

Neues und Bewährtes aus der Schmerztherapie

Christoph Ostgathe



Universitätsklinikum Erlangen

Symptome / Probleme bei Aufnahme auf die Palliativstation - HOPE 2002-2005

mittlere / starke Beschwerden	Tumor N=4035	Nicht-Tumor N=147	Unterschied
Schmerz	55,8%	49,0%	
Luftnot	29,0%	40,0%	0.004
Schwäche	84,5%	92,3%	0.011
Appetitverlust	67,9%	55,5%	0.002
ATL	72,8%	90,3%	<0.001
Depression	33,8%	35,9%	
Angst	38,8%	45,9%	
Desorientiertheit/Verwirrtheit	17,2%	32,1%	<0.001
Bedarf an sozialer Unterstützung	49,4%	55,4%	
Überforderung der Familie	56,6%	59,4%	

n=4182

Ostgathe C et al.; Pall Med 2011

Universitätsklinikum Erlangen

Vortrag

- Neues aus dem Bereich Leitlinien
- Neue Medikamente, Applikationsformen, Indikationen
- Veränderungen der Gesetzlichen Rahmenbedingungen

Universitätsklinikum Erlangen

Leitlinien

- Extraktion relevanten Wissens; „knowledge management“
- durch gute Standards einer unbegründeten Abweichung von der klinisch relevanten Studienlage entgegenwirken
- Externe Evidenz statt reine Erfahrungswerte der Handelnden
- Konsens, da wo hochwertige Evidenz fehlt
- Prozessorientierung
- Kontinuierliche Weiterentwicklung; HWZ des Fachwissens in dynamischen Fächern ~5 Jahren

Mod nach Kreienberg A et al.; Gynäkologie 2008

Universitätsklinikum Erlangen

Leitlinien / Guidelines

(Hanks et al, BJC) 2001

EAPC Recommendations Opioids in Cancer Pain

- Evidenz basierte Leitlinien
- GRADE System
- Konsensus Prozesse

(Caraceni et al, Lancet Oncology) 2012

53-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung

Leitlinienprogramm Onkologie

Stufe II Opiode

(Hanks et al, BJC) 2001

(Caraceni et al, Lancet Oncology) 2012

Patienten, die mit Stufe-I Analgetika unzureichend eingestellt sind, können durch ein Stufe-II-Opioid eine adäquate Analgesie erreichen. Alternativ können niedrig dosierte Opiode der Stufe III eingesetzt werden.

6.4. Evidenzbasierte Empfehlung

Empfehlungsgrad B

Level of Evidence: Leitlinienadaption: EAPC/Caraceni et al. 2012 [82] (Tassinari et al. 2011a (SysRev) [164])

Update: Leppert et al. 2012 [165] (ändert die Aussage der Empfehlung nicht)

Stufe II Opiode

Tabelle 10: WHO-Stufe-II-Opiode (schwache Opiode) für mittlere Tumorschmerzen bei opioidnaiven Patienten

WHO-Stufe-II-Opiode	Charakteristika und Kommentare
Tramadol, Tilidin/Naloxon	Nur Stufe-II-Analgetikum; Verwendung allein oder in Kombination mit Paracetamol oder Metamizol; tägliche Dosis ≥ 400 mg nicht empfohlen

WHO- Stufenschema

Paradigma: Kombination I / II und I / III noch aktuell?

NSAIDs or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain (Review)



McNicol ED, Strands S, Gouda L, Lau J, Carr DB

von **14** Studien **5** Studien Kombination nicht signifikant effektiver als Opioid alleine
9 Studien Kombination leicht signifikant effektiver als Opioid alleine

Cochrane Database Syst Rev. 2005

Universitätsklinikum
Erlangen

Stufe III Opioid



(Hanks et al, BJC)

2001

Opioid der ersten Wahl für moderate bis starke Tumorschmerzen ist **Morphin**.

2012

Oxycodon, Morphin und Hydromorphon können als Mittel der 1. Wahl bei moderaten bis starken Tumorschmerzen eingesetzt werden

(Caraceni et al, Lancet Oncology)



6.6.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Als Stufe-III-Opiode der ersten Wahl <i>können</i> Morphin, Oxycodon und Hydromorphon verwendet werden.
Level of Evidence 1-	Letztlinienadaptation: EAPC/Caraceni et al. 2012 [82] (Caraceni et al. 2011 (SystRev) [173], King et al. 2011a (SystRev) [174], Pigni et al. 2011 (SystRev) [175]) Update: Mercadante et al. 2010 [176] ändert die Aussage der Empfehlung nicht

Transdermale Opiode



(Hanks et al, BJC)

2001

Transdermales Fentanyl ist eine Alternative zu oralem Morphin, sollte aber nur bei stabilem Schmerzniveau eingesetzt werden. Es hat Vorteile bei Menschen, die kein orales Morphin einnehmen können, als Alternative zur Subkutangabe.

2012

Transdermales Fentanyl und **Buprenorphin** können als bevorzugte Stufe-III-Opiode bei einigen Patienten angewendet werden. Für Patienten, die nicht in der Lage sind zu schlucken, stellen sie eine effektive nicht-invasive Form der Opioidgabe dar

(Caraceni et al, Lancet Oncology)



6.11.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Für einige Patienten mit Tumorschmerzen <i>können</i> transdermales Fentanyl oder transdermales Buprenorphin als Alternative zu oralen Opioiden das bevorzugte Stufe-III-Opioid sein.
Level of Evidence 1-	Letztlinienadaptation: EAPC/Caraceni et al. 2012 [82] (Tassinari et al. 2011b (SystRev) [195])

Industrie

	DDD (in MIO)	Kosten (Mio €)
Fentanyl	58	230
Hydromorphon	20	141
Buprenorphin	11	81
Morphin	16	50
Levomethadon	1	2

Gesamt 150.000.000 DDD
Gesamtkosten 784.105.000 €

DDD = defined daily doses

Arzneiverordnungs-Report 2014: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare; 2. September 2014 von U. Schwabe und D. Pfaffrath

Universitätsklinikum
Erlangen

Evolution der Fentanyl 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™ / Absoral (EU) SLF	Instanyl™ (EU) INFS	NasalFent® (EU) FPNS

Trans-mukosal Buccal Tablette Fentanyl Buccal Mukoadhäsives Plättchen Sublingual Fentanyl Intranasal Fentanyl Spray Fentanyl Pectin Nasal Spray

Universitätsklinikum
Erlangen

Schnellwirksame Fentanyle

[Hanks et al, BJC]	2001	[Caraceni et al, Lancet Oncology]	2012
<p>Orales transmucosales Fentanylcitrat (OTFC) ist eine effektive Behandlungsoption bei Durchbruchschmerzen bei Patienten, die auf ein Stufe III Opioid eingestellt sind.</p>		<p>Durchbruchschmerzen können effektiv mittels oralen, schnellwirksamen Opioiden oder mit bukkal bzw. intranasal appliziertem Fentanyl behandelt werden.</p>	
6.41.	Evidenzbasierte Empfehlung		
Empfehlungsgrad	Bei Patienten mit einer Krebserkrankung sollen Durchbruchschmerzen (z. B. bewegungsabhängige Schmerzen) mit oralen, schnell freisetzenden Opioiden oder mit transmucosalen ¹ Fentanyl-Darreichungsformen behandelt werden.		
Level of Evidence	Letztlinienadaptation: EAPC/Caraceni et al. 2012 [82] (Zepetella et al. 2011 (SysRev) [265]) Update: Zepetella et al. 2013 (SysRev) [266] (ändert die Aussagen der Empfehlung nicht)		
1+			

Schnellwirksame Fentanyle

[Hanks et al, BJC]	2001	[Caraceni et al, Lancet Oncology]	2012
<p>Orales transmucosales Fentanylcitrat (OTFC) ist eine effektive Behandlungsoption bei Durchbruchschmerzen bei Patienten, die auf ein Stufe III Opioid eingestellt sind.</p>		<p>Durchbruchschmerzen können effektiv mittels oralen, schnellwirksamen Opioiden oder mit bukkal bzw. intranasal appliziertem Fentanyl behandelt werden.</p>	
6.42.	Evidenzbasierte Empfehlung		
Empfehlungsgrad	In bestimmten Fällen von Durchbruchschmerzen sollten die transmucosalen Fentanyl-Darreichungsformen den schnell freisetzenden oralen ¹ Opioiden aufgrund des schnelleren Wirkeintritts und der kürzeren Wirkdauer vorgezogen werden.		
Level of Evidence	Letztlinienadaptation: EAPC/Caraceni et al. 2012 [82] (Zepetella et al. 2011 (SysRev) [265]) Update: Zepetella et al. 2013 (SysRev) [266] (ändert die Aussagen der Empfehlung nicht)		
1-			

Fentanyl DBS - Fragezeichen

Notwendigkeit bei guter Basisanalgesie?
 Dosititration in der Praxis?
 Anwendbarkeit? ? ? ? ?
 Abhängigkeitspotential?
 Wer profitiert?
 Ökonomische Aspekte?

C. Remi – Vortrag Neue Analgetika April 2011

Universitätsklinikum
Erlangen

Methadon

[Hanks et al, BJC]	2001	[Caraceni et al, Lancet Oncology]	2012
<p>Methadon ist eine effektive Alternative. Es ist aber kompliziert in der Anwendung, insbesondere wegen der interindividuellen Unterschiede der Plasmahalbwertszeit, der relativen analgetischen Potenz sowie der Wirkdauer. Der Einsatz durch nicht spezialisierte Ärzte wird nicht empfohlen.</p>		<p>Methadon hat eine komplexe Pharmakokinetik und kann akkumulieren. Es ist kein Stufe III Opioid der ersten Wahl.</p>	
6.7.	Evidenzbasierte Empfehlung		
Empfehlungsgrad	Bei Patienten mit mittleren bis starken Tumorschmerzen <i>kann</i> Levomethadon als Stufe-III-Opioid der ersten oder späteren Wahl verwendet werden.		
Level of Evidence	Letztlinienadaptation: EAPC/Caraceni et al. 2012 [82] (Cherry et al. 2011 (SysRev) [182])		
1-			

Levo-Methadon

- lipophiles, starkes Opioid
- hohe orale Bioverfügbarkeit
- μ -Agonist und möglicher δ -Agonist
- Wirkung am NMDA-Rezeptor-Kanal und Hemmung der präsynaptischen Wiederaufnahme von Serotonin
- Plasmahalbwertszeit liegt zwischen 8 und 80 Stunden

Universitätsklinikum
Erlangen

Neue Medikamente, neue Applikationsformen, neue Indikationen, neue Fragen

Universitätsklinikum
Erlangen

Tapentadol

- 1. neues Opioid seit 10 Jahren
- seit 01. Oktober 2010 in Deutschland verfügbar
- untersteht der BtM-VV
- Dualer Wirkmechanismus
 - μ -Rezeptoragonist
 - Hemmung Wiederaufnahme von Noradrenalin
- Zulassung: indiziert für die Behandlung mäßig starker bis starker, akuter Schmerzen bei Erwachsenen, die nur mit Opioidanalgetika angemessen behandelt werden können.

Universitätsklinikum
Erlangen

Tapentadol

- Umrechnung Morphin / Tapentadol $\sim 1 : 2,5$
- Maximaldosis: 500 mg
- möglicherweise weniger (gastrointestinale) Nebenwirkungen *
- wenig Daten: neuropathischer Schmerz
- bisher keine Zulassung Tumorschmerz - Studien laufen
- Cave: Niereninsuffizienz

* Merker M et al., Schmerz 2012

Universitätsklinikum
Erlangen

Opioide: Paradigmenwechsel?

- Duale-Opioidtherapie als neues Therapieprinzip: MOX-DUO™
 - Morphin/Oxycodon Fixkombination (Verhältnis: 3:2)
 - Dosierung 12/8mg
 - Markteinführung USA: 1/2012
- **Ergebnisse:**
 - analgetischer Effekt entspricht der äquipotenten Dosis
 - Reduktion der Nebenwirkungen um 50-75%

Richards P et al., J Opioid Manag. 2011 May-Jun;7(3):217-28.

Universitätsklinikum
Erlangen

Weitere potentielle Ansätze

- TRPV1 Agonisten Capsaicin 8% als Pflaster
- Glyceroltrinitrat Spray bei Neuropathie lokal**
- Fentanyl Inhalativ / Waver
- Morphin nasal
- β -Mimetika bei neuropathischen Schmerzen***

* Freundlicherweise überlassen von R. Sittl, UK Erlangen

** Agrawal et al., Diabetes Res Clin Pract 2007 / 2009

*** Oya Yalcin Cok, et al. Anesthesiology 2010; 112:1276-9

Universitätsklinikum
Erlangen

Mögliche Erklärung: β -Mimetika

- **Ca-abhängige K-Kanäle** kommen in
 - Nozizeptoren
 - Ganglien (sensorisch und vegetativ)
 - und im zentralen Nervensystem vor.
- **Beta-2-adrenerge Rezeptoren** finden sich
 - im Hinterhorn des Rückenmarks (Yalcin, Nicholson 2009) und
 - auf Astrozyten (Laureys 2010)
- Eine Beta-2-Aktivierung im Hinterhorn könnte demnach über **Aktivierung Ca-abhängiger K-Kanäle und der damit verbundenen späten Hyperpolarisation** (d.h. bis zu 100ms nach einem Aktionspotential) membranpotentialstabilisierend und somit schmerzlindernd wirken.

Yalcin, Beta-2-adrenoreceptors, Neurobiol. Dis., 2009;
Nicholson, adrenoreceptors, Neurosci Lett, 2005
Laureys, Astrocytic beta(2)-adrenergic receptors, Prog Neurobiol, 2010

Universitätsklinikum
Erlangen

Änderung BtMG

§13 Abs.1a BtMG

Der Arzt darf zur Deckung des nicht aufschiebbaren Betäubungsmittelbedarfs eines ambulant versorgten Palliativpatienten diesem die hierfür erforderlichen Betäubungsmittel in Form von Fertigarzneimitteln überlassen, wenn der Bedarf des Patienten durch eine Verschreibung nicht rechtzeitig gedeckt werden kann wenn

- das erforderliche BtM bei einer dienstbereiten Apotheke [...] nicht rechtzeitig zur Abgabe bereit steht oder
- [...] dem Patienten versorgenden Personen nicht rechtzeitig beschafft werden kann [...]

Universitätsklinikum
Erlangen

Änderung ÄAppO

„In Satz 5 wird die Nummer 13 durch folgende Nummern 13 und 14 ersetzt:
13. Palliativmedizin,
14. Schmerzmedizin.

Folgender Satz wird angefügt:

"Der Leistungsnachweis nach Satz 5 Nummer 14 ist erstmals bei der Anmeldung zum Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung für den Prüfungstermin ab Oktober 2016 vorzulegen..."

Drucksache 238/12 Beschluss des Bundesrates vom 11.5.2012 zur Ersten Verordnung zur Änderung der Approbationsordnung für Ärzte

Universitätsklinikum
Erlangen



Abschluss

- Stellenwert hoch
- Neue Entwicklungen beobachten
- mehr Schmerztherapie in der Ausbildung
- Weitere Leitlinienarbeit
 - national
 - international
- Total Pain

Universitätsklinikum
Erlangen

