



Herzlich

Willkommen

Bei uns sind Sie in besten Händen





Tumorschmerzen + Gelenkschmerzen

Pharmakologische Grundlagen + Dosisfindung.... in 45min ☺

Dr. med. Melanie Rehli
Leitende Ärztin Anästhesie KSGR
Leitung Schmerztherapie KSGR

Wer bin ich?



- Staatsexamen 2001 Uni Zürich
- 2002-2008 Assistenzzeit (Anästhesie, Chirurgie) in Winterthur, St.Gallen, Basel und REGA Samedan
- 2009 FMH Anästhesie
- 2009-2015 Oberärztin Anästhesiologie und Schmerzzentrum KSSG St. Gallen
- seit 01.01.2016 KSGR „Schmerzzentrum“
- 2009 Fähigkeitsausweis SSIPM
- 2014 Fähigkeitsausweis Akupunktur/TCM
- 2014/15 M.Sc. „Interdisz. Schmerzmedizin“ Uni Wien

Inhalt

- **Tumorschmerzen**
- **Gelenkschmerzen (Arthrose als Beispiel)**
keine primär entzündlichen Gelenkerkrankungen,
akute Traumata, Überlastungen punktuell
- **Pharmakologische Grundlagen + Dosisfindung der „wirksamen“ Medikation**

Ergänzungen im Vortrag **Opioide** (Montagmorgen), **periphere Nervenblockaden**, **Osteoporose** und **Rheumatische Erkrankungen**, **Muskelschmerz**, **Gelenkerkrankungen** und **Rückenschmerzen**
→ Schwerpunkt auf Tumorschmerzen

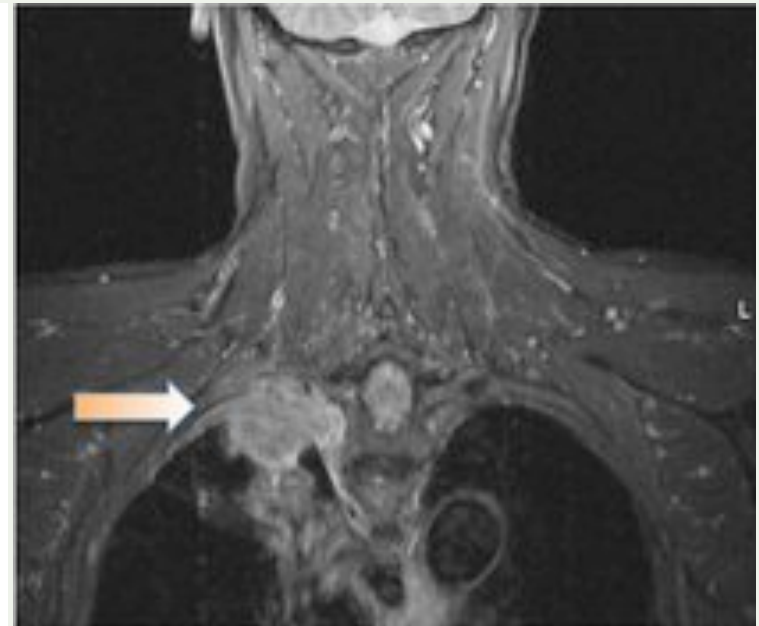
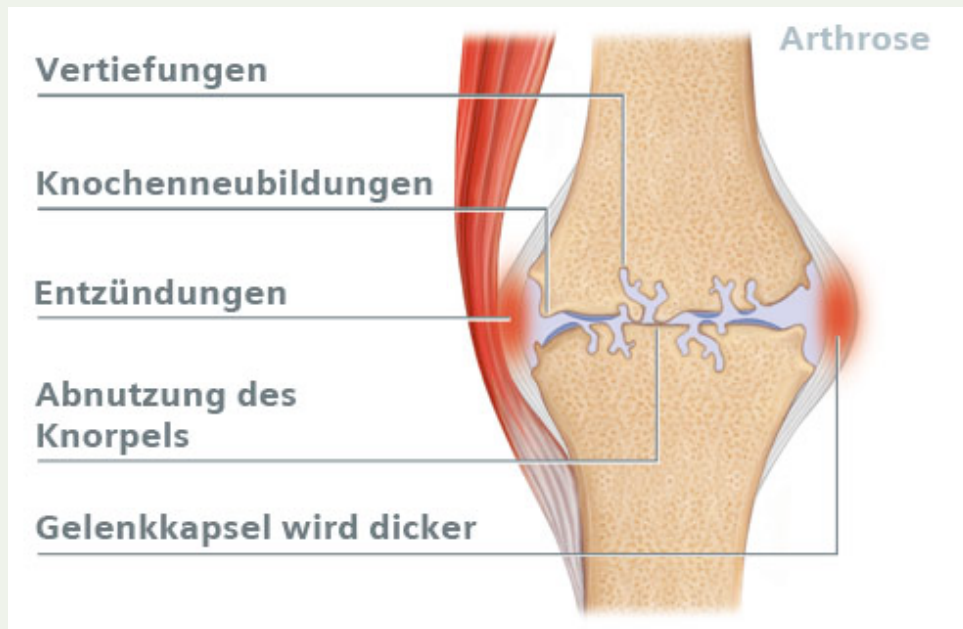
Tumorschmerzen und Gelenksschmerzen

- Gemeinsamkeiten
- Unterschiede
- „Anzahl“ Patienten
- Schmerzarten
- Therapieansätze Gelenkschmerzen
- Therapieansätze Tumorschmerzen

Medikamente – Dosisfindung und pharmakologische Grundlagen

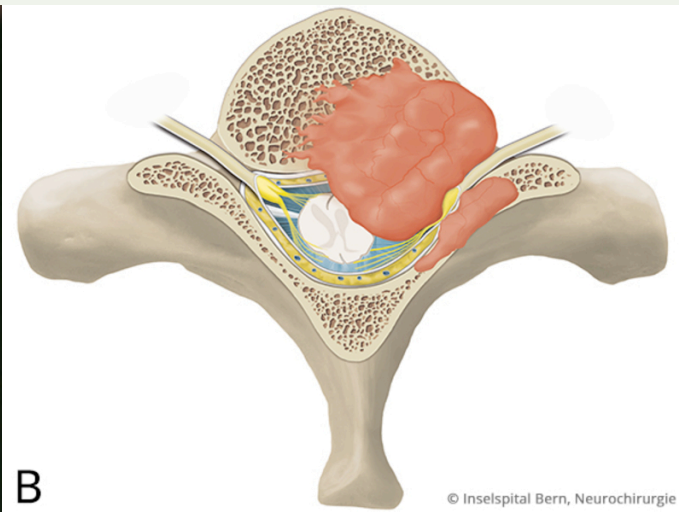
Gemeinsamkeiten:

- Nozizeptiver Anteil
- Neuropathischer Anteil
- Destruierend



Unterschiede

- Dynamik „akut-chronisch,– „langsam-schnell“
- Destruktion \neq Infiltration
- Bewegung als Faktor (Abnützung, Anlaufschmerz)
- Metastasierung



Vorkommen von Schmerzen:

- **Arthrose:** ca. 5 Mio. Menschen in D
 - ca. 2 Mio. Menschen in D leiden täglich unter Schmerzen (40%)

Vorkommen von Schmerzen:

- **Tumore:** ca. 500'000 Neuerkrankungen/Jahr in D
 - ca. 20-50% haben Schmerzen bei Diagnosestellung
 - ca. 75-90% Schmerzen im Verlauf Schmerz = häufig erstes Symptom
 - Schmerz wird häufig als nicht vorrangig behandelt gemäss Patienteneinschätzung
 - 15% im Rahmen von Operationsschmerzen, nach Chemotherapie oder Radiatio – auch längerfristig und > als Tumorschmerz!
 - ca. 4 Mio. Menschen/d weltweit!

Schmerzarten

- **Nozizeptiver Schmerz** (Weichteile, Knochen, Viscera)
 - Tageszeitabhängigkeit (Nachtruhe)
 - Bewegungs-/Berührungsabhängigkeit
 - innervationsunabhängige Ausstrahlung
 - „Entzündung“
 - Scharf, stechend, (diffus-) lokalisiert
- **Neuropathischer Schmerz**
 - Ausstrahlungen im Nerven-Versorgungsareal
 - einschiessend, brennend

Schmerzauslöser bei der Arthrose

- teils **genetische** Faktoren
- **mechanischer Stress** des Knorpels
- Belastung des **Knochens** unterhalb des Knorpels
- **Osteoklastenaktivität**
- **Entzündungsprozesse**
- Beteiligung der vielen **Nerven(endigungen)** in der Gelenkversorgung

(Nicht-) Medikamentöse Therapie der Gelenkschmerzen

- **Differentialdiagnostik!!!**
Entzündl. Rheumatologisch, Infekt, Stoffwechsel (Gicht, DM)
- Physiotherapie, Entlastung, Stützen, Hilfsmittel, Ergotherapie
- Komplementärmedizinische Verfahren
- **Paracetamol** (Berenbaum 2008 etc.)
- NSAR – Naproxen + PPI (Burmester 2011)
- schwache Opioide (LONTS S3)



(Nicht-) Medikamentöse Therapie der Gelenkschmerzen

- Chondroitinsulfat, Glucosamin <3 Monate (Am. Coll. of Rheumatology)
- **Hyaluronsäure** intraartikulär (Petrella et al 2006) – bis 3Wochen Sz-Red. und Funktion↑
- **Glucocorticoide** intraartikulär (Bellamy 2005)
- **Bestrahlung** bei chronischen Entzündungen

Schmerzauslöser beim Tumorschmerz

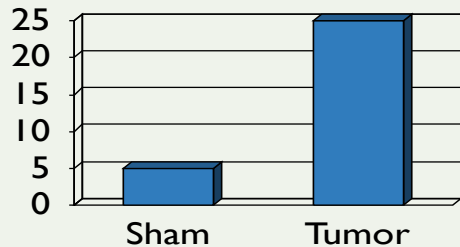
(Afsharimani et al – Cancer and Metastasis Rev. 2011 / BJA 2011)

- **Pathophysiologie**
 - Knochenmetastasen vs. Leukämie
- **Lokalisation**
 - Pancoasttumor vs. Magencarcinom
- **Tumorwachstum** (Infiltration, Ödem, Entzündungsmediatoren, Zellproliferation und Apoptose, Angiogeneese)
- **Immunsuppression**
- **Mediatoren** (Opioid-Rez., NO, IL-8, TNF α , NK-Zellen, zytotoxische T-Zellen, ATP, weitere Zytokine etc.)



Spezielle Tumorschmerzen:

- **Knochenmetastasen resp. Knochentumore**
- Reizung des **Periosts**
- scharfe Lokalisation
- Schmerzzunahme bei **Bewegung/Berührung**
- **Risiko bei Osteolyse:** Hypercalcämiesyndrom (Verwirrtheit, Übelkeit, Durst, Ganzkörperschmerzen) → Bisphosphonate iv.



■ Nociceptive Behaviour

• 2min nach Tumorpalpation
→ Expression von Substanz P

J. Neuroscience 1999

Spezielle Tumorschmerzen:

- **Organkapselschmerzen**
- **Milz- oder Lebertumor**
- Druck auf die **Bindegewebekapsel**
- durch direktes **Tumorwachstum** oder durch das **Begleitödem**

→ Kortikosteroide zur Reduktion des Ödems bringen die beste Schmerzreduktion

Therapieoptionen beim Tumorschmerz

→ zur **Therapieplanung** Identifikation von:

- Tumorschmerzdiagnose
 - Schmerzlokalisierung
 - Schmerztyp / Schmerzätiologie
 - Schmerzintensität / Schmerzpräsenz
-
- 1. Wahl = **Kausale** Therapie
 - 2. Wahl = symptomatische Therapie
- „to add life to the years, not years to the life.“*
- Medikamente = **Co-/Analgetika**
 - **Glaube** dem Patienten
 - Richtige Dosis? **Wirkung! WHO-Leiter?!**
 - **Edukation** von Patient und Umgebung

Weitere Therapieoptionen - Bestrahlung

- Reduktion der **lokalen inflammatorischen** Reaktion (Substanz P, Serotonin, Bradykinin und Histamin werden signifikant reduziert)
- **Inaktivierung** proliferativer Eigenschaften des Tumors (Zellabtötung)
- **stabilisierender** Effekt auf den Knochen (Remineralisierung nach 2-3 Wochen)
- messbare **Effektivität** bei Schmerzen
Adamietz u. Diel 2003, Arcangeli et al. 1998, Blum et al. 2003
- Ansprechen der Re-Bestrahlung: ca. 60 %
(Huismann et al. 2012)

Weitere Therapieoptionen – Nuklearmedizinische Behandlung

- Identifikation der Hoch-Risikopatienten mit **Mikrometastasen** im Knochen(mark)
- Behandlung, **bevor** diese klinisch bemerkbar sind
- aktuell sind in Europa zwei **Radiopharmaka** zugelassen: Strontium[89Sr] und Samarium[153Sm]
- als Calciumanalogon wird Strontium fest in das Hydroxylapatit der neu gebildeten Knochenmatrix inkorporiert
- Radioaktiv markierte Bisphosphonate wie 153Sm-EDTMP lagern sich an die Oberfläche an (deKlerk 1995)

Weitere Therapieoptionen - Bisphosphonate

- Knochentumore / **Knochenmetastasen**
- Reduktion der **osteoklastischen** Aktivität
- **Stabilisierung** des Hydroxylapatits
- **Senkung** des Serumcalciums
- **Rekalzifizierung** von Tumorosteolysen
- **Indikation:** Hypercalcämie, Knochenmetastase
- „**NW**“: Reduktion der Inzidenz viszeraler Metastasen, Hemmung der Tumorneoangiogenese
(Algur et al 2005, Saad 2008, Ural et al 2006)
- **Präparate:** Clodronat (po/iv), Pamidronat (iv), Ibandronat (po/iv), Zoledronat (iv)

WHO-Schmerzbehandlungs-“Leiter“

- **1986** etabliert, 1990 und 1996 angepasst, 2000 Evidenz integriert in den WHO-Bericht
- ca. **80%** zufriedenstellende Schmerzlinderung weltweit
- mehr **pragmatische** Empfehlung als Evidenz-generiertes Wissen
- Anspruch = **Weltgültigkeit!**
- in der Schweiz/D/A manchmal **hinderlich....**
- **symptomatische Therapie ≠ Mechanismen-basierte Therapie**



WHO-Empfehlungen

- by the **mouth** / skin
- by the **clock (fix und Reserve)**
- by the **ladder**
- für das **Individuum** (Sz-Mechanismus, Schmerzpräsenz)
- **titriert** zum Schmerz
- **Co-Analgetika** einsetzen
- **Nebenwirkungen** mitbehandeln

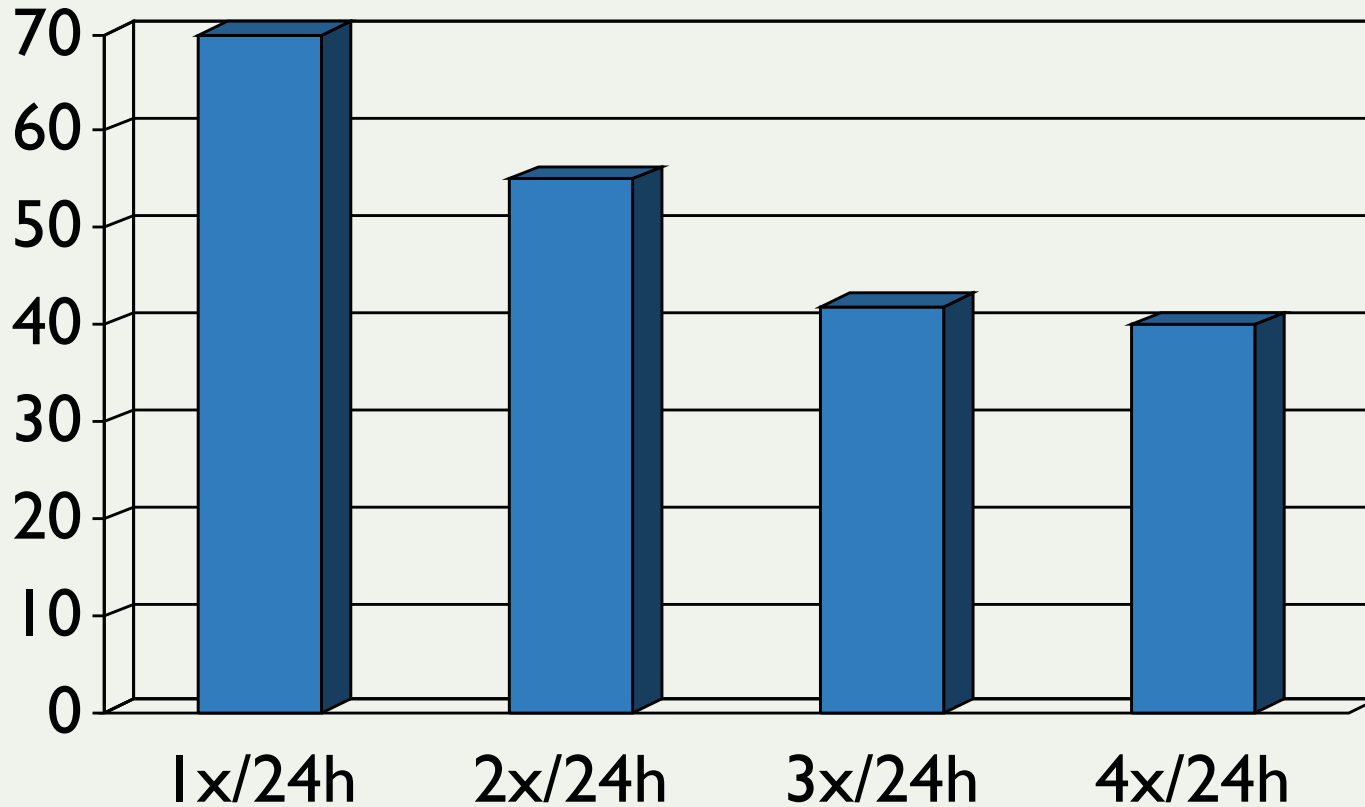


WHO-Stufenschema „konkret“

- Stufe 1 = Paracetamol, Metamizol, NSAR
- Stufe 2 = Tramadol, Codein, **Tapentadol (3)**
- Stufe 3 = Morphin, Fentanyl, Oxycodon, Hydromorphon, Buprenorphin, Methadon
- Stufe 4 = **Invasive Verfahren** (intrathekale Medikation, Neuromodulation, Neurodestruktion)

→ Dosisanpassungen an **Begleiterkrankungen, Nierenfunktion, Kognition**

Compliance zur Medikamenteneinnahme



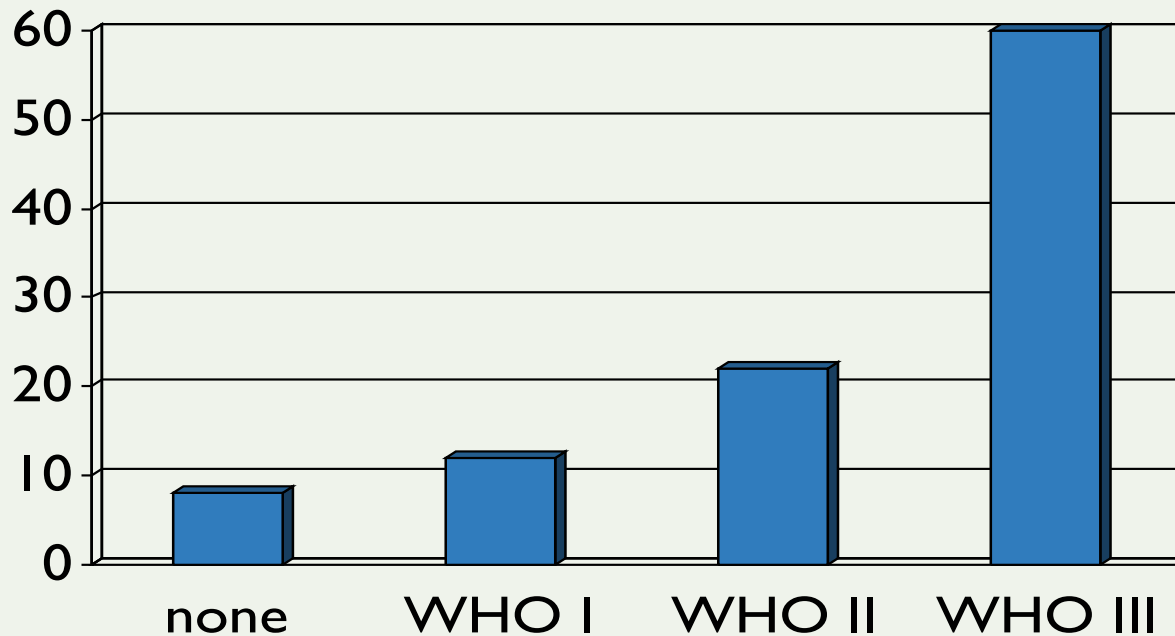
Pharmaceut 2001

Opioide in der Tumorschmerztherapie

Keine **Angst** vor Opioiden!

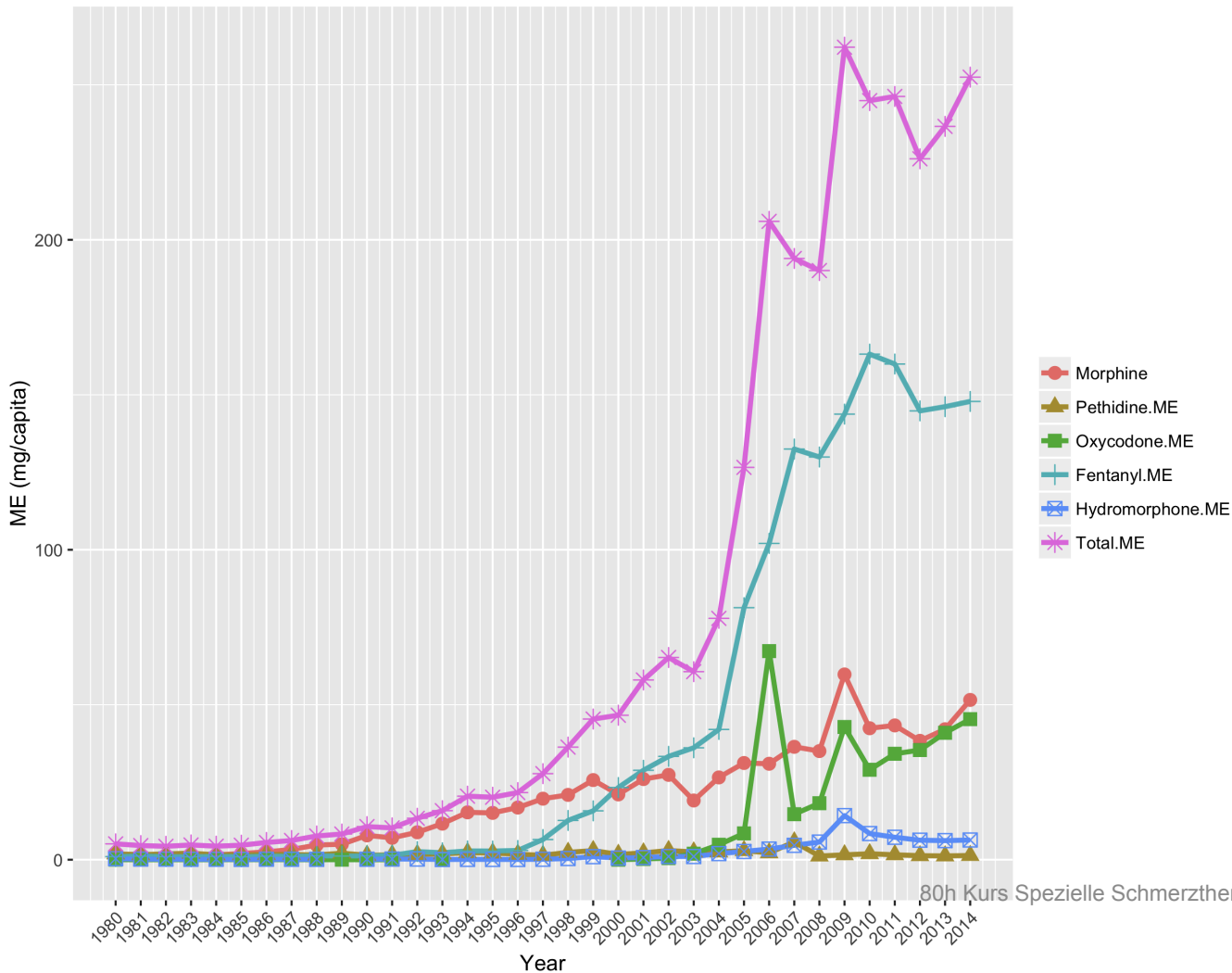
Körperliche ≠ **Psychische** Abhängigkeit

Toleranz = lösbares Problem ... **Rotation**



Opioide in der Schweiz

Opioid Consumption in Morphine Equivalence minus Methadone, mg per person



Sources:
International Narcotics Control Board;
World Health Organization population data

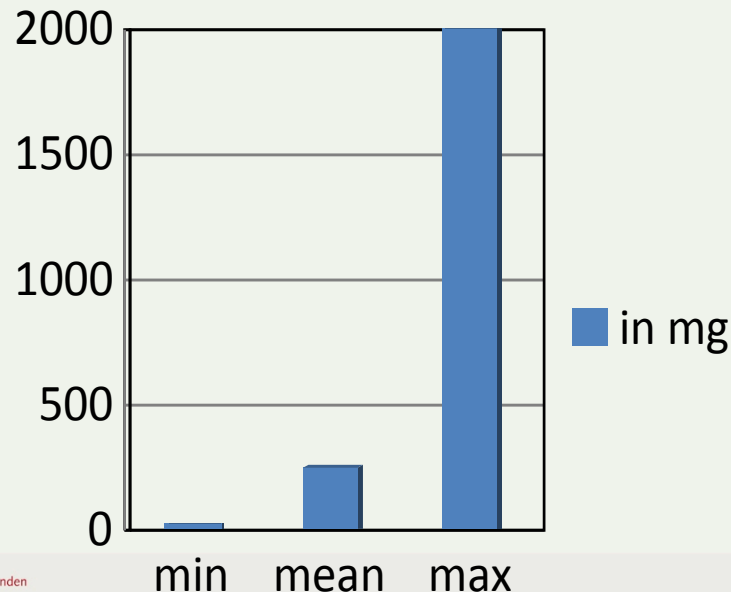
By: Pain & Policy Studies Group,
University of Wisconsin/WHO Collaborating Center, 2015



Opioiddosierung beim Tumorschmerz

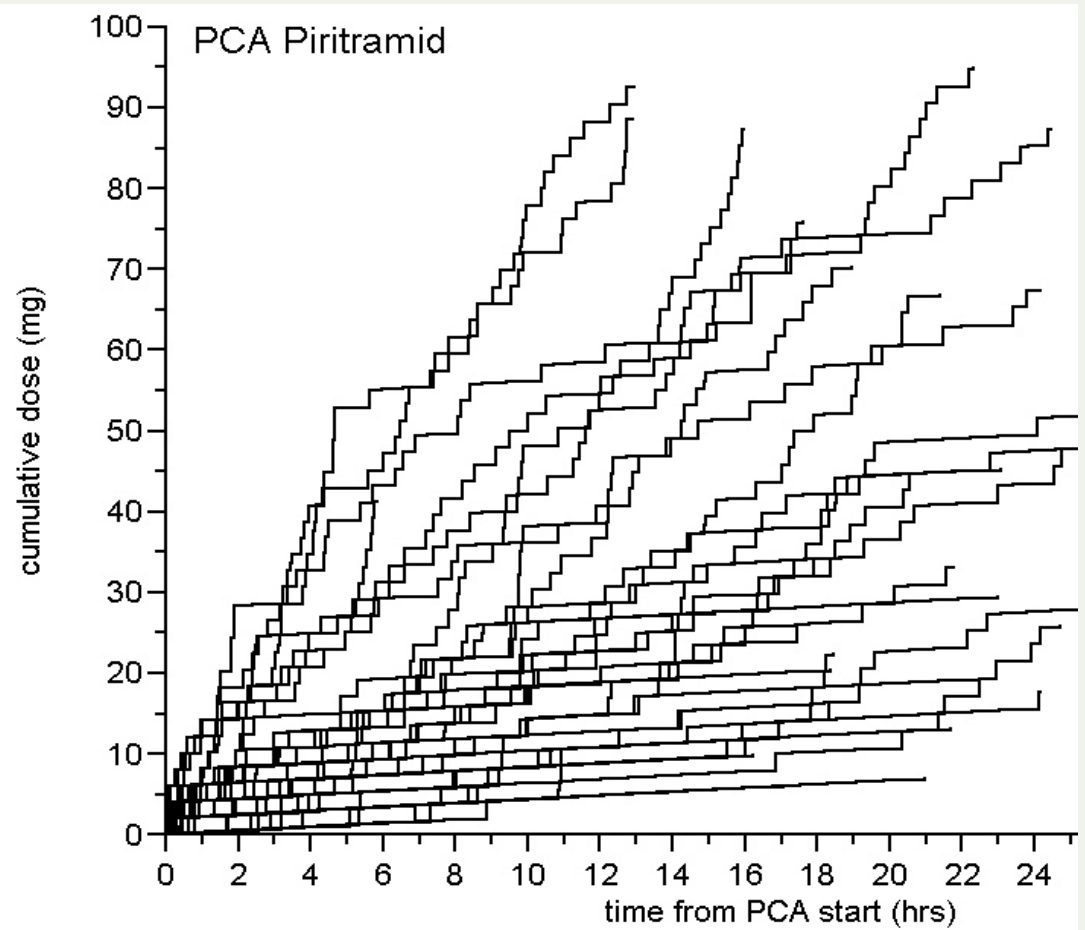
Es gibt keine allgemein gültige Dosis!

Daily Dose



- **Effective**
- Sideeffects
 - Constipation
 - Nausea
 - Vomiting
- **N=688, 9 RCTs**
Cochrane 2007

Dosisfindung



Lehmann 1997

Dosisfindung „konkret“

- „hit hard and early“
- Start mit kurzwirksamen Opioiden iv. oder per os alle 4h oder mit langwirksamen Opioiden alle 12h
- Reservedosis = 1/10-1/6 der Tagesdosis alle 1h per os
- bei > 3 Reservedosen/d → Basis erhöhen
- nach 48-72h total benötigte Dosis/24h → Umstellung auf ein retardiertes Präparat
- pro 24-48h Erhöhung um 20-30% möglich



Nebenwirkungen der Opioide

- Neurotoxizität (Alpträume, Halluzinationen, Myoklonien, Hyperalgesie)
- Atemdepression – Apnoe
- Reduktion der Dyspnoe
- Euphorie
- **Analgesie**
- **Sedation**
- Nausea, Vomitus
- Pruritus
- Verstopfung
- Harnverhalt



Opioidnebenwirkungen

Sideeffect	Prevalence	Tolerance	1. Line	2. Line
Constipation	95%	-	Laxative	Application change
Nausea	30	+	Antiemetics	Rotation
Sedation	20	+	Rotation	Regional
Pruritus	2	-	Rotation	Antihist.
Halluzination	1	-	Rotation	Haloperidol

Opioidrotation

Gründe:

- **Ungenügende** Analgesie trotz korrekter Dosierung und Applikation
- **Nicht akzeptierbare** Nebenwirkungen
- Wunsch nach Änderung der **Applikationsform**
- Schwierigkeit: **Effektivität** (Wirksamkeit) – **Effizienz** (Aufwand-Ertrag)

Doktrin-Wechsel:

akuter Schmerz – mehr hilft mehr

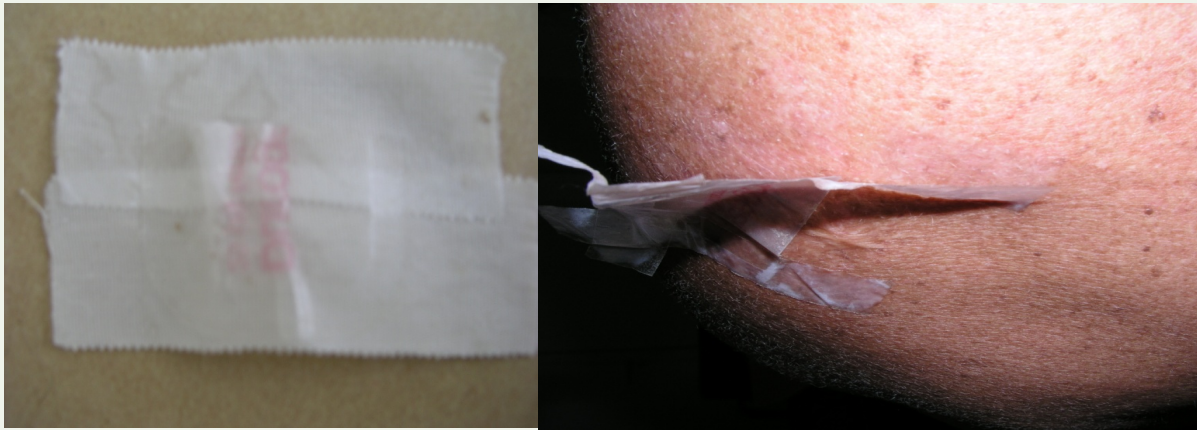
chronischer Schmerz – „Anderes“ hilft mehr

Opioidrotation „konkret“

- Berechnung der **24h-Dosis** in Morphin-Äquivalenten
- Dosis des neuen Opioids berechnen (**Umrechnungstabelle**)
- Cave unvollständige **Kreuztoleranz**
→ **Reduktion** des neuen Opioids um 20 – 50%
- Festlegung der **regelmässigen** Dosis
- Verordnung der **Reservedosis** 10% – 16%
- Regelmässige **Neubeurteilung**

Dermale Applikationsformen – CAVEATS!

- Beginn mit der kleinsten Dosis bei **Opioid-Naiven** Patienten
- Reservemedikation gegen Durchbruchsschmerzen **nicht vergessen**
- **Nebenwirkungen** immer mitbehandeln!



„Pitfalls“

- falsche / inkorrekte **Diagnose**
- **unterschätzte Schmerzintensität**
- falsche Dosierung (**Umrechnung!**)
- WHO II statt III
- **Unterdosierung** bei Angst vor Abhängigkeit
- **keine Co-Analgetika** eingesetzt
- **keine ergänzenden Verfahren** eingesetzt
(Radiatio, Physiotherapie, Ergotherapie, Akupunktur etc.)
- **keine invasiven Therapien** erwogen

Morphin – Überblick

- „Gold-Standard“ (?)
- „MST“
- Verschiedenste galenische Applikationsformen
- verschiedenste Applikationsdosis-Größen
- Akkumulation bei Niereninsuffizienz

Hydromorphon - Überblick

- „Palladon“
- μ -Agonist
- Potenz ca. 5-7,5 zu 1 Morphin
- Tiefe Protein-Bindung
- Retardiert (bis 24h) und nicht-retardierte Formen erhältlich
- diverse Applikationsformen
- weniger Verstopfung
- weniger Sedation

Oxycodon - Überblick

- „Targin“, „Oxycontin“
- μ -Agonist
- Potenz = 2 zu 1 Morphin
- diverse Applikationsformen inkl. Kombination mit Naloxon
- Inaktive Metaboliten
- keine Akkumulation bei Niereninsuffizienz

Fentanyl - Überblick

- „Actiq“, „Durogesic“
- μ -Agonist, lipophil
- Potenz = 70-100 zu 1 Morphin
- diverse Applikationsformen inkl. perorale, transdermale
- lange Halbwertszeit
- weniger gastrointestinale NW

Buprenorphin - Überblick

- „Temgesic“
- μ -Agonist, κ -Antagonist, sehr hohe Bindungsaffinität
- Potenz = 100 zu 1 Morphin
- diverse Applikationsformen inkl. perorale, transdermale
- weniger gastrointestinale NW (?)
- keine Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz

Zusammenfassung

- „Kenne“ Deine Patienten
- Kenne die Mechanismen ihrer Schmerzen
- Kenne die Möglichkeiten der Therapie (medikamentös, nicht-medikamentös)
- Schöpfe aus dem Vollen - „hit hard and early“
- Erkenne und behandle Nebenwirkungen
- Re-Evaluieren regelmässig
- Rotiere, falls notwendig





♥-lichen Dank für die Aufmerksamkeit

Bei uns sind Sie in besten Händen

