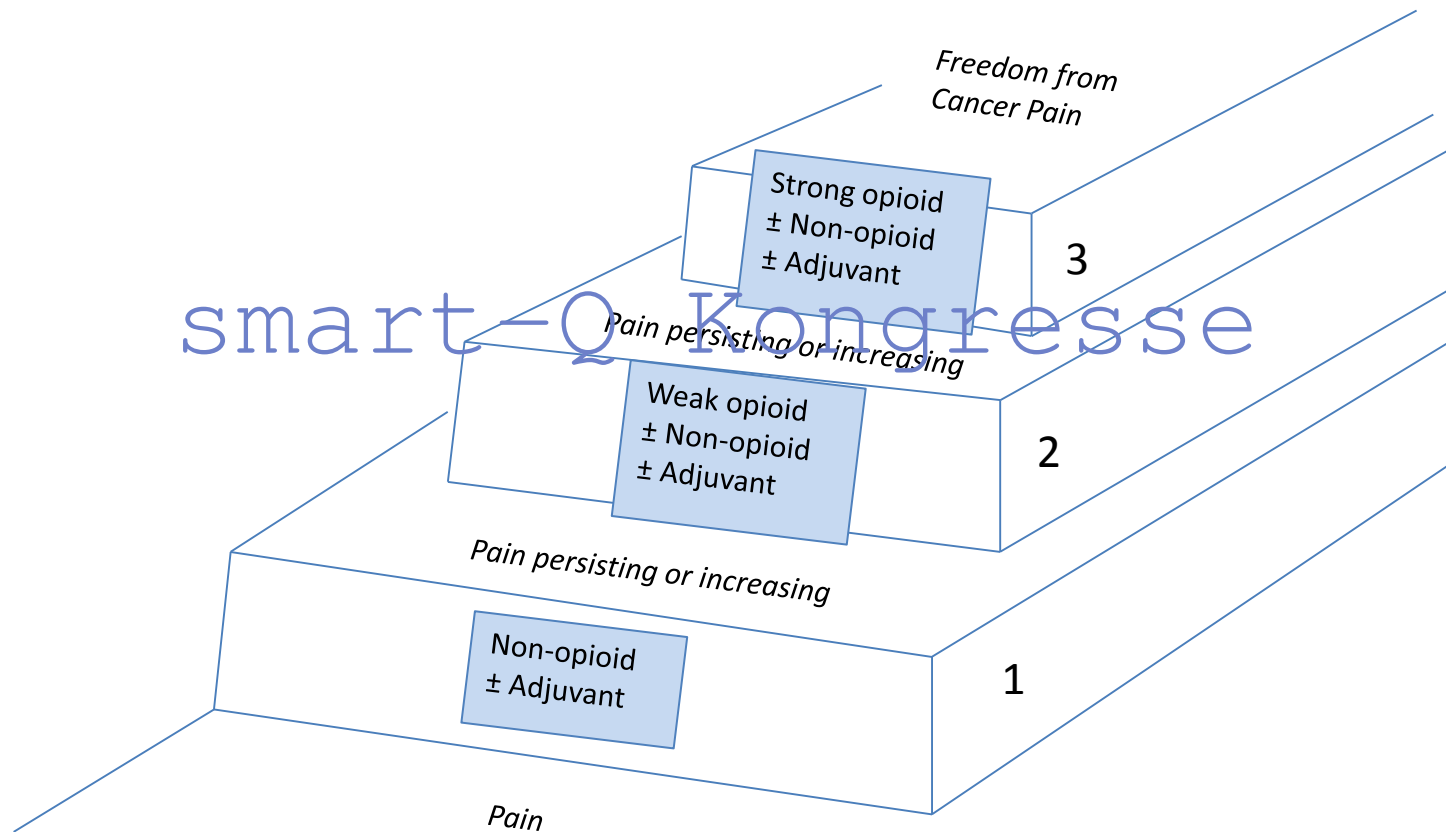


Co-Analgetika in der Palliativmedizin

smart-Q Kongresse

Andreas Sandner-Kiesling

Drug therapy



smart-Q Kongresse

smart-Q Kongresse

DER FALL!

Fallbeispiel

- S. S., 45a, w
- Zuweisungsdiagnose:
Metastasierender NET (Neuroendokriner Tumor) der Lunge
- Anamnese:
Erstdiagnose 2005, Thorakotomie 2007, Laparotomie 2010
Everolimus
- Metastasen: Leber, Lunge bds., Lymphknoten Nierenstiel li., Nebenniere re., Femurkopf li., Sacrum li.
- Medikation:
Everolimus 5mg, Ibuprofen 3x600mg, Hydromorphon 2x16mg ret., Fentanyl buccal 6x400µg
- Beschwerden:
 - Beginn: Eskalierend seit ca. 1 Jahr
 - Lokalisation: Ringförmig Oberbauch, Lenden-Becken-Hüftregion, Ins Bein li. ausstrahlend
 - Qualität: Ziehend, stechend, brennend, parästhetisch/allodynisches (nur Bein li.)
 - Intensität: SW 3-9, durchschnittlich 5
 - Rhythmik: Dauerschmerz, verstärkt nach Essen, Fehlbelastung, gelindert durch Ruhe
 - Tendenz: Progredient

Verdachtsdiagnosen

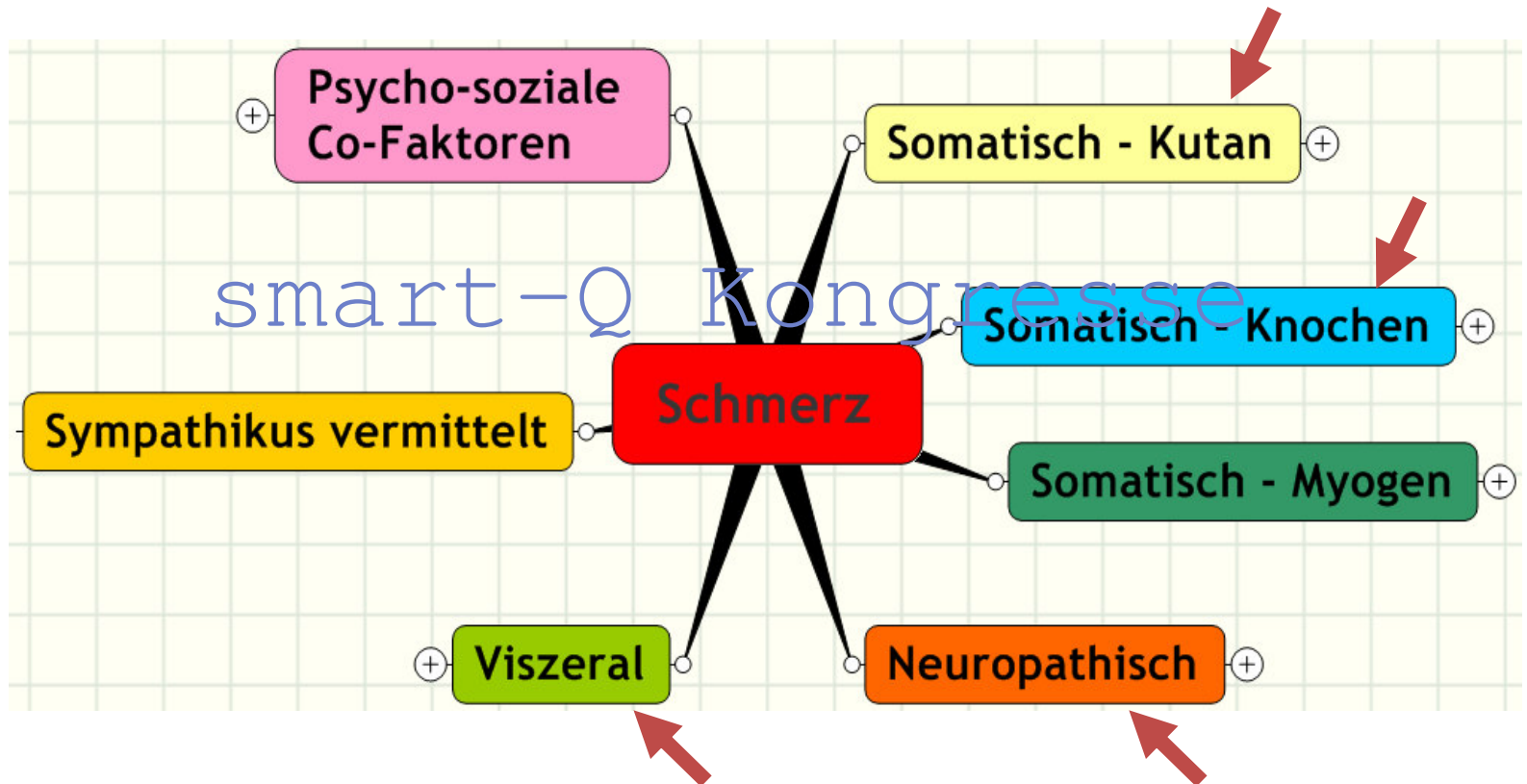
- × Progredienz der Leber-, Lymphknoten-, Nieren- und Nebennieren-Metastasen
- × Ischiadikusirritation durch Sacrum-Metastase
- × Erhöhtes Frakturrisiko Femurkopf li.
- × Opioidmissbrauch
- × Ausgeprägte Schlafstörung
- × Gewichtsverlust

Smart-Q Kongresse

Schmerzqualität → Pathophysiologie!

Entität	Qualität	Ursache
Somatisch, oberflächlich	Ziehend Stechend	
Somatisch, tief	brennend	v.a. Faszie/Muskel
Neuropathisch	Brennend <i>Elektrisierend, Einschießend</i>	Entzündung <i>Ektopien</i>
Viszeral	Brennend <i>Dumpf Wellenförmig, kolikartig Explosionsartig, vernichtend</i>	Entzündung <i>Dehnschmerz der Serosa Hohlorgan mit Widerstand Nekrose</i>
Entzündung	Hämmernd, pochend, klopfend <i>Nacht-/Ruheschmerz</i>	Pulssynchronizität

Mechanismus = Pathophysiologie!



Opioide

Opioid-Umrechnungstabelle



Landeskrankenhaus-
Universitätsklinikum Graz



Substanz	Handelsname	Applikation	Angaben in mg / 24 h											
Buprenorphin	Temgesic	s.l.	0,3	0,6	0,8	1,2	1,4	1,6	2	2,4	2,8	4,8		
Buprenorphin	Transtec	TTS			35	52,5		70	87,5	105	122,5	210		
Fentanyl	Effentora, Instanyl (in µg)	bukkal/nasal	300	600	900	1200	1500	1800						
Fentanyl	Lafene, Durogesic (in µg/h)	TTS		25		50		75		100		250		
Hydromorphon	Hydal, Hydromorphon	oral	4	8	12	16	20	24	28	32	40	80	120	
Hydromorphon	Hydal	i.v./s.c.	2	4	6	8	10	12	14	16	20	40	60	
Morphin	Mundidol, Vendal, Substitol	oral/rektal	30	60	90	120	150	180	210	240	300	600	900	
Morphin	Vendal	s.c./i.v.	10	20	30	40	50	60	70	80	100	200	300	
Oxycodon	Oxygerolan, Oxycodon, Targin	oral	15	30	45	60	75	90	105	120	150	300	450	
Oxycodon	OxyNorm i.v.	i.v.	10	20	30	40	50	60	70	80	100	200	300	
Piritramid	Piritramid, Dipidolor	s.c./i.v.	15	30	45	60	75	90	105	120	150	300	450	
Tramadol	Tramal, Tramundal, Tramabene	oral/rektal	150	300	450	600								
Tramadol	Tramal, Tramundal, Tramabene	s.c./i.v.	100	200	300	400	500	[600]						

Im Falle einer Umstellung der Opioidtherapie auf ein anderes Opioid → alte Tagesdosis minus 33-50% (= Toleranz), dann erst umrechnen!

Hydromorphon 32mg = Morphin 240 mg

Fentanyl 2400µg = Morphin 240 mg

Besonderheiten

Opioide

	Mu(μ)	Kappa (K)	Na channel	NA & 5HT reuptake	NMDA
Agonists					
Morphine	Agonist	Weak agonist	Antagonist		Antagonist
Codeine	Weak agonist				
Hydromorphone	Agonist				
Fentanyl	Agonist				
Sufentanil	Agonist	Weak agonist			
Alfentanil	Agonist				
Remifentanil	Agonist				
Pethidin	Agonist	Agonist			
Methadone	Agonist				Antagonist
Oxycodone	Agonist	Agonist			
Agonist-antagonists					
Buprenorphine	Partial agonist	Agonist-Antagonist; Antagonist	Antagonist		
Nalbuphine	Antagonist	Agonist			
Tramadol	Partial agonist			Inhibitor	

smart-Q Kongresse

THERAPIEOPTIONEN?

Verdachtsdiagnosen

- × Progredienz der Leber-, Lymphknoten-, Nieren- und Nebennieren-Metastasen
- × Ischiadikusirritation durch Sacrum-Metastase
- × Erhöhtes Frakturrisiko Femurkopf li.
- × **Opioidmissbrauch** – Smart-Q Kongresse
- × Ausgeprägte Schlafstörung
- × Gewichtsverlust

Opioide

Opioid-Umrechnungstabelle



Landeskrankenhaus-
Universitätsklinikum Graz



Substanz	Handelsname	Applikation	Angaben in mg / 24 h											
Buprenorphin	Temgesic	s.l.	0,3	0,6	0,8	1,2	1,4	1,6	2	2,4	2,8	4,8		
Buprenorphin	Transtec	TTS			35	52,5		70	87,5	105	122,5	210		
Fentanyl	Effentora, Instanyl (in µg)	bukkal/nasal	300	600	900	1200	1500	1800						
Fentanyl	Lafene, Durogesic (in µg/h)	TTS		25		50		75		100		250		
Hydromorphon	Hydal, Hydromorphon	oral	4	8	12	16	20	24	28	32	40	80	120	
Hydromorphon	Hydal	i.v./s.c.	2	4	6	8	10	12	14	16	20	40	60	
Morphin	Mundidol, Vendal, Substitol	oral/rektal	30	60	90	120	150	180	210	240	300	600	900	
Morphin	Vendal	s.c./i.v.	10	20	30	40	50	60	70	80	100	200	300	
Oxycodon	Oxygerolan, Oxycodon, Targin	oral	15	30	45	60	75	90	105	120	150	300	450	
Oxycodon	OxyNorm i.v.	i.v.	10	20	30	40	50	60	70	80	100	200	300	
Piritramid	Piritramid, Dipidolor	s.c./i.v.	15	30	45	60	75	90	105	120	150	300	450	
Tramadol	Tramal, Tramundal, Tramabene	oral/rektal	150	300	450	600								
Tramadol	Tramal, Tramundal, Tramabene	s.c./i.v.	100	200	300	400	500	[600]						

Im Falle einer Umstellung der Opioidtherapie auf ein anderes Opioid → alte Tagesdosis minus 33-50% (= Toleranz), dann erst umrechnen!

Morphin 240 mg = Oxycodon 120 mg

Minus 33% wegen „Toleranz“

Opioiumstellung + Entzug

- Oxycodon 40mg ret. 1-0-1
- KEINE unretardierten Opioide
- Clonidin 75µg 2-4x1

smart-Q Kongresse

Verdachtsdiagnosen

- × Progredienz der Leber-, Lymphknoten-, Nieren- und Nebennieren-Metastasen
- × Ischiadikusirritation durch Sacrum-Metastase
- × Erhöhtes Frakturrisiko Femurkopf li.
- ✓ Opioidmissbrauch
- × **Ausgeprägte Schlafstörung**
- × Gewichtsverlust

smart-Q Kongresse

Neuroleptika

Dopaminergic Pathways

Pathway	Function	Symptoms of Dysregulation
<i>Mesolimbic</i> Midbrain reticular formation → limbic cortex	Pleasure, motivation and reward ^a	↑ Dopamine: “positive” symptoms of psychosis (delusions, hallucinations)
<i>Mesocortical system</i> Midbrain reticular formation → prefrontal cortex	Affect, executive function, concentration	↓ Dopamine: depression; “negative” symptoms of psychosis (apathy, anhedonia and cognitive blunting)
<i>Nigrostriatal system</i> Substantia nigra → corpus striatum	Extrapyramidal motor system	↓ Dopamine: Parkinson’s disease, drug-induced parkinsonism, akathisia, dystonia, restless legs ↑ Dopamine: dyskinesia
<i>Tuberoinfundibular system</i>	Dopaminergic inhibition of prolactin secretion	↓ Dopamine: hyperprolactinemia
<i>Thalamic dopamine pathway</i> ^a Multiple origins → thalamus	Sleep and arousal through sensory gating	
<i>Area postrema</i>	Emetogenesis	↑ Dopamine: nausea and vomiting

^aBoth the mesolimbic and thalamic dopamine pathways affect thalamic sensory gating. Mesolimbic dysregulation is best characterized in the formation of “positive” psychotic symptoms (see text).

Neuroleptika

- CAVE:
 - Erhöhtes Schlaganfallrisiko (Olanzapin, Risperidon)
 - Gesenkte Krampfschwelle
 - Extrapiramidal-Syndrom, bzw. Aggravierung eines Parkinson-Syndroms
 - Sedierung
 - Metabolische Symptome (inkl. NIDDM)
 - Erhöhte Prolaktinspiegel (Libidoverlust)
 - Hypotension
 - QT-Zeitverlängerung bis Torsade des Pointes
 - Interaktionen via CYP 2A4 oder 2D6
 - Malignes Neuroleptisches Syndrom

Neuroleptika

Receptor Affinities for Selected Antipsychotics⁶⁻⁹

	D ₂	5HT _{2A}	5HT _{2C}	5HT ₃	H ₁	α_1	α_2	ACh _M
Aripiprazole	+++PA	+++	+++	-	+++	+++	++	-
Chlorpromazine	+++	+++	++	-	+++	+++	+	++
Clozapine	+	+++	++	+	+++	+	+	+++
Haloperidol	+++	+	-	-	-	++	-	-
Levomepromazine (not USA)	++	+++			+++	+++	+	++
Perphenazine	+++	+++	+		+++	++	+	-
Prochlorperazine	+++	++	+	-	++	++	-	+
Olanzapine	++	+++	+	+	+	++	+	++
Quetiapine	+	+	+	-	++	+	++	-
Risperidone	+++	+++	++	-	++	+	+++	-

Affinity: +++ high, ++ moderate, + low, (+) borderline, - negligible or none; blank = no data. PA = partial agonist.

Schlafstörung / Unruhe

- Quetiapin 25mg 1-0-2
- Mirtazapin 30mg 0-0-1, oder
- Trazodon 150mg 0-0-2/3, oder
- Amitriptylin 25mg 0-0-1

Verdachtsdiagnosen

- × Progredienz der Leber-, Lymphknoten-, Nieren- und Nebennieren-Metastasen
- × Ischiadikusirritation durch Sacrum-Metastase
- × Erhöhtes Frakturrisiko Femurkopf li.
- ✓ Opioidmissbrauch
- ✓ Ausgeprägte Schlafstörung
- × **Gewichtsverlust**

smart-Q Kongresse

Schlafstörung / Unruhe + Gewichtsverlust

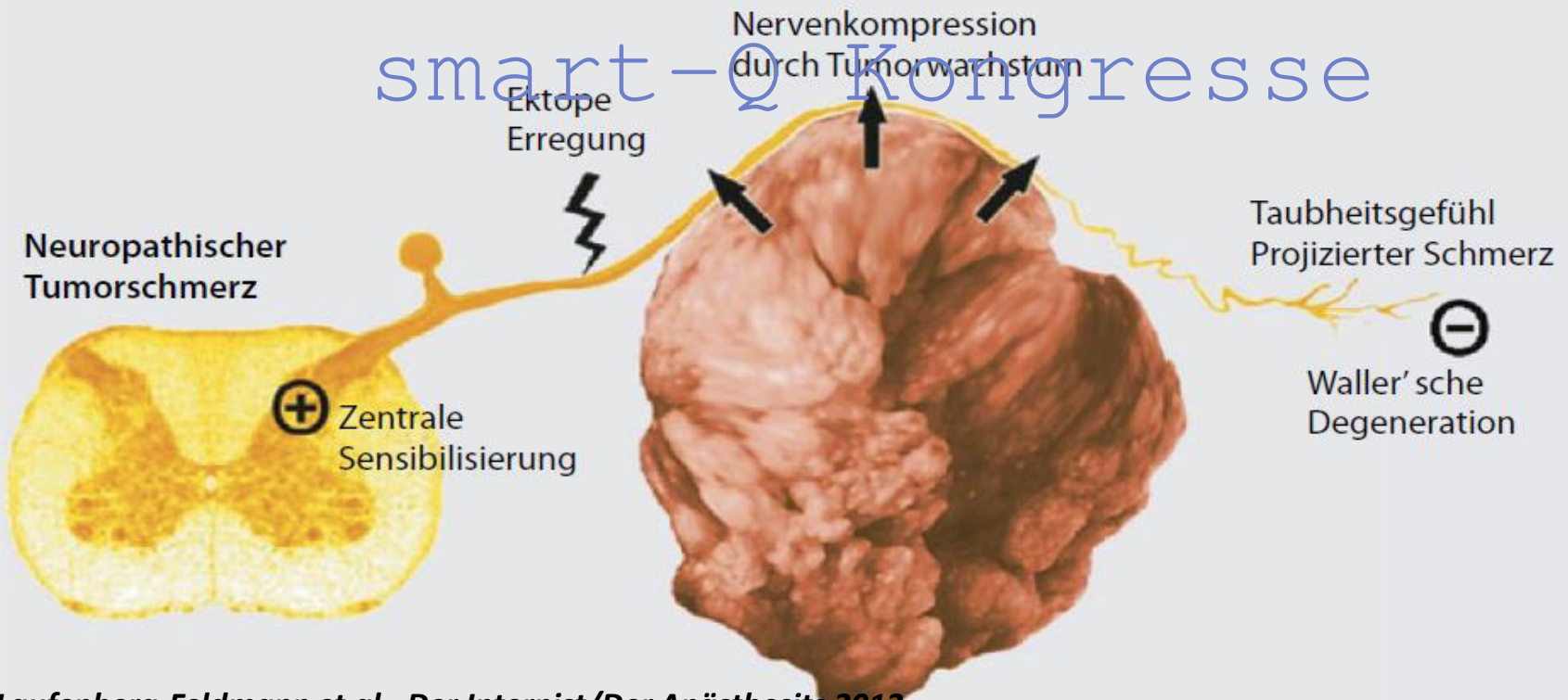
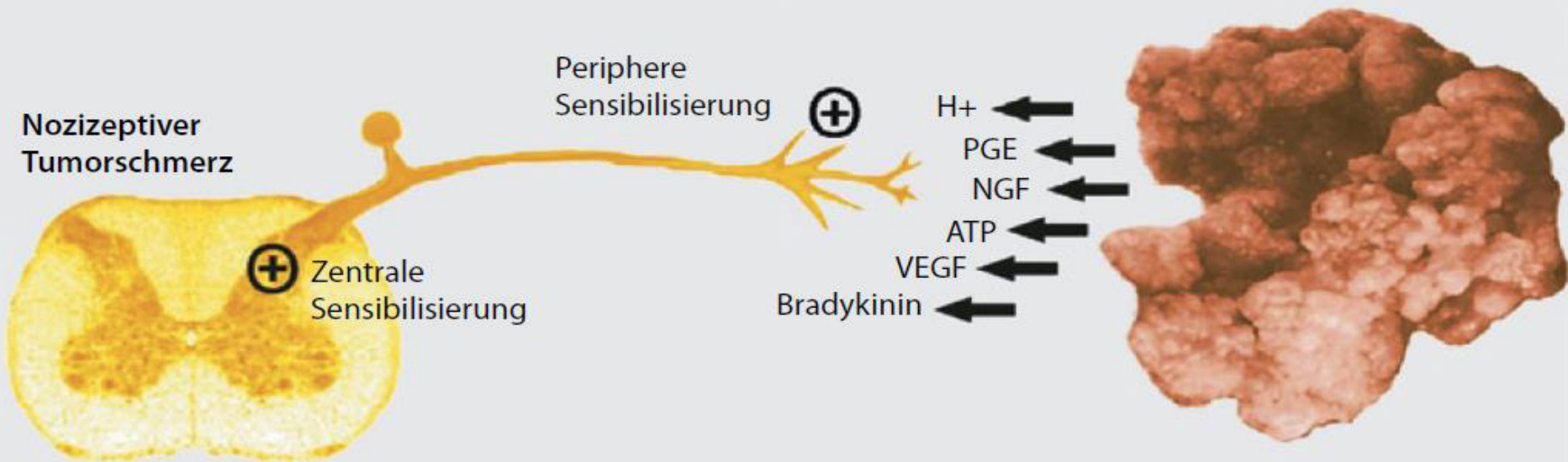
- Oxycodon 40mg ret. 1-0-1
- Clonidin 75µg 2-4x1
- Quetiapin 25mg 1-0-2
- Mirtazapin 30mg 0-0-1

smart-Q Kongresse

Verdachtsdiagnosen

- × Progredienz der Leber-, Lymphknoten-, Nieren- und Nebennieren-Metastasen
- × **Ischiadikusirritation durch Sacrum-Metastase**
- × Erhöhtes Frakturrisiko Femurkopf li.
- ✓ Opioidmissbrauch
- ✓ Ausgeprägte Schlafstörung
- ✓ Gewichtsverlust

Smart-Q Kongresse



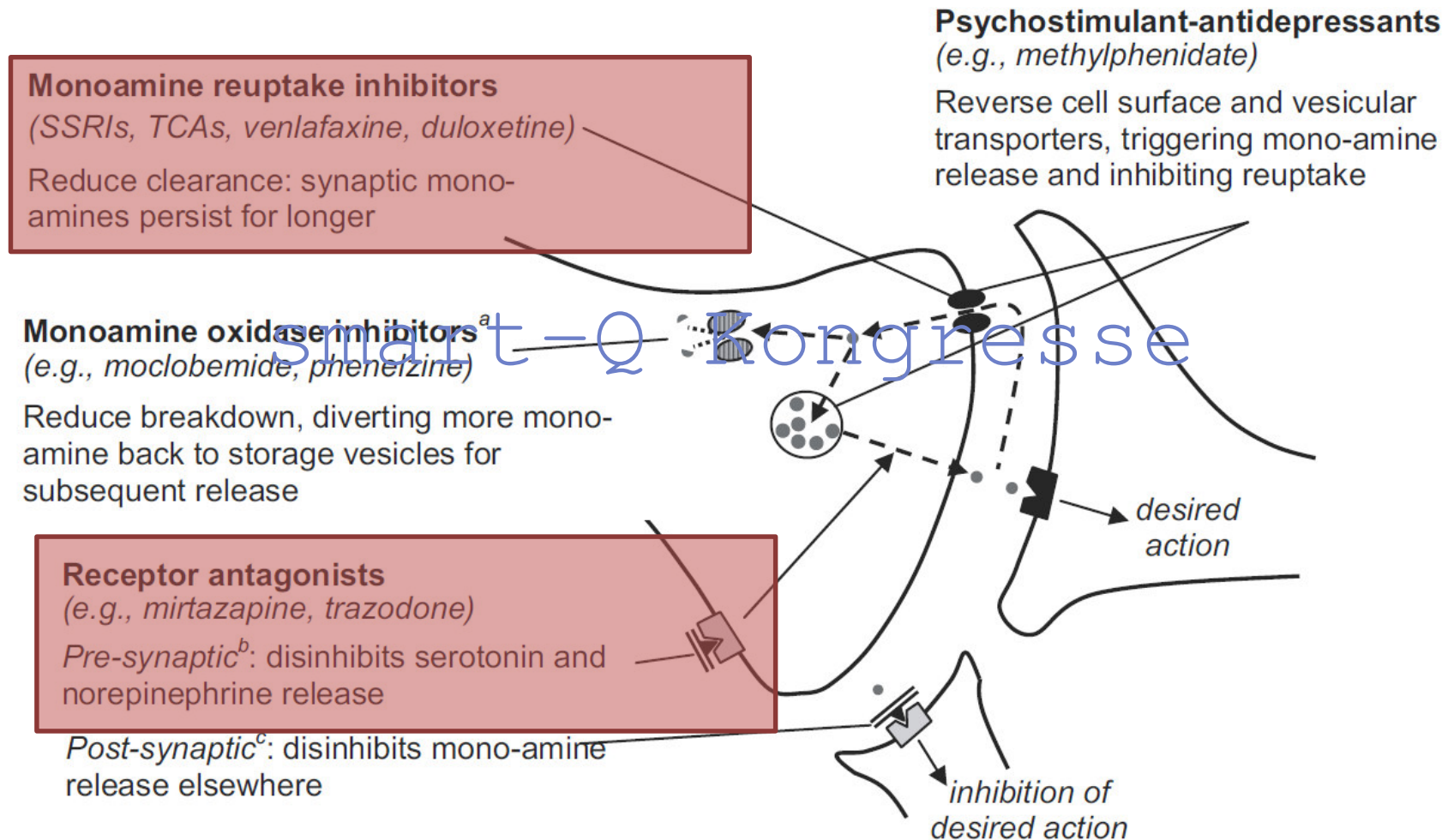
smart-Q Kongresse

Neuropathischer Schmerz

- Gabapentinoide
- TCA, SNRI
- Tramadol
- Starke Opioide
- Natriumkanalblocker (Antikonvulsiva)
- Lidocain, Capsaicin
- (Ketamin)
- (Tetrahydrocannabinol)
- (Cortison)

smart-Q Kongresse

Wirkmechanismen der Antidepressiva



Wirkmechanismen der antineuropathischen Antidepressiva

Box 1. Classification of Antidepressants According to Principal Actions^a

Monoamine re-uptake inhibitors (MARIs)

Serotonin and norepinephrine (SNRIs^b or dual inhibitors)

Amitriptyline^c, venlafaxine, duloxetine

Serotonin (selective serotonin re-uptake inhibitors, SSRIs)

Sertraline, citalopram, paroxetine, fluoxetine

Norepinephrine (NRIs)

Nortriptyline^c, lofepramine, desipramine^c, reboxetine

Norepinephrine and dopamine (NDRIs)

Bupropion

Psychostimulant-antidepressants^d

Dextroamphetamine, methylphenidate, modafinil

Receptor antagonists

Trazodone (α_1 , 5HT₂)

Mirtazapine (central α_2 , 5HT₂, 5HT₃)

Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs)^e

Phenelzine, tranylcypromine

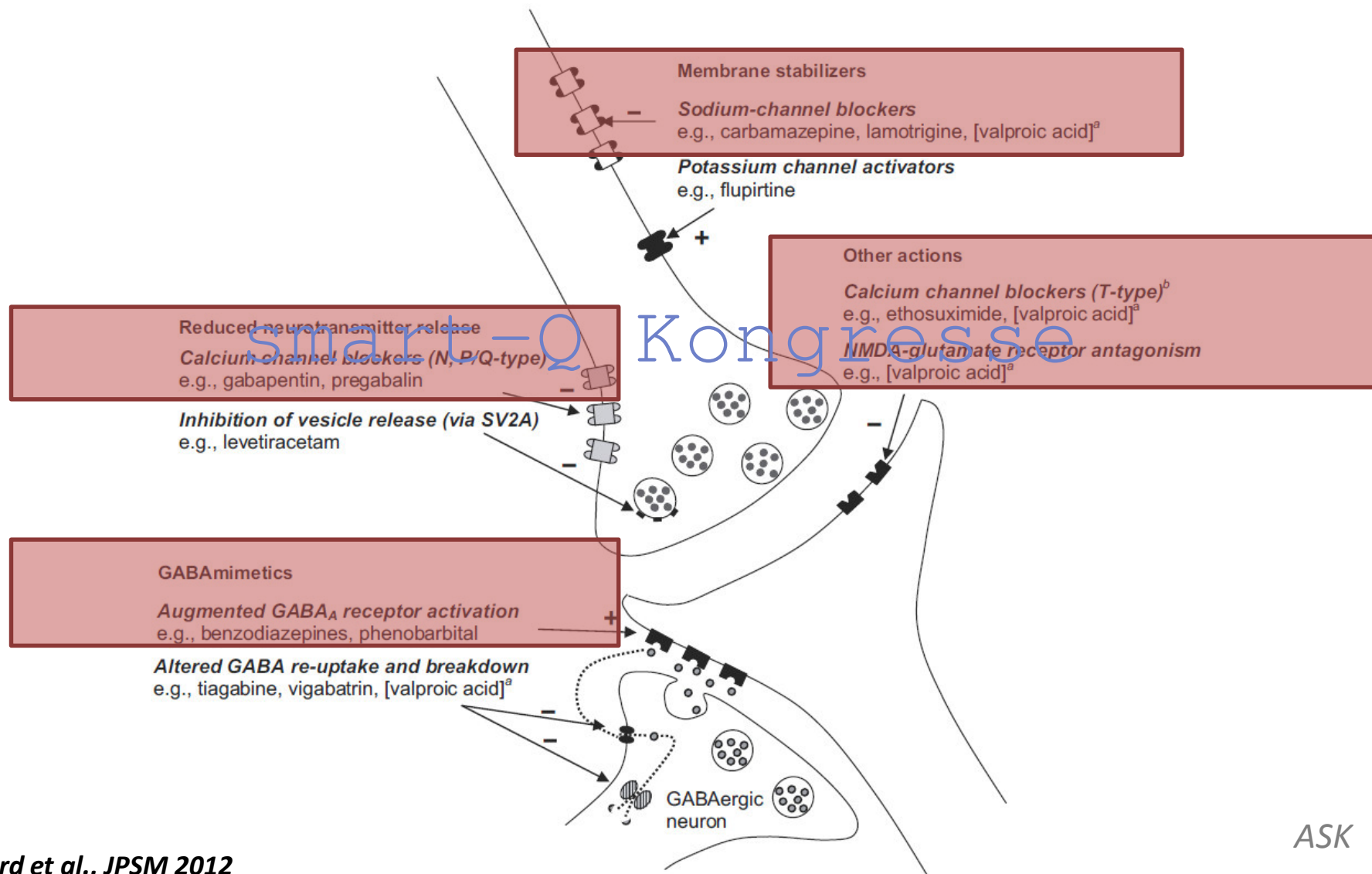
smart-Q Kongresse

Empfohlen beim neuropathischen onkologischen Schmerz

- Amitriptylin, Nortriptylin
- Bupropion
- Duloxetine, Venlafaxin
- Mirtazapin ??
- SSRIs zu schwach
- CAVE:
 - Medikamenten-Interaktionen (SSRI – CYP 2D6)
 - Erhöhte GI-Blutungsrate (5HT3-Blocker)
 - Erhöhte Frakturrisiko (TCAs, SSRIs)
 - QT-Zeitverlängerung (Citalopram, Escitalopram)

smart-Q Kongresse

Wirkmechanismen der antineuropathischen Antiepileptika



Empfohlen beim neuropathischen onkologischen Schmerz

- Gabapentin, Pregabalin
- Valproin-Säure
- Carbamazepin
- Clonazepam

smart-Q Kongresse

- Medikamenten-Interaktionen:
 - Na-Kanalblocker >> Ca-Kanalblocker

Besonderheiten

Opioide

	Mu(μ)	Kappa (K)	Na channel	NA & 5HT reuptake	NMDA
Agonists					
Morphine	Agonist	Weak agonist	Antagonist		Antagonist
Codeine	Weak agonist				
Hydromorphone	Agonist				
Fentanyl	Agonist				
Sufentanil	Agonist	Weak agonist			
Alfentanil	Agonist				
Remifentanil	Agonist				
Pethidin	Agonist	Agonist			
Methadone	Agonist				Antagonist
Oxycodone	Agonist	Agonist			
Agonist-antagonists					
Buprenorphine	Partial agonist	Agonist-Antagonist; Antagonist	Antagonist		
Nalbuphine	Antagonist	Agonist			
Tramadol	Partial agonist			Inhibitor	

Ketamin

- Opioid-sparender Effekt
- Antineuropathisch
- Analgetisch effektiv in subanästhetischen Dosen ($< 1\text{mg/kg}$)
- Geringes Risiko für Interaktionen
- Lipophil / gut absorbierbar ($\rightarrow$ topische Applikation)
- CAVE $\rightarrow$ psychomimetische Nebeneffekte (dann plus Haloperidol?, Lorazepam?)

Prommer, J Pall Med 2012

- Current evidence is insufficient to assess benefit or disadvantage of the use of ketamine as adjuvant to opioids in cancer pain relief

Bell, Ecclestone, Kalso, Cochrane Review 2012

Cannabinoide in der Palliativen Versorgung

Mücke, Carter, Cuhls, Prüß, Radbruch, Häuser; Der Schmerz 2016

- Indikationen:
V.a. HIV-Kachexie, Anorexie
- Conclusion:
Aufgrund der geringen Datenmenge ist eine Empfehlung zum Einsatz von Cannabis oder Cannabinoiden derzeit nicht möglich.

Cannabinoide zur Behandlung neuropathischer Schmerzen

Petzke, Enax-Krumova, Häuser; Der Schmerz 2016

- Conclusion:

- Cannabinoide waren Plazebo in der Wirksamkeit geringfügig überlegen, in ihrer Verträglichkeit aber unterlegen.
- Hinsichtlich der Sicherheit gab es im Studienzeitraum keine Unterschiede.
- Bei ausgewählten Patienten mit neuropathischen Schmerzen können Cannabinoide für eine kurz- bis mittelfristige Therapie mit Cannabinoiden bei nicht ausreichendem Effekt von Erst- und Zweitlinientherapien eingesetzt werden.

Neuropathie

- Oxycodon 40mg ret. 1-0-1
- Clonidin 75µg 2-4x1
- Quetiapin 25mg 1-0-2
- Mirtazapin 30mg 0-0-1
- Duloxetine 60mg 1-0-0
- Pregabalin 75mg 1-0-1

smart-Q Kongresse

Verdachtsdiagnosen

- ✗ **Progredienz der Leber-, Lymphknoten-, Nieren- und Nebennieren-Metastasen**
- ✓ Ischiadikusirritation durch Sacrum-Metastase
- ✗ Erhöhtes Frakturrisiko Femurkopf li.
- ✓ Opioidmissbrauch
- ✓ Ausgeprägte Schlafstörung
- ✓ Gewichtsverlust

Smart-Q Kongresse

Viszeraler Schmerz

- Oxycodon 40mg ret. 1-0-1
- Clonidin 75µg 2-4x1
- Quetiapin 25mg 1-0-2
- Mirtazapin 30mg 0-0-1
- Duloxetine 60mg 1-0-0
- Pregabalin 75mg 1-0-1
- Metamizol gtt max. 4x30gtt
- Dexamethason 16mg 1-0-0, alle 4 Tage reduzieren

Verdachtsdiagnosen

- ✓ Progredienz der Leber-, Lymphknoten-, Nieren- und Nebennieren-Metastasen
- ✓ Ischiadikusirritation durch Sacrum-Metastase
- ✗ **Erhöhtes Frakturrisiko Femurkopf li.**
- ✓ Opioidmissbrauch
- ✓ Ausgeprägte Schlafstörung
- ✓ Gewichtsverlust

Smart-Q Kongresse

**Evidence on the analgesic role of bisphosphonates and denosumab in the treatment of pain due to bone metastases:
A systematic review within the European Association for Palliative Care guidelines project.**

Porta-Sales et al., Palliative Med. 2016, epub ahead

smart-Q Kongresse

Evidence to support an analgesic role for bisphosphonates and denosumab is weak. Bisphosphonates and denosumab appear to be beneficial in preventing pain by delaying the onset of bone pain rather than by producing an analgesic effect per se.

Osteoklasten-Hemmer

- CAVE:
 - Hypokalziämie
 - Behandlungspflichtige Zähne
 - Kieferosteonekrose

smart-Q Kongresse

Knochenmetastasen

- Oxycodon 40mg ret. 1-0-1
- Clonidin 75µg 2-4x1
- Quetiapin 25mg 1-0-2
- Mirtazapin 30mg 0-0-1
- Duloxetine 60mg 1-0-0
- Pregabalin 75mg 1-0-1
- Metamizol gtt max. 4x30gtt
- Dexamethason 16mg 1-0-0, alle 4 Tage reduzieren
- Denosumab 120mg 1x alle 4 Wochen s.c.

smart-Q Kongresse

ZURÜCK ZU UNSEREM FALL ...

Zwischen-Anamnese 1

- Quälender Entzug
 - Clonidin 75µg 1-1-1-1
 - Quetiapin 25mg 1-0-0-2
 - Mirtazapin 30mg 0-0-0-1
 - Pregabalin 300mg 1-0-1-0
- Telefonate alle 1-2 Tage
- Nach 2 Wochen Stabilisierung

smart-Q Kongresse

Zwischen-Anamnese 2

- Schmerzrückfall in Woche 4 nach Start
- Rückfall mit Fentanyl buccal über 3 Tage
 - Oxycodon 40mg ret. p.o. 1-1-1
 - THC-Tropfen 5-0-7

smart-Q Kongresse

Zwischen-Anamnese 3

- Stabilisierung in den nächsten 2 Wochen
- Jedoch starke Müdigkeit!
 - Quetiapin 25mg 0-0-1
 - Clonidin 75µg b.B.

smart-Q Kongresse

Planung

- Helferkonferenz (inkl. Patientin, Gatte, Mutter)
- Kontinuierliche Psycho-onkologische Begleitung
- Early Palliative Care
- Forciert nicht-medikamentöse Maßnahmen
 - Hund smart-Q Kongresse
- Mit Augenmaß:
Weitere Reduktion der Medikation!
Feintitration der Medikation!

Fazit

- Der alleinige Einsatz von Opioiden → Dosisescalation.
 - Co-Analgetika → balancierte Analgesie
 - Indikation $\leftrightarrow$ zugrunde liegende Mechanismen
 - Interaktionen steigen mit der Anzahl der Medikamente
 - Zusätzliche Nebenwirkungen treten dosisabhängig auf.
-
- Therapieziel:
 - So wenige Medikamente als möglich
 - Verstärkter Fokus auf nicht-medikamentöse Maßnahmen
 - Mechanismus-basierte Therapien



smart-Q Kongresse

DANKE!



Interdisziplinärer Diplomkurs Schmerzmedizin



www.derschmerzkurs.at
www.fokus-medizin.at

smart-Q Kongresse

Anrechenbar für
das ÖÄK-Diplom

Pöllauberg
Hotel Retter

