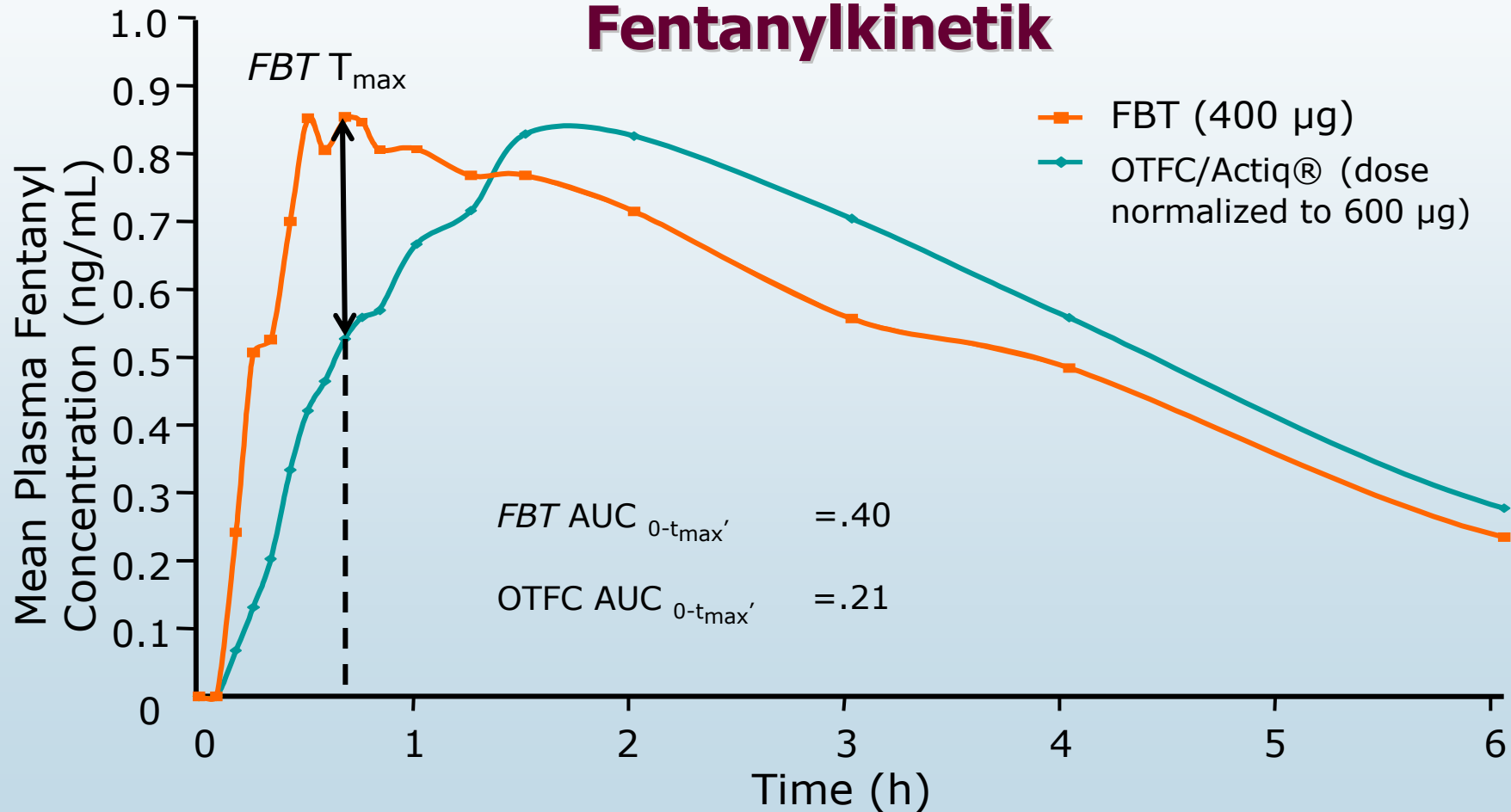
## Effentora™: Titration



## Effentora™: Titration



## Signifikante Verbesserung der Resorption Einfluss des Freisetzungsmechanismus auf die Fentanylkinetik



## Pharmacokinetics Parameters\* in Adult Subjects Receiving FBT or ACTIQ (OTFC)

Pharmacokinetic Parameter (mean)	<i>FBT</i> 400 mcg	ACTIQ (OTFC) 400 mg (adjusted dose) <sup>‡</sup>
Absolute bioavailability	65% ± 20%	47% ± 10.5%
Fraction absorbed transmucosally	48% ± 31.8%	22% ± 17.3%
T <sub>max</sub> (min) <sup>†</sup>	46.8 (20–240)	90.8 (35–240)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1.02 ± 0.42	0.63 ± 0.21
AUC <sub>0-tmax</sub> (ng/mL)	0.40 ± 0.18	0.14 ± 0.05
AUC <sub>0-inf</sub> (ng/mL)	6.48 ± 2.98	4.79 ± 1.96

\*Based on venous blood samples

†Data for T<sub>max</sub> presented as median (range)

‡ACTIQ (OTFC) data were dose adjusted (800 mcg to 400 mcg)

## Klinische Studien: Durchbruchschmerztherapie mit Fentanyl buccal Tabletten

A Randomized, Placebo-controlled Study of Fentanyl  
Buccal Tablet for Breakthrough Pain in Opioid-treated  
Patients With Cancer

*Russell K. Portenoy, MD,\* Donald Taylor, MD,† John Messina, PharmD,‡  
and Lothar Tremmel, PhD‡*



*Portenoy RK, et al.  
Clin J Pain. 2006;22:(805-811).*



## Studienziel und Patientenauswahl

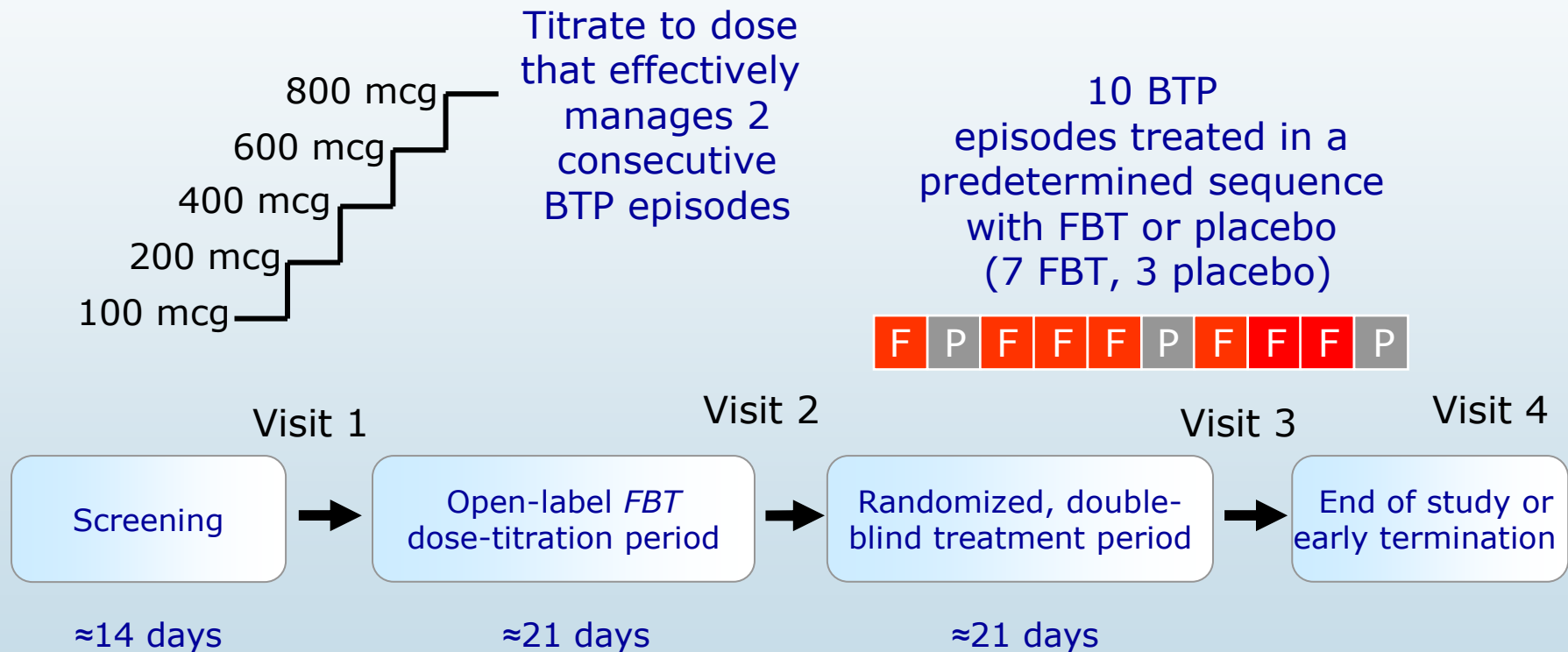
### Studienziel

- **Evaluation der Effektivität von FBT im Vergleich zu Plazebo im Zeitraum zwischen 15 und 60 min nach Gabe**

### Patienten

- **Patientens mit chronischen Tumorschmerzen**
- **Vortherapie mit starken Opioiden wegen Dauerschmerzen**
- **Mindestens 1-4 Durchbruchschmerzattacken/Tag (kurzzeitiges Auftreten von sehr starken Schmerzen)**

## Original Studien - Design



**Note: Patients were not allowed to titrate above 800 mcg.**



## Patientendaten / Ausgangssituation

Variable	Total (N=123)
weiblich, n (%)	56 (46)
Gewicht, kg ( $\pm$ SD)	74.7 (18.5)
Größe, cm ( $\pm$ SD)	169.7 (11.1)
Alter ( $\pm$ SD)	58.0 (12.6)
Anzahl Schmerzepisoden/d bei Studienbeginn	7

## Art des Tumors

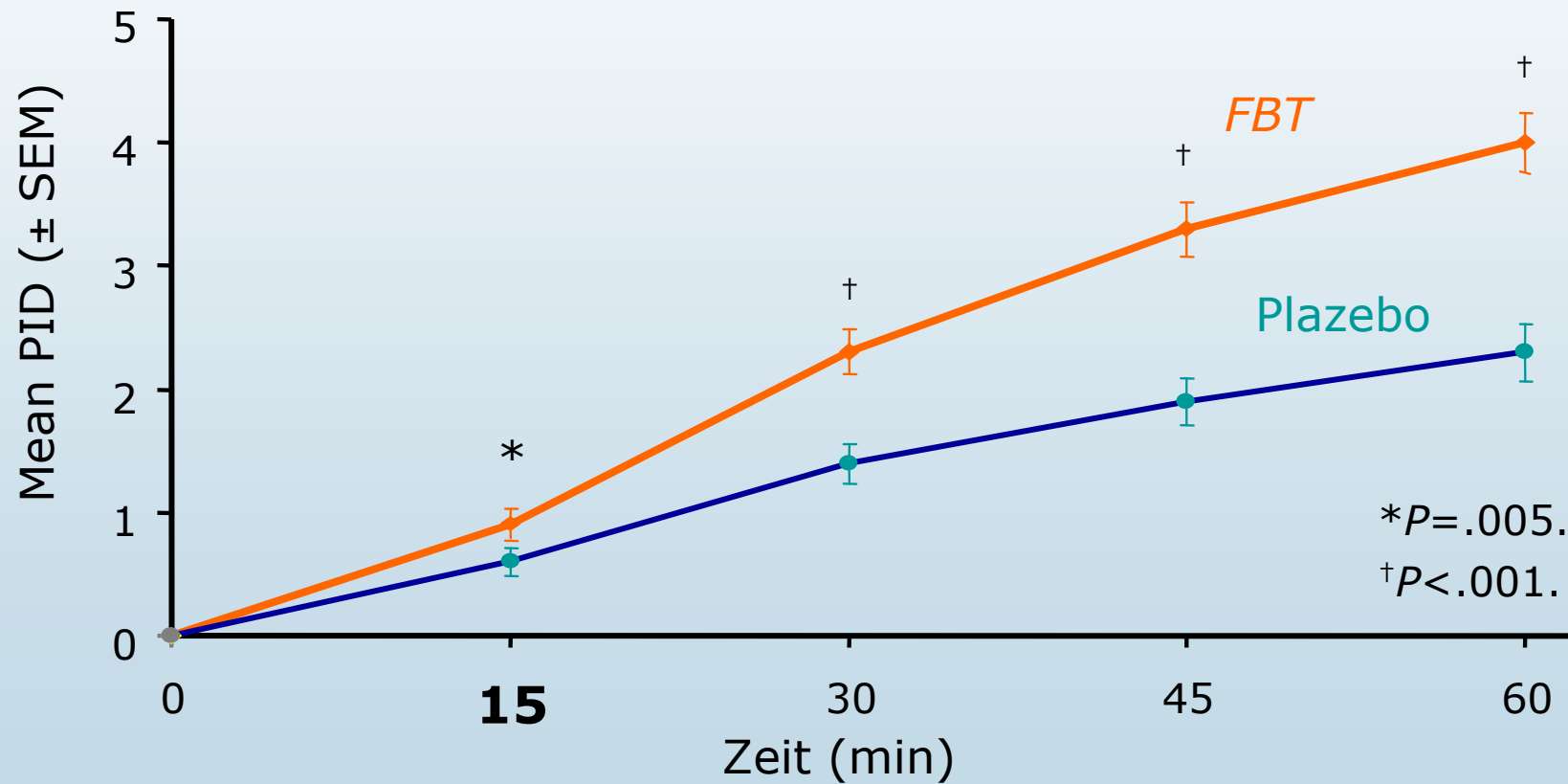
<b>Lunge</b>	<b>28 (23)</b>
<b>Mamma</b>	<b>22 (18)</b>
<b>Haematologisch</b>	<b>12 (10)</b>
<b>Prostata</b>	<b>12 (10)</b>
<b>Unbekannt</b>	<b>9 (7)</b>
<b>Colorectal</b>	<b>9 (7)</b>
<b>Pankreas</b>	<b>8 (7)</b>
<b>Gynäkologisch</b>	<b>6 (5)</b>

N=123  
n (%)

## Wirksame FBT Dosis nach initialer Titration

<b><i>FBT</i> Dosis (<math>\mu\text{g}</math>)</b>	<b>N=80 n (%)</b>
<b>100</b>	<b>13 (16)</b>
<b>200</b>	<b>11 (14)</b>
<b>400</b>	<b>21 (26)</b>
<b>600</b>	<b>10 (13)</b>

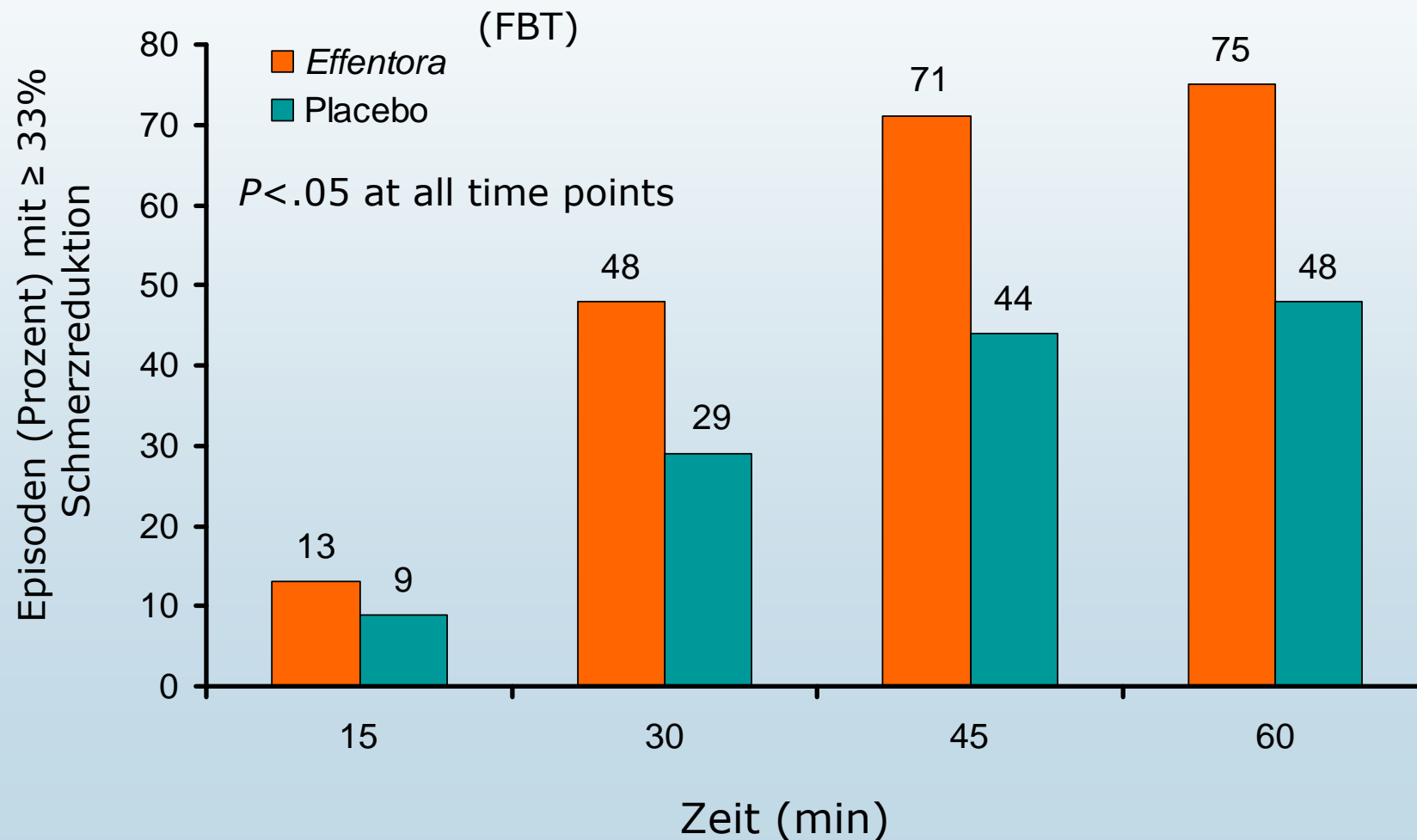
## Mittlere "Pain Intensity Difference (PID)" im Zeitverlauf



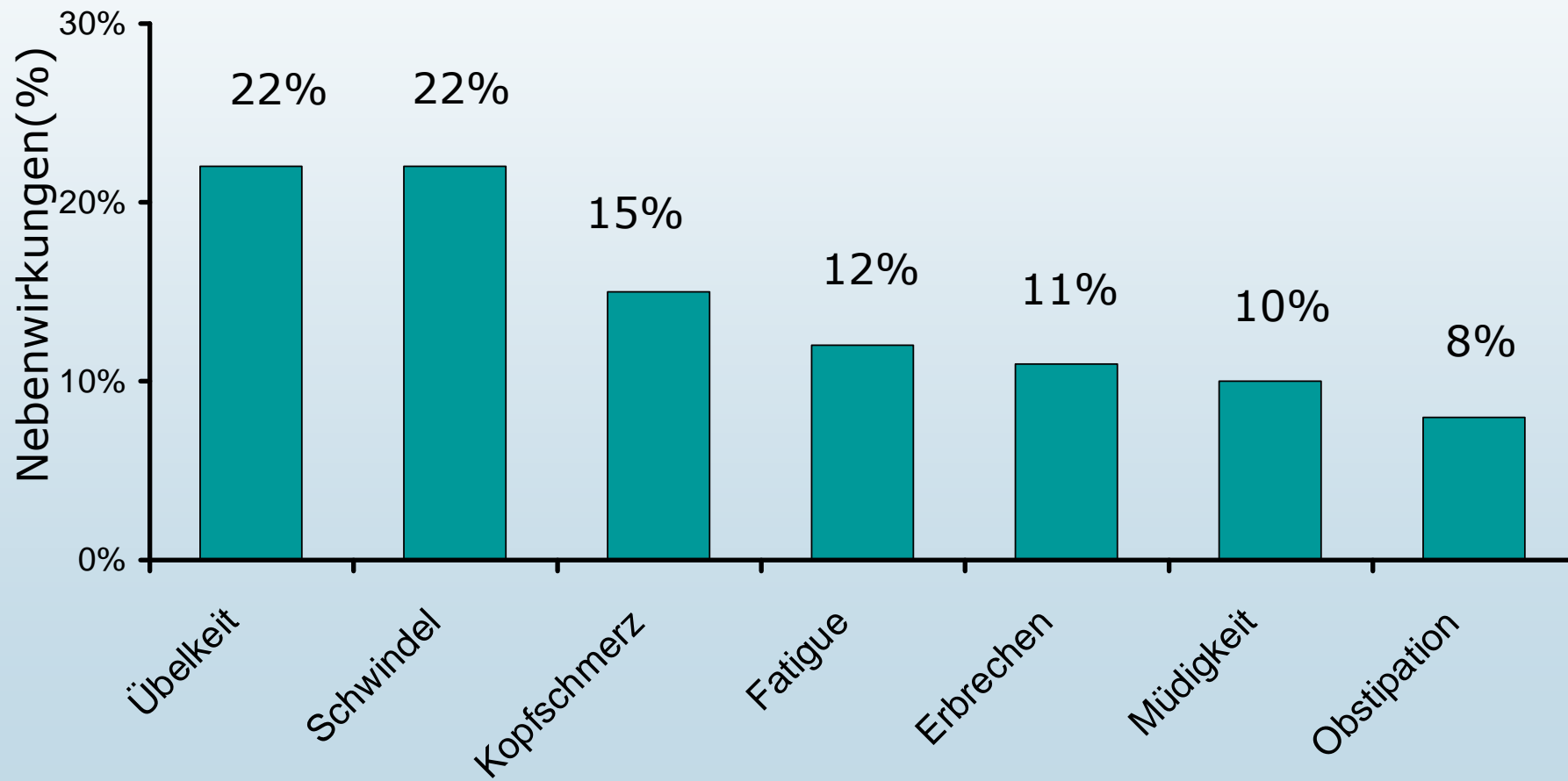
## **Definition der "klinisch signifikanten Verbesserung" in der Schmerzintensität**

Durchbruchschmerzepisoden mit  
**mindestens 33% Reduktion**  
in der Schmerzintensität würde als  
**« klinisch signifikant Verbesserung »**  
definiert

## Klinisch signifikant Verbesserung in der Schmerzintensität nach Behandlung mit Fentanyl-Buccal-Tabletten vgl. mit Plazebo

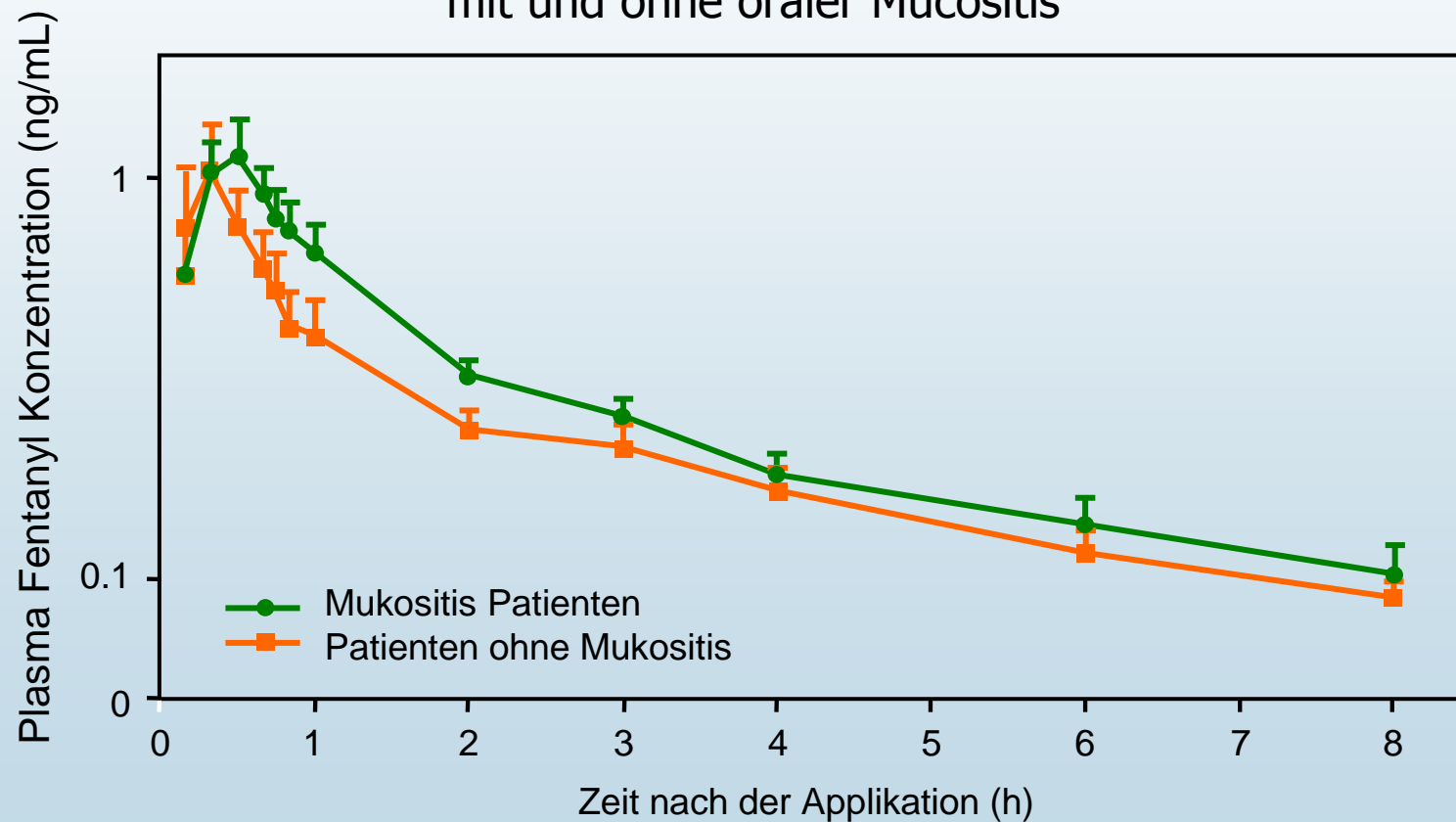


## Nebenwirkungen



## Resorption von Fentanyl aus Effentora<sup>TM</sup> bei Tumorpatienten mit und ohne Mukositis

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



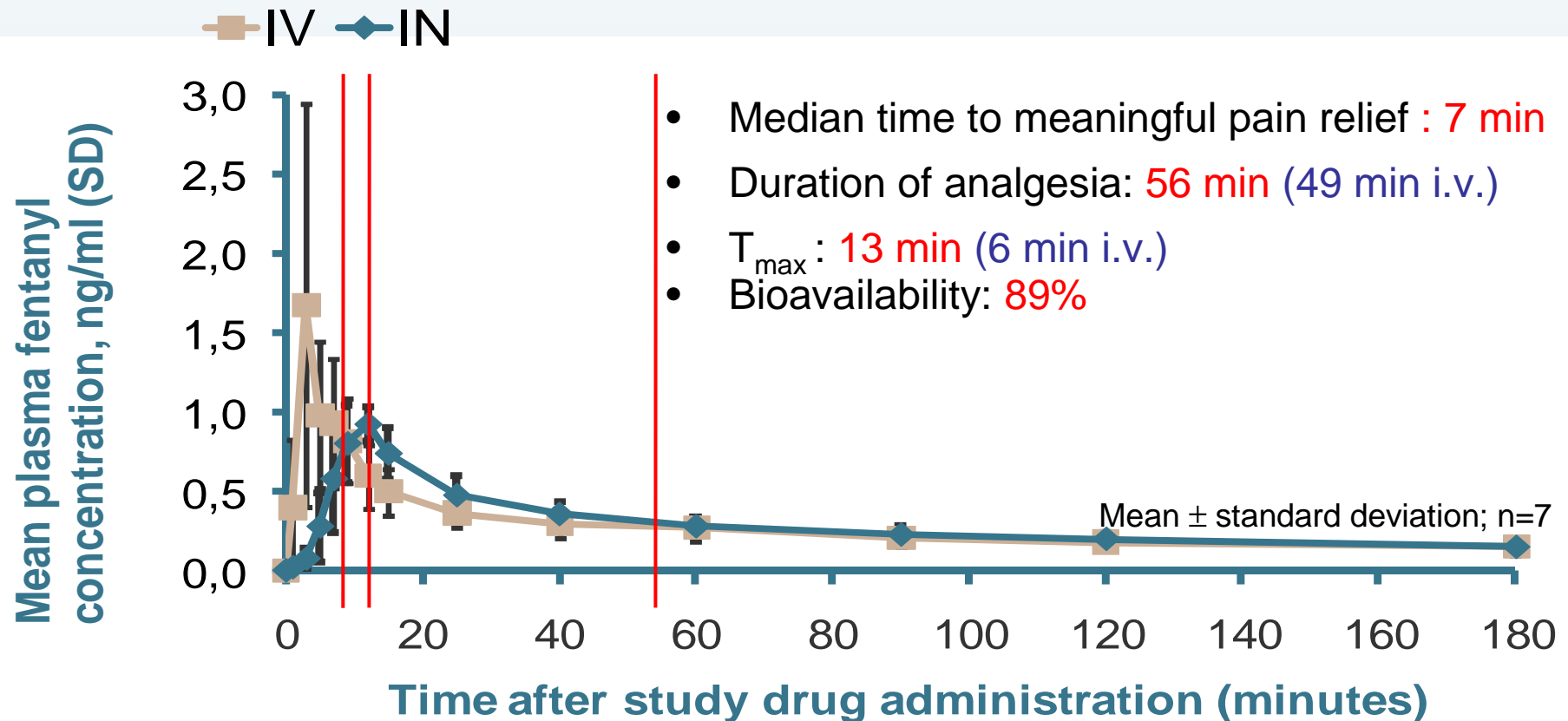


## Zusammenfassung der Studienergebnisse

- **Effentora™ zeigte eine signifikante Schmerzlinderung bereits nach 10-15 min.**
- **Effentora™ war zu allen Messzeitpunkten (bis 60 min) signifikant wirksamer als Plazebo**
- **Eine Mukositis beeinflusst die Absorption nicht**
- **Nebenwirkungen waren opioidtypisch.**
- **Es trat in keiner Studie eine FBT induzierte Atemdepression auf.**

## Intranasal and IV Fentanyl: Pharmacokinetics

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



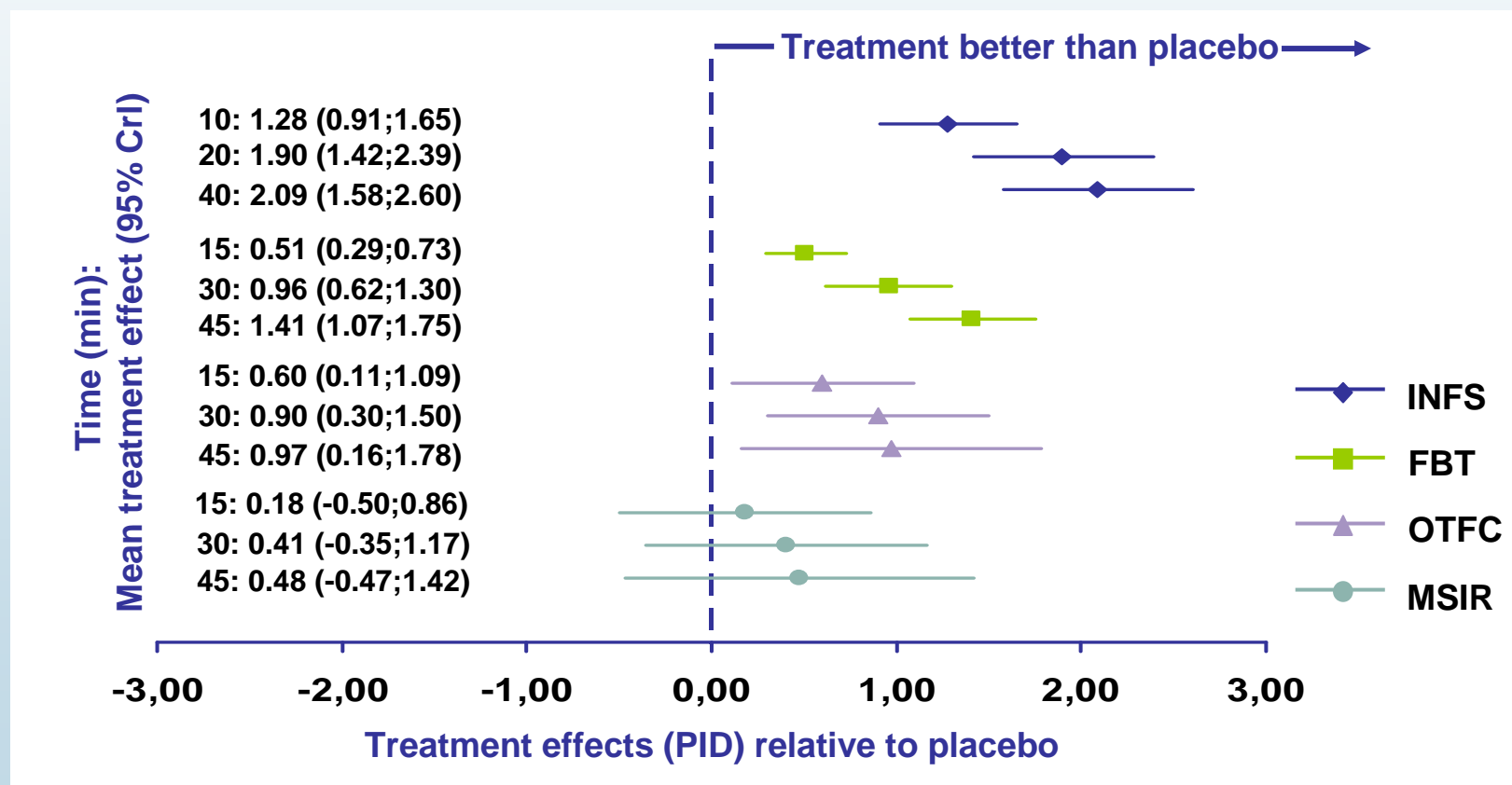
## INSTANYL® – Fakten zum Produkt

- Indikation<sup>1</sup>
  - Instanyl® ist für die Behandlung von Durchbruchschmerzen bei Erwachsenen bestimmt, die bereits eine Opioid-Basistherapie gegen ihre chronischen Tumorschmerzen erhalten.
- Art und Inhalt des Behältnisses<sup>1</sup>
  - Nasenspray: braune Glasflasche mit Dosierpumpe und Schutzkappe in einer kindergesicherten Verpackung.
  - Klare, farblose Lösung (enthält Fentanylcitrat)



## Treatment effects (PID) relative to placebo

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



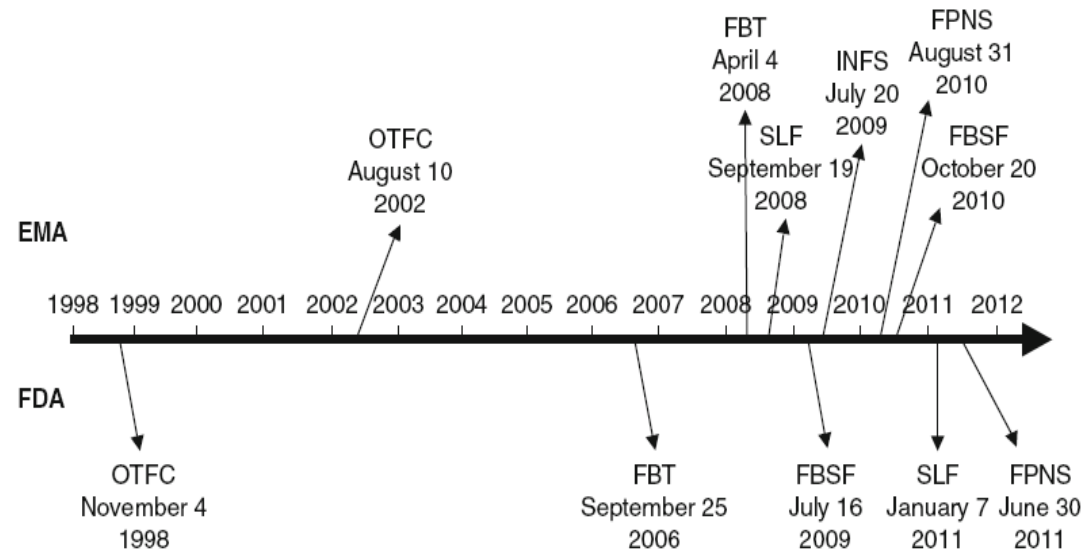
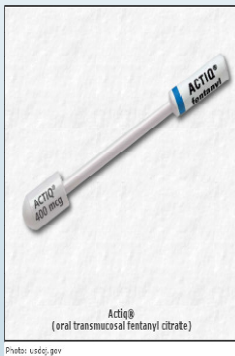


Fig. 2. Timeline of rapid-onset opioid approval in the US and EU. **EMA**=European Medicines Agency; **FBSF**=fentanyl buccal soluble film; **FBT**=fentanyl buccal tablet; **FPNS**=fentanyl pectin nasal spray; **INFS**=intranasal fentanyl spray; **OTFC**=oral transmucosal fentanyl citrate; **SLF**=sublingual fentanyl.

**Neue DBS - Therapieoptionen**

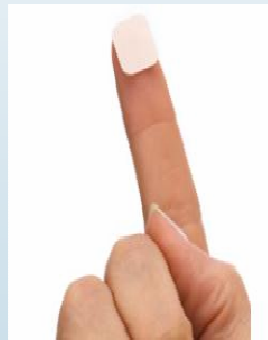
1998	2006/2008	2009	2008	2009	2009
Oral trans-mucosal fentanyl citrate OTFC	FENTORA®(US)/ EFFENTORA™(EU)	ONSOLIS™ (US) FBSF In USA auf dem Markt	Rapinyl™/ Abstral (EU) SLF	Instanyl™ (EU) INFS	NasalFent® (EU) FPNS



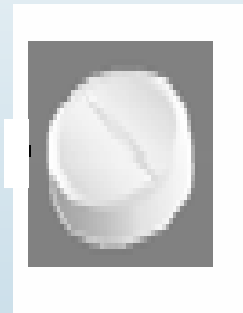
**Actiq  
Trans-  
mukosal)**



**Effervescent Buccal  
Tablette**



**Fentanyl Buccal  
Mukoadhäsives  
Plättchen**



**Sublingual  
Fentanyl**



**Intranasal  
Fentanyl Spray**



**Fentanyl Pectin  
Nasal Spray**

Übersicht über die wichtigsten Eckdaten zu den neuen Therapieoptionen und deren Evidenzgrad

	Abstral	Actiq	Effentora	Instanyl	PecSys
Wirkeintritt	5 min Evidenzgrad: Ib <sup>A</sup>	5 min Evidenzgrad: Ib <sup>B</sup>	5 min Evidenzgrad: Ia <sup>C, D</sup>	5 min Evidenzgrad: Ib <sup>F</sup>	5 min Evidenzgrad: Ia <sup>F</sup>
Eintritt einer klinisch relevanten Schmerzreduktion**	10 min Evidenzgrad Ib <sup>E</sup>	15 min Evidenzgrad Ia <sup>H, I</sup>	10 min Evidenzgrad Ia <sup>C</sup>	10 min Evidenzgrad: Ia <sup>J</sup>	10 min Evidenzgrad: Ia <sup>F</sup>
Wirkdauer*	60 min Evidenzgrad Ib <sup>E</sup>	60 min Evidenzgrad: Ia <sup>H</sup> 145 min [Dosis 200 µg, gemessen bei Patienten mit post-operativen Schmerzen] Evidenzgrad Ib <sup>B</sup>	120 min Evidenzgrad: Ia <sup>C</sup>	56 min Evidenzgrad: Ib <sup>K</sup>	60 min Evidenzgrad: Ia <sup>F, L</sup>
Plasmakonzentration C <sub>max</sub>	0,2 -1,3 ng/ml [nach Applikation von Einzeldosen von 100, 200 und 400 µg bei opioid-toleranten Tumorpatienten] Evidenzgrad Ib <sup>E</sup>	1,26 ng/mg [Dosis: 800 µg] Lit/Evidenzgrad: Ia <sup>M</sup>	1,02 ng/ml [Dosis: 400 µg] Evidenzgrad: Ia <sup>N</sup>	0,35 – 1,2 ng/ml [nach Applikation von Einzeldosen von 50, 100 bzw 200 µg bei opioid-toleranten Tumorpatienten] Evidenzgrad: Ib <sup>O</sup>	337 pg/ml [Dosis: 100 µg] Evidenzgrad: Ia <sup>P</sup>
Eintritt der maximalen Plasmakonzentration t <sub>max</sub>	30 – 60 min [nach Applikation von Einzeldosen von 100, 200 und 400 µg bei opioid-toleranten Tumorpatienten] Evidenzgrad Ib <sup>E</sup>	90 min [venöse Blutprobe] Evidenzgrad: Ia <sup>M</sup>	29 min [arterielle Blutprobe] 46,8 min [venöse Blutprobe] Evidenzgrad: Ia <sup>N</sup>	12-15 min [nach Applikation von Einzeldosen von 50, 100 bzw 200 µg bei opioid-toleranten Tumorpatienten] Evidenzgrad: Ib <sup>O</sup>	19,8 min Evidenzgrad: Ia <sup>P</sup>
Bioverfügbarkeit (absolut)	70% geschätzt; keine Studien	47% Evidenzgrad: Ia <sup>M</sup>	65% Evidenzgrad: Ia <sup>O</sup>	89% Evidenzgrad: Ib <sup>P</sup>	absolute Bioverfügbarkeit nicht untersucht 133% Vergleich zu OTFC Evidenzgrad: Ia <sup>P</sup>

Evidenzgrade: Level Ia: Mehrere randomisierte, kontrollierte Studien beziehungsweise deren Metaanalyse; Level Ib: Einzelne randomisierte, kontrollierte Studie; Level IIa: Gut geplante nichtrandomisierte, kontrollierte Studie, Level Ib: Gut geplante experimentelle Studie; Level III: Gut geplante nichtexperimentelle Studie, Vergleichsstudie, Korrelations- oder Fall-Kontroll-Studie; Level IV: Nicht evidenzbasierte Expertenmeinung

Konsensus-Statement der Österreichischen Schmerzgesellschaft Nr. 2a 2010; Empfehlungen zur Behandlung von Durchbruchschmerz unter besonderer Berücksichtigung neuer Applikationsformen

## **S-Ketamin**

**Wirkung: NMDA-Rezeptor Antagonist**

**Indikation: Opioidtoleranz  
zentrale Sensibilisierung  
nicht beherrschbare neuropathische  
Schmerzen**

**Dosierung: 0,125 mg / kg KG i.v. als Bolus  
2 - 10 mg / kg KG / die kontinuierlich**

**Applikationsweise:**

**i.v., s.c., oral (20 % bioverfügbar)**



# **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 .**

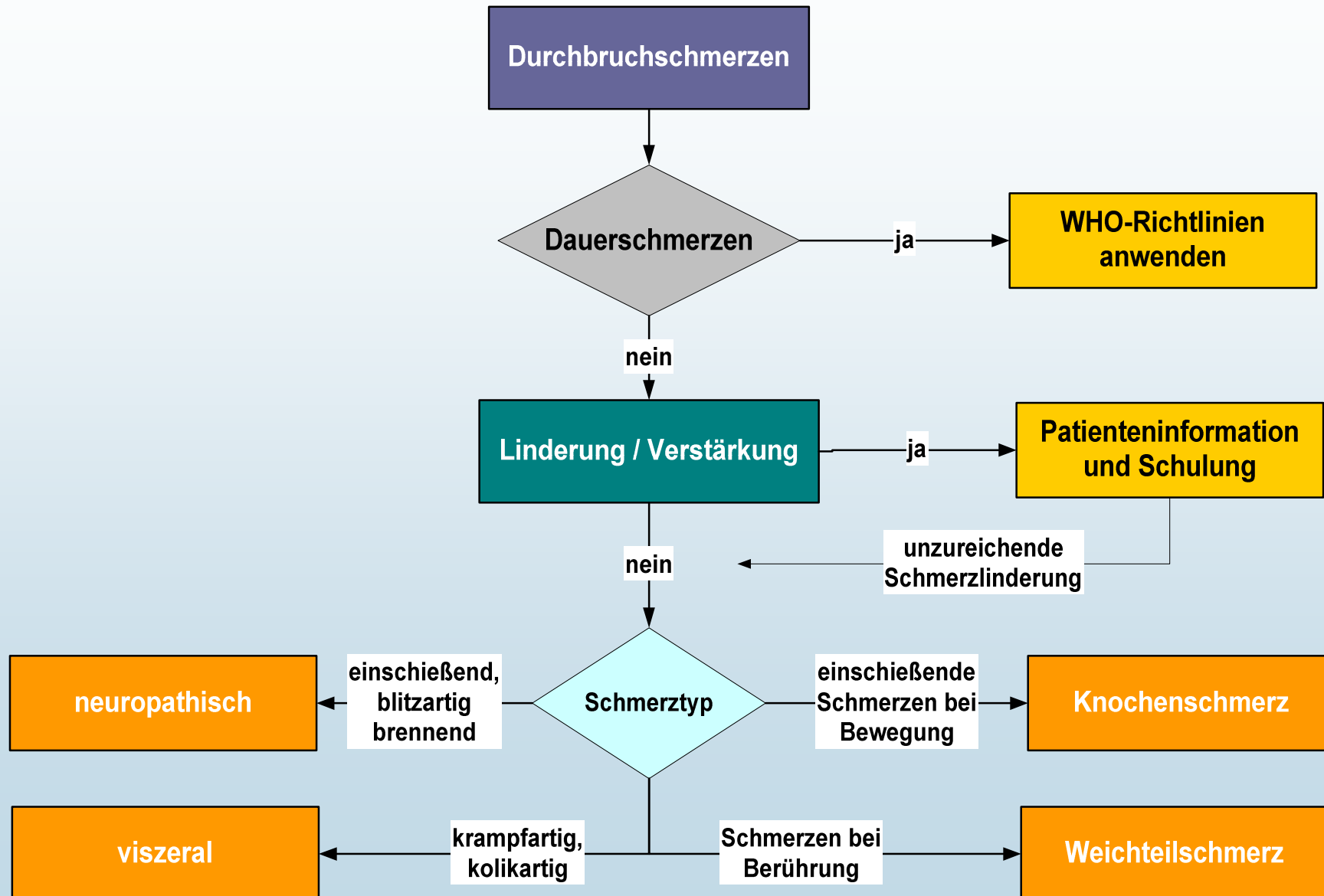
## **Topische Applikation von Morphingel bei entzündlichen Haut- und Schleimhautläsionen**

### **Methode:**

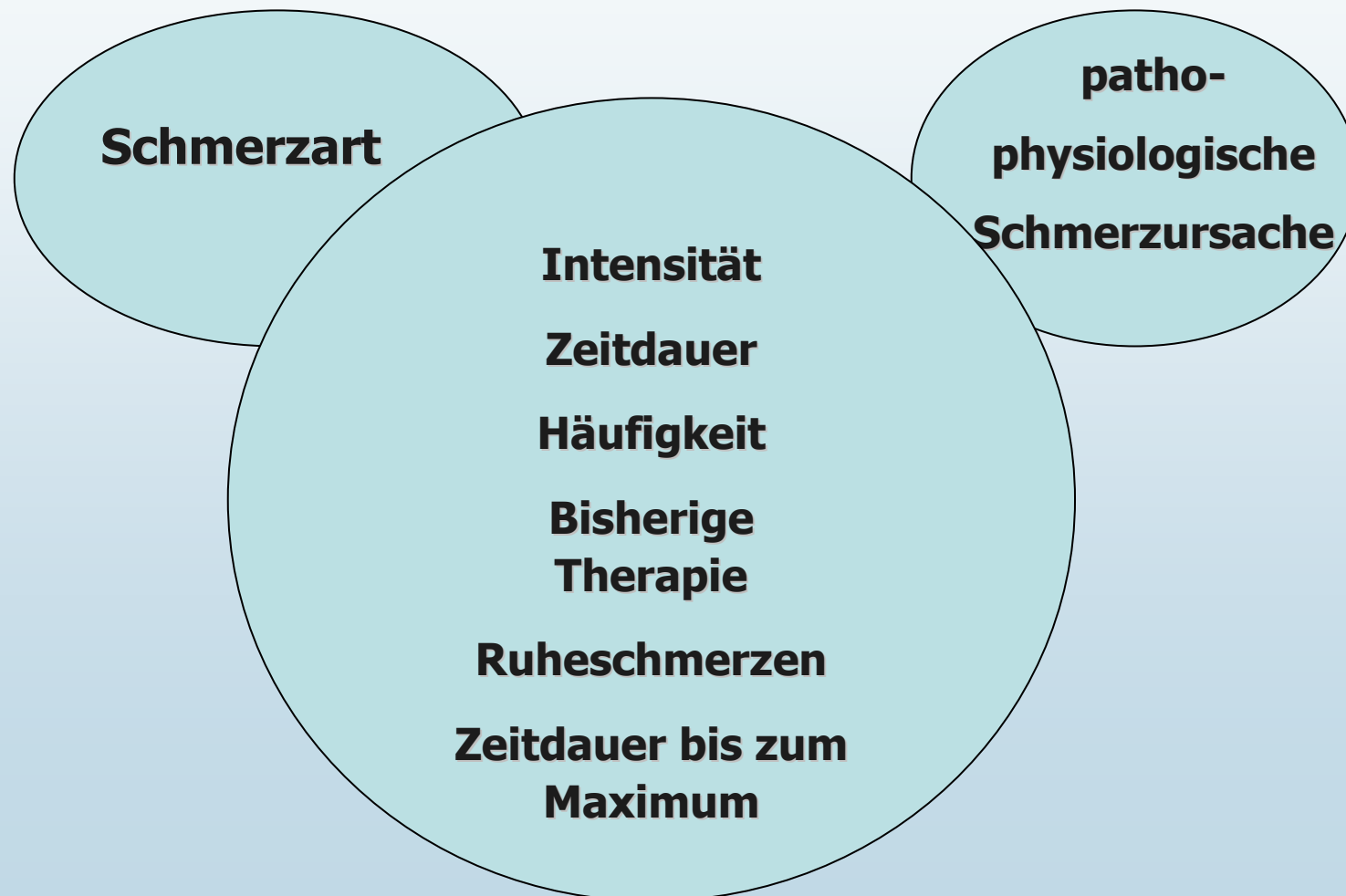
**Das Morphingel wurde 2-4mal appliziert.**

### **Schlussfolgerung:**

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



## Faktoren die für die Therapieauswahl wichtig sind



## Therapie von Durchbruchschmerzen: Medikamente und Applikationsformen

**Opioide**

**Nichtopioide**

**Co-Analgetika**

**Ketamin**

**i.v.**

**oral/ rektal**

**sublingual**

**transmukosal**

**subkutan**

**lokal**

## **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**

# Danke für Ihre Aufmerksamkeit



Classification of breakthrough pain: areas of high and low degree of consensus.

Area	Summary of consensus points
Term to be used	Breakthrough pain
Etiology	Caused directly by the cancer Caused indirectly by the cancer Unrelated to the cancer disease; caused by concurrent illness, or unknown/uncertain
Pathophysiological mechanism	Somatic  Visceral Neuropathic Mixed
Type or subtype	Incident pain (precipitated) Volitional (predictable) Non-volitional (predictable or unpredictable) Spontaneous/idiopathic pain (stimulus-independent, unpredictable) End-of-dose failure
Area	Main points of disagreement
Definition	Is opioid treatment a prerequisite for diagnosing BTP? Is controlled baseline pain a prerequisite for diagnosing BTP, and how should controlled baseline pain be defined? Should end-of-dose failure be included in BTP?
Formal classification system	(No formal classification system exists)

**Haugen DF, Hjermstad MJ, Hagen N, Caraceni A, Kaasa C, On behalf of the European Palliative Care Research Collaboration (EPCRC). Pain 2010**

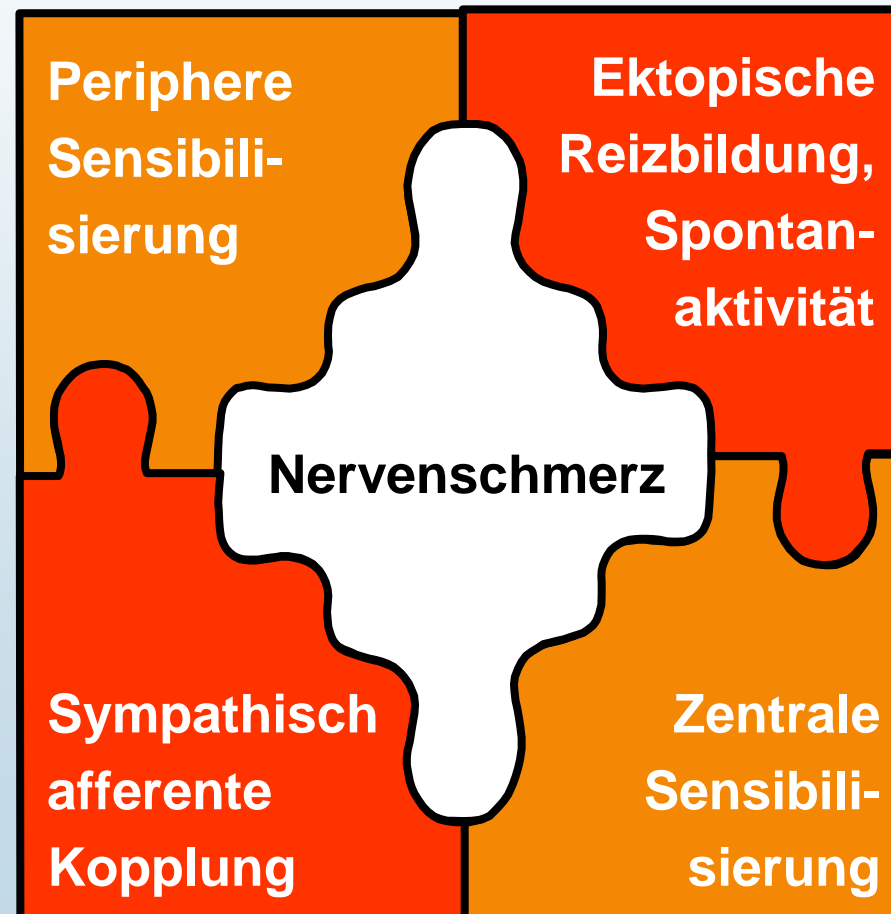


## Features of an ideal breakthrough pain assessment tool

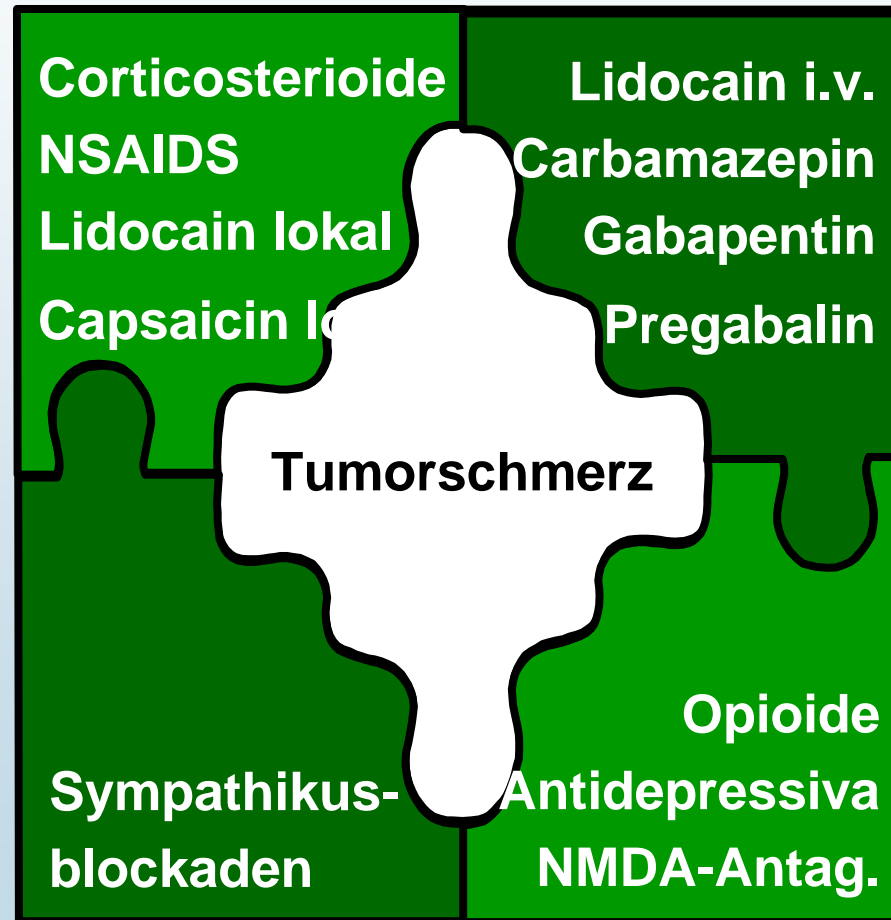
**Based on the review findings, an ideal BTP assessment tool should include the following domains:**

- Number of different BTP 's
- Relation to background pain (the same or different)
- Intensity
- Temporal factors: frequency, onset, duration, course, relationship to fixed analgesic dose
- Localisation (bodymap)
- Pain quality
- Treatment-related factors: exacerbating and relieving factors including precipitating events and predictability, treatment, response to treatment (time to meaningful relief), treatment satisfaction
- Interference with activities of daily living and quality of life

# Pathophysiologische Mechanismen von Tumorschmerzen



## Mechanismenorientierte Therapie



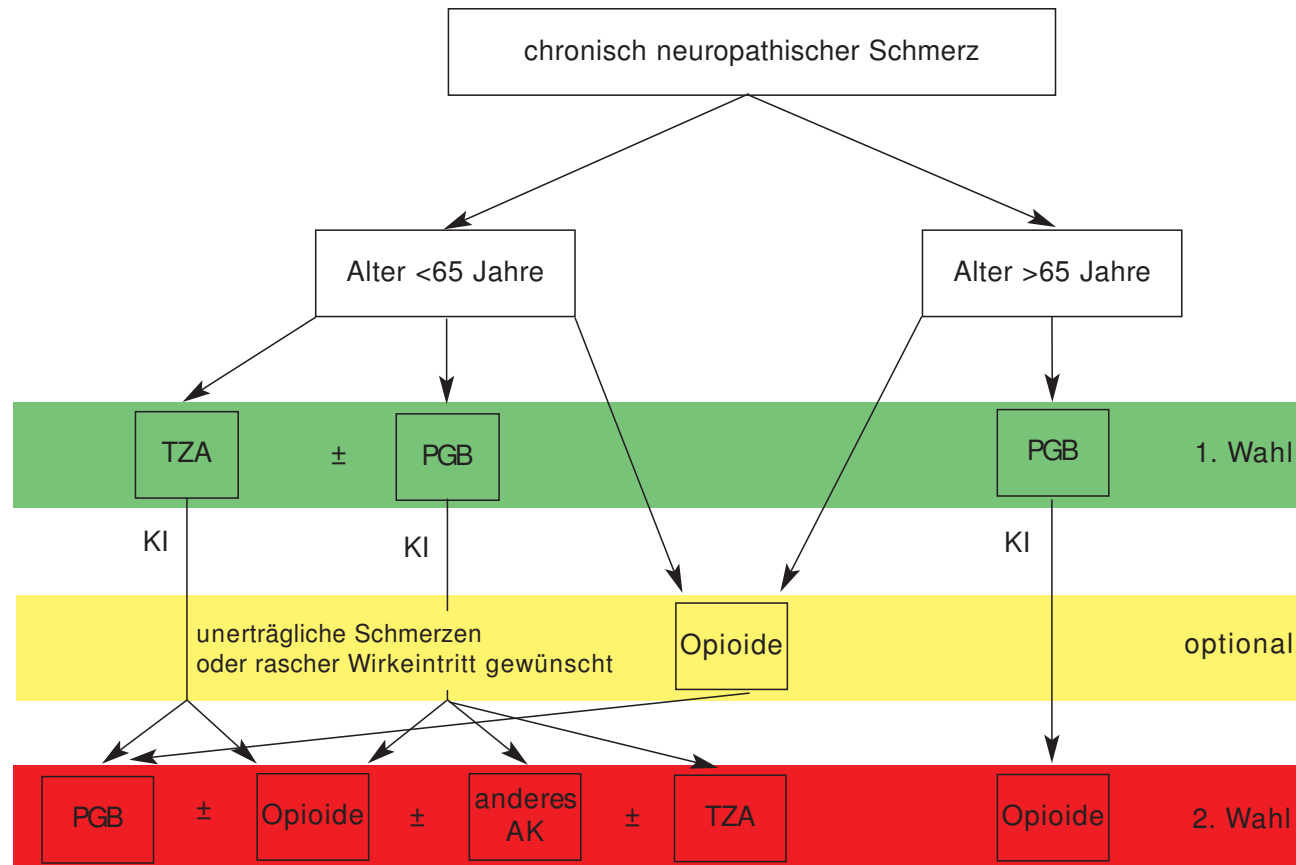
## Adjuvante Therapien

- **Antidepressiva**
- **Antikonvulsiva**
- **Corticosteroide**
- **Antiemetika**
- **Laxantien**
- **Biphosphonate**
- **Calcitonin**
- **Antiarrhythmika**

## Moderne Schmerztherapie

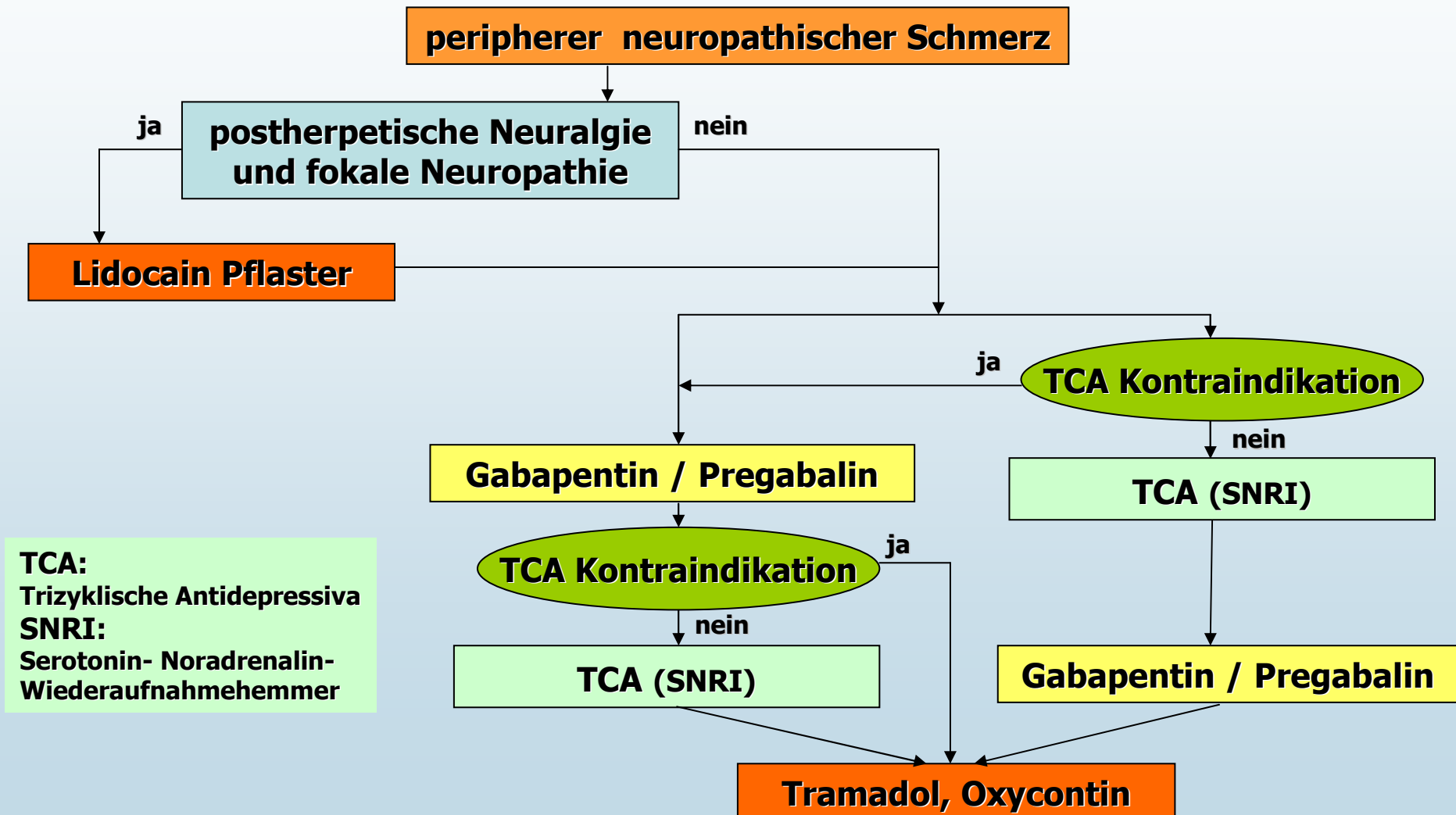
<b>Koanalgetika</b>	<b>Indikation</b>
<b>Antidepressiva</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Deafferenzierungsschmerz</li><li>- (Dysästhesien) brennender Nervenschmerz</li></ul>
<b>Antikonvulsiva</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Deafferenzierungsschmerz</li><li>- (Paroxysmen) einschließender Nervenschmerz</li></ul>

Möglicher Algorithmus zur Therapie  
des chronisch neuropathischen Schmerzes



*Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, et al; Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal; Pain 2005; 118:289-305*

## Behandlungsalgorithmus



*N,B. Finnerup et al; Pain 118 (2005) 289-305*

# Schmerztherapie

## Adjuvante Medikamente

### Kalziumstoffwechselregulatoren

**Substanz:** Clodronsäure (Lodronat)

**Dosierung:** 4 x 400 mg  
300 mg i.v

**Wirkung:** Osteoklastenhemmer,  
Effekt erst nach Wochen beurteilbar,  
Resklerosierung von Osteolysen

**Indikation:** osteolytische Knochenmetastasen,  
Hypercalcämie

**Besonderheit: nicht bei Niereninsuffizienz geben  
„besondere Einnahmebedingungen !!!“**



# Nozizeptorschmerz z.B. Knochenmetastasen

## Coanalgetika

### Bisphosphonate:

z.B. **Lodronat®**  
**Aredia®**  
**Zometa**  
**Bondronat**  
**Fosamax**  
**Actonel**  
**Denosumab**

	<b>Indikationen</b>
<b>Kortikosteroide</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Schmerzen bei Nervenkompression</b></li><li>- <b>Hirndruck</b></li><li>- <b>Organkapseldehnung</b></li><li>- <b>retrop. Tumor</b></li><li>- <b>Tu. Im kl. Becken</b></li><li>- <b>Lymphödem</b></li><li>- <b>großflächige Weichteilinfiltration</b></li><li>- <b>tumorbedingte Gelenksschmerzen</b></li><li>- <b>Euphorie</b></li><li>- <b>Appetitsteigerung</b></li></ul>

## Corticosteroide

<b>Corticosteroide</b>	<b>Relative antiinflammatorische Potenz</b>	<b>Equivalentdosis</b>	<b>HWZ (min)</b>	<b>Biologische HWZ</b>
<b>Hydrocortison</b>	<b>1</b>	<b>20</b>	<b>90</b>	<b>8 - 12</b>
<b>Methylprednisolon</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>&gt; 300</b>	<b>18 - 36</b>
<b>Triamcinolon</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>&gt; 200</b>	<b>18 - 36</b>
<b>Prednisolon</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>&gt; 200</b>	<b>18 - 36</b>
<b>Dexamethason</b>	<b>25 - 30</b>	<b>0,7 - 0,8</b>	<b>&gt; 300</b>	<b>36 - 54</b>
<b>Betamethason</b>	<b>25 - 30</b>	<b>0,7 - 0,8</b>	<b>&gt; 300</b>	<b>36 - 54</b>

*Dexamethason 20 mg i.v. 30-40 min vor Chemotherapie (Antiemetikum)  
R.Twycross 1994, R.L. 1999*

# THC Tetrahydrocannabinol

- **Dronabinol**

- Cannabinoidrezeptoren Gehirn und Immunsystem
- Bioverfügbarkeit 10 – 20 %
- prim. HWZ 4 Stunden      terminale HWZ 25 – 36 Stunden
- aktiver Hauptmetabolit II – Hydroxy – delta – 9 THC
- Dosierung

- 2 x 2,5 mg Dronabinol      Appetitstimulation ↑
- 5 – 20 mg      Spastik ↓
- 1 – 3 Stunden vor Chemotherapie 5 – 15 mg, Übelkeit ↓
- 2 – 4 Stunden bis zu 6 Gaben, bis 24 Stunden nach Chemotherapie fortgesetzt
- Analgesie 10 mg THC äquipotent 60 mg Codein

## Indikationen

- **Cannabinoide**
  - **Anregung des Appetits (AIDS Erkrankung, Kachexie)**
  - **Hemmung von Übelkeit/Erbrechen (Chemotherapie)**
  - **Reduzierung von Krämpfen oder muskulärer Verspannung (Multiple Sklerose, Querschnitt)**
  - **Schmerzbehandlung ergänzend zur Opioidbehandlung**
  - **Stimmungsaufhellung**

## **Nebenwirkungen**

- **Schwindel**
- **Benommenheit**
- **Panikattacken**
- **Psychotische Symptome**
- **Tachykardie**
- **Orthostase**

**Oberflächlicher Hautschmerz aufgrund Tumordinfiltration. Hautulzera aufgrund Tumor- und Nichttumorerkrankungen, schwere orale Mucositis. Bei allen Patienten topisch angewendetes Morphin erzeugte eine schnelle Schmerzlinderung. Die Nebenwirkungen aufgrund topischen Morphins minimal.**

### **Schlussfolgerung:**

**Für Patienten mit Karzinomen im Kopf- und Halsbereich mit begleitender Chemotherapie ist Morphin 2% (15 ml alle 3 Stunden) eine einfache und effektive Behandlung für die orale Mucositis.**

*Krajnik M, Zylicz Z, Finlay I, Luczak J, van Sorge AA*

*Potential uses of topical opioids in palliative care Pain 1999 Mar, (1-2):121-5*

*Leandro C.A. Cerchietti et al. Effect of topical morphine for mucositis – associated pain following concomitant chemoradiotherapy for head and neck carcinoma.*

*Cancer 2002 95:2230 -6*

## Morphinlösung: 0,1% Gel

Rezeptur:	Morphin HCl	0,020
	NaEDTA	0,020
	Carbopol 980	0,200
	Tromatamol	0,200
	Nipagin-M (M-p-Hydroxy.benz)	0,300
	Propylenglykol	1,700
	Aqua bidest	17,560
		<hr/>
		20.000

## Morphin Gel lokal bei Hautulcera

- (ungefähr 1 mg / 1 ml)
- täglich 2 x appliziert – gute Schmerzlinderung
- Beobachtungszeitraum bis zu 1 Jahr



# Mukositis - Schmerzbehandlung

## Lokale Therapie

**Prostaglandine (Prostin E2)**

**Kortikosteride**

**Lokalanästhetika**

**(Xylocain-Gel, Xylocain-Spray, Benoxinat 1%)**

**Morphingel**

**Systemische Therapie**

**WHO-Stufenschema**

**PCA (Opioide)**

## Opioid Nebenwirkungen

	<b>Dosis abhängig</b>	<b>Toleranz</b>	<b>Therapie</b>
<b>Obstipation 100 %</b>	<b>X</b>		<b>Laxantien</b>
<b>Übelkeit 20 %</b>		<b>X</b>	<b>Antiemetika</b>
<b>Sedation &lt; 20 %</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>Wechsel ?</b>
<b>Verwirrtheit 2 %</b>	<b>X</b>		<b>Dosisreduktion, Wechsel</b>
<b>Halluzination 1 %</b>			<b>Haldol, Wechsel</b>

# Übelkeit und Erbrechen

**Häufigkeit bei fortgeschrittener  
Tumorerkrankung:**

**40 – 70 % der Patienten**

*Grond S et al. Journal of Pain and Symptom Management.  
1994; 9:372-82*

# Therapie von Begleitsymptomen

## Übelkeit und Erbrechen opioidbedingt

**Benzodiazepin  
Ondansetron**

**Haloperidol - Propulsin**

**Metoclopramid**

**ev. Opioidwechsel**

## Obstipation

- **63 % ältere Menschen im Krankenhaus/  
Altersheim**
- **22 % gleiche Altersgruppe, die zu Hause leben**
- **50 % der Patienten im Hospiz**

**Depression ist ein Risikofaktor**

# Opioidinduzierte Obstipation gefährdet den Therapiealltag

Alle Opioid – Patienten sind  
Obstipations–Risiko–  
Patienten<sup>1</sup>

Bei nur 14% der Patienten  
werden Angaben zur  
Obstipation erfasst<sup>4</sup>

Opioidinduzierte Obstipation  
betrifft 15 – 95% aller  
Patienten<sup>1, 2, 3</sup>



Wirksame  
Prophylaxe/Behandlung  
erforderlich

1. Kurz A, Sessler DI. Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and potential new therapies. *Drugs* 2003; 63(7):649-71
2. Moore RA, McQuay HJ. Prevalence of opioid adverse events in chronic non-malignant pain: systematic review of randomised trials of oral opioids. *Arthritis Res Ther* 2005; 7(5):R1046-51
3. Robinson CB, Fritch M, Hullett L, Petersen MA, Sikkema S, Theuninck L, Timmer K. Development of a protocol to prevent opioid-induced constipation in patients with cancer: a research utilisation project. *Clin J Oncol Nurs* 2000; 4(2):79-84
4. McMillan SC. Assessing and managing opiate-induced constipation in adults with cancer. *Cancer Control* 2004; 6:198-204

- **Obstipation betrifft 72% der Patienten**
- **Obstipation ist schlecht behandelt, 98% der Patienten erhielten eine inadäquate Laxantien – Therapie.**
- **Es existiert eine individuelle Variation. Einige Patienten leiden nicht unter Obstipation und benötigen keine Laxantien.**
- **Einige Patienten leiden nicht unter Obstipation, da sie Laxantien einnehmen.**
- **Wiederum andere Patienten leiden unter Obstipation, obwohl sie hohe Dosen an Laxantien verwenden.**

- **Diese drei Gruppen wurden hinsichtlich Karzinom, Zeit/Dauer der Morphintherapie, Morphindosis und anderer Faktoren miteinander verglichen.**
- **Kein Faktor konnte hinsichtlich der individuellen Variation identifiziert werden.**
- **Verbesserung des klinischen Managements der Obstipation ist notwendig**

### **Schlussfolgerung**

**Obstipation betrifft einen Großteil der Patienten mit oraler Morphineinnahme.**



- **Die Behandlung der Obstipation in Palliative Care basiert auf inadäquater Evidence.**
- **Es existieren insuffiziente randomisierte, kontrollierte Studiendaten.**
- **Es fehlt die Evidenz zur Empfehlung eines Laxans oder die Empfehlung einer Kombination von Laxantien.**

*Miles CL, Fellowes D, Goodman ML, Wilkinson S. Laxatives for the management of constipation in palliative care patients. Cochrane Database Syst Rev. 2006; Oct;(4):CD003448*

## Opioidinduzierte Obstipation gefährdet den Therapiealltag

- **Opioidinduzierte Obstipation wirkt sich belastend auf die Patienten aus, reduziert ihre Lebensqualität und ihre Fähigkeit, aktiv am Alltagsgeschehen teilzunehmen<sup>1</sup>.**
- **Opioidinduzierte Obstipation reduziert die Compliance der Patienten bezüglich der Opioid – Therapie<sup>1</sup>.**
- **Opioidinduzierte Obstipation kann zur Ablehnung der Opioid – Therapie durch die Patienten führen<sup>1</sup>.**

1. *Kurz A, Sessler DI. Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and potential new therapies. Drugs 2003; 63(7):649-71*

## Laxantien Wirkung

überwiegend  
stuhl - erweichend

- Paraffin
- Ducosat Natrium
- Lactulose
- Sallinische Laxantien
- Sennoside

überwiegend  
peristaltik -anregend

- Biscodyl
- Macrogol
- Natrium - Picosulfat

# Therapie von Begleitsymptomen

## Obstipation

**digitale Ausräumung  
Gastrograffin**

**Paraffin, Sorbit (Microklist)**

**Na-picosulfat, Macrogol / Lactulose**

**Flüssigkeit - Quellstoffe - Hausmittel**

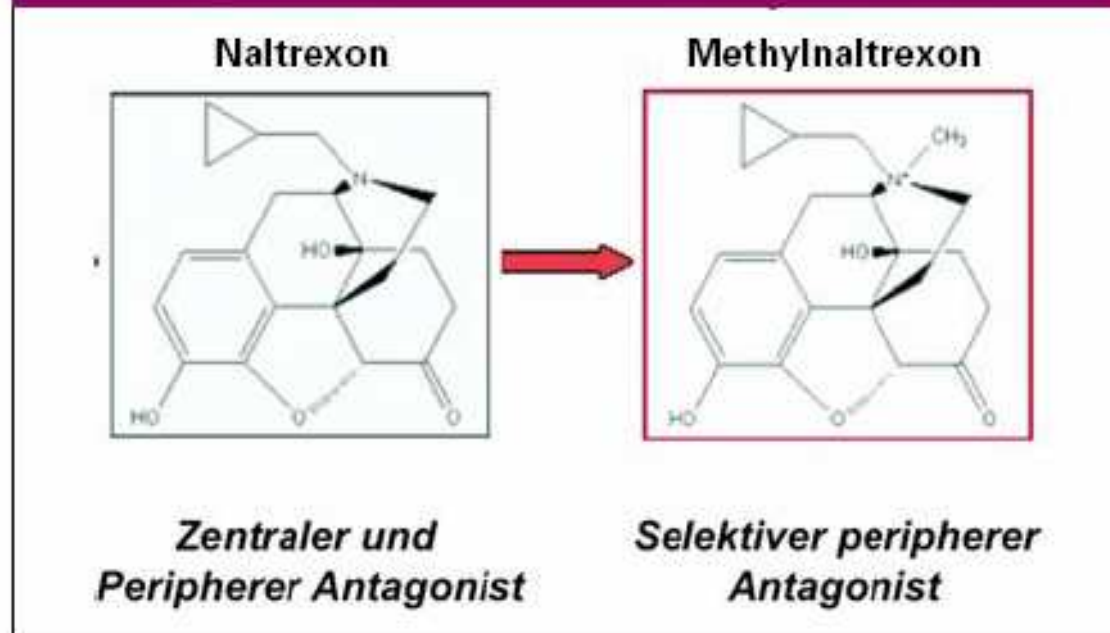
# Obstipation

---

## ➤ **Alternative Methoden**

- **Cisaprid**
  - **5 HT4 Receptor Agonist**
- **Metoclopramid**
  - **5 HT4 Receptor als kontinuierliche s. c. Infusion**
- **Erythromycin oral/i.v**
  - **Agonist für Motilinrezeptoren**
- **Morphininduzierte Obstipation**
  - **Naloxon**
  - **orales Naloxon systemische Verfügbarkeit 1 %  
( first pass hepatischer Metabolismus )**
  - **Naloxon titrieren nicht über 5 mg**
- **Pflanzen: Maulbeere, Rhabarber, Sennablätter**

### Abb.1: Strukturformel

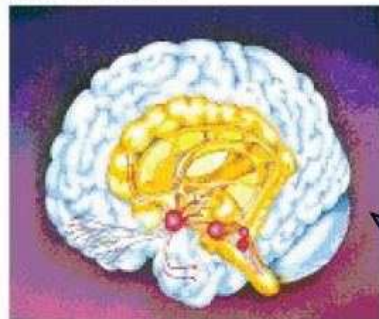


*Medahead advice Palliativmedizin. Praxisorientierte Empfehlungen von Meinungsbildnern. Methylnaltrexon bei Opioid-induzierter Obstipation. 2008; S 1-8*

*Slatkin N, Thomas J, Lipman AG, Wilson G, Boatwright ML, Wellman C, Zhukovsky DS, Stephenson R, Portenoy R, Stambler N, Israel R. Methylnaltrexone for treatment of opioid-induced constipation in advanced illness patients. J Support Oncol 2009; 7(1):39-46*

## Methylnaltrexon (MNTX, Relistor®) Kausale Therapie der opioid-induzierten Obstipation (OIC)

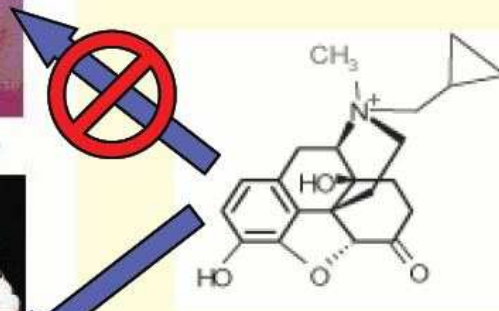
Opioids activate receptors in the brain and provide pain relief...



--Blood Brain Barrier--



...but receptor activation in the GI tract results in constipation.



### μ-Opioid-Rezeptor-Antagonist

- Höhere Polarität und geringere Fettlöslichkeit als Naltrexon
- Blockiert nur periphere Opioid-Rezeptoren, da keine Passage der Blut-Hirn-Schranke
- Reduziert periphere NW einer Opioid-Therapie

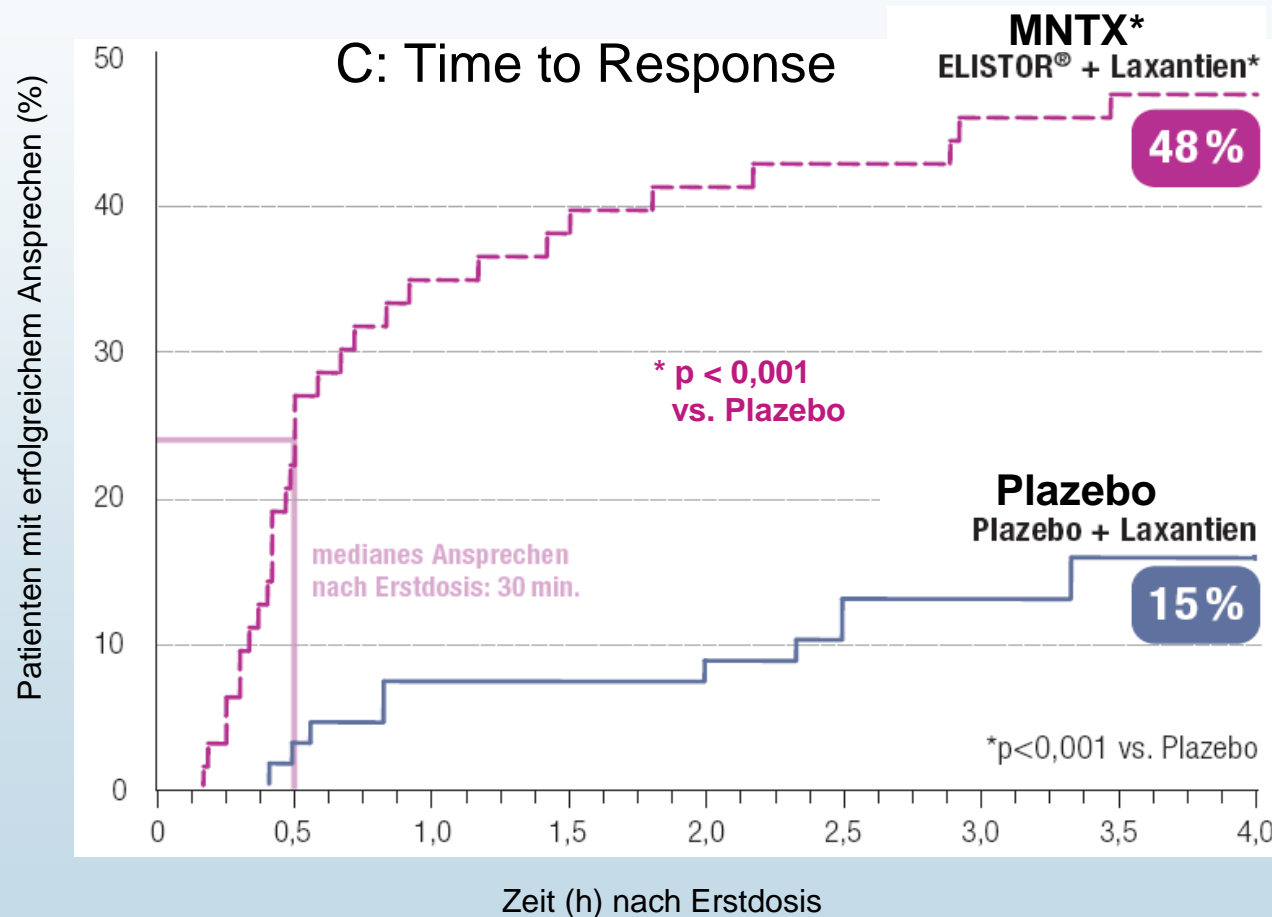
### Anwendung:

- Subkutane Injektion

### Dosierung:

- 38 kg bis unter 62 kg KG: 0,4 ml (8 mg)
- 62 kg bis 114 kg KG: 0,6 ml (12 mg)  
(Dosierungen unter- und oberhalb werden **individuell** berechnet)

## Studie 302: Zeit bis zum Wirkeintritt nach Methylnaltrexon-Gabe



→ Schneller Wirkeintritt: Bei der Hälfte der Patienten, die innerhalb von vier Stunden auf MNTX ansprachen, lag die mittlere Zeit bis zum Stuhlgang bei 30 Minuten



## **S.H., männl. 57 a**

**Rezidivierendes Auftreten von anaplastischen Meningeome  
(Op.1983,1988, 1990, 1996)**

**Recraniotomie, infratentorielle Tumorentfernung 16.04.99**

Übelkeit, Kopfschmerz

**05/99**

Dexamethason 4 mg, Novalgin 3 g, Haldol 5-5-5 gtt (nicht vertragen)

**06/99**

Weiter massive Kopfschmerzen

Dexamethason 16 mg , Durogesicpflaster 25 µg/h, Oramorph

Übelkeit, Erbrechen

Vertirosan 3 x 100 mg

**10/99**

Geschwulst entleert – Besserung, Übelkeit

## **W.S., weibl., 41 a**

### **N. Ventriculi**

**Subtotale Operation, Lymphadenektomie,  
Hemicolektomie**

**Intraop. Chemotherapie 05/1999**

**Adhäsiolyse 09/1999**

### **10/99**

**Nozizeptorschmerz (nach Essen VAS 10, in Ruhe  
VAS 1-2), viszeraler Schmerz**

**Durogesic 50 (25 µg/h, Temgesic PM), Novalgin  
stationär, Saroten 25 mg, Buscopan, Oramorph**

## **W.S., weibl., 41 a**

**Übelkeit:** Zofran (intestinale Obstruktion)

**PCA 2 mg/h (3 mg/h), Bolus 2 mg alle 10 min,**

**Übelkeit:** Haldol 3-3-5 gtt (4-4-5 gtt), Seropraminfusionen

**Dexamethason 4 mg i.v. – 8 mg, Port a Cath, i.v. Ernährung**

**Magensonde Rücklauf:** Prepulsid 3 x 10 mg

**Übelkeit:** Nabilone 3 x 1 mg, Stuhl: Laevulac, Gastromiro

**11/99**

**Entlassen nach Hause**

**PCA 2 mg/h – Novalgin KI, Dexamethason**

**Komplementierung – i.v. Ernährung**

# Belastende Begleitsymptome bei Tumorpatienten

Erbrechen

Übelkeit

Obstipation

Dyspnoe

Schmerz

Angst

"Tumorgeruch"

Schwitzen

"Magenbeschwerden"

<b>Name:</b>	<b>LKH Klagenfurt</b>
<b>Geburtsdatum:</b>	<b>Abteilung f. Anästhesiologie</b>
<b>Aufnahmezahl:</b>	<b>SCHMERZAMBULANZ</b>
	<b>Te1.0463/538-23428- FAX:0463/538-22028</b>
	<b>e-mail: Schmerz@LKH-Klu.at</b>

**T H E R A P I E P L A N**

**Datum:** .....

**Diagnose:** .....

<b>Medikament</b>	<b>Zeitpunkt</b>						<b>Verwendungszweck</b>
<b>Zusatzmedikation</b>	<b>Bitte den Zeitpunkt der Einnahme im Schmerztagebuch eintragen</b>						<b>Einnahme bei:</b>
							Schmerzattacken
							Übelkeit
							Verstopfung

Mit freundlichen Grüßen

# Danke für Ihre Aufmerksamkeit



## Fragen zu „Tumorschmerztherapie“

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

- oral
- transdermal
- nach Zeitschema entsprechend dem Stufenschema
- individuelle Besonderheiten sollen nicht berücksichtigt werden

## Fragen zu „Tumorschmerztherapie“

### Tramadol 600 mg entspricht....

- 120 mg Mundidol
- 60 mg Mundidol
- 50 µg Durogesic
- 25 µg Durogesic



## Fragen zu „Tumorschmerztherapie“

### Welche Antwort trifft bei Nichtopioiden zu?

- Metamizol kann mit Paracetamol kombiniert werden.
- Kombination Diclofenac/Metamizol ist möglich.
- Die Wirkung von Paracetamol wird durch 5-Hydroxytryptamin-3-Antagonist nicht beeinflusst.
- Metamizol darf aufgrund des Risikos der Agranulozytose nicht verwendet werden.

## Fragen zu „Tumorschmerztherapie“

### Was passiert, wenn Sie zusätzlich zu Buprenorphin Fentanyl verabreichen?

- Die Wirkung von Buprenorphin wird abgeschwächt.
- Das Fentanyl wird antagonisiert.
- Die Wirkungen von Buprenorphin und Fentanyl addieren sich.

## Fragen zu „Tumorschmerztherapie“

### Welche Antworten treffen zu?

- Neuropathische Tumorschmerzen sind morgens am stärksten.
- Die Chronologie des neuropathischen Schmerzes kann mit 24 Stunden wirksamem Tramadol ret. (Adamon) gut behandelt werden.
- Tramadol ret. ist unwirksam bei neuropathischen Schmerzen.
- Tramadol ret. sollte zu Beginn mit einem Antiemetikum kombiniert werden.

## Fragen zu „Tumorschmerztherapie“

- **Welche periphere Wirkung eines reinen  $\mu$ -Agonisten am Beispiel Morphin treffen zu?**
  - Analgesie im entzündeten Gewebe
  - Obstipation
  - Tonuserhöhung der glatten Muskulatur
  - Übelkeit und Erbrechen

## Fragen zu „Gastrointestinale Symptomenkontrolle“

**Welche der folgenden Laxantien sind osmotisch wirksam?**

- Lactulose
- Natriumpicosulfat
- Macrogol
- Paraffin

## Fragen zu „Gastrointestinale Symptomenkontrolle“

### Welche der Antworten treffen zu?

- Bei Bestrahlungen des oberen Körperbereichs kommt Übelkeit/Erbrechen in 91% vor.
- Übelkeit/Erbrechen kommt bei Bestrahlungen des oberen Körperbereichs in 10% vor.
- Das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen ist abhängig vom Zytostatikum.
- Übelkeit und Erbrechen durch Chemotherapie ist unabhängig vom Zytostatikum.

## Fragen zu „Gastrointestinale Symptomenkontrolle“

### Unter Obstipation versteht man...

- eine Stuhlfrequenz von weniger als fünf Stühle pro Woche
- eine Stuhlfrequenz von weniger als drei Stühle pro Woche
- Das Therapeutikum der Wahl bei Obstipation ist Laevolac
- Obstipation beeinträchtigt die Lebensqualität

## Fragen zu „Cannabinoide in der Palliativmedizin“

### Welche der Antworten trifft zu?

- Cannabinoide sind bei der Behandlung von Übelkeit und Erbrechen als Therapie der ersten Wahl einzusetzen.
- Cannabinoide sind bei Übelkeit und Erbrechen in der Kombination mit Standardantiemetika zu verwenden.
- Cannabinoide müssen langsam titriert werden.
- Cannabinoide wirken bei Appetitlosigkeit



# Danke für Ihre Aufmerksamkeit

**Bei Fragen zu dieser  
Präsentation wenden Sie  
sich bitte per e-mail  
gabriele.haller@kabeg.at**

