

TUMORSCHMERZ: Onkologische Schmerzsyndrome – interdisziplinär betrachtet

Mittwoch, 30. Juni 2021, 17 bis 19 Uhr

Mit Vorträgen von



Prim. Univ.-Prof.
Dr. Felix Keil
Hanusch-Krankenhaus, Wien



Prim. Univ.-Prof.
Dr. Rudolf Likar, MSc
Klinikum Klagenfurt

Anna Rauchenberger



Nach jedem Vortrag besteht die Möglichkeit zur Diskussion.



TUMORSCHMERZ: Onkologische Schmerzsyndrome – interdisziplinär betrachtet

Mittwoch, 30. Juni 2021, 17 bis 19 Uhr

Mit Vorträgen von



Prim. Univ.-Prof.
Dr. Felix Keil
Hanusch-Krankenhaus, Wien



Prim. Univ.-Prof.
Dr. Rudolf Likar, MSc
Klinikum Klagenfurt

Anna Rauchenberger



Nach jedem Vortrag besteht die Möglichkeit zur Diskussion.



Prim. Univ.-Prof. Dr. Felix Keil

Hanusch-Krankenhaus, Wien

TUMORSCHMERZ

Hanusch Krankenhaus

Prim. Univ. Prof. Dr. Felix Keil
3. Medizinische Abteilung

P.A.I.N.S.
Palliativmedizin • Anästhesie • Intensivmedizin • Notfallmedizin • Schmerzmedizin

EINLADUNG ZUM DFP-WEBINAR

**TUMORSCHMERZ:
Onkologische Schmerzsyndrome –
interdisziplinär betrachtet**

Mittwoch, 30. Juni 2021, 17 bis 19 Uhr

Mit Vorträgen von



Prim. Univ.-Prof.
Dr. Felix Keil
Hanusch-Krankenhaus, Wien



Prim. Univ.-Prof.
Dr. Rudolf Likar, MSc
Klinikum Klagenfurt

Inzidenz

- Schmerzen häufig bei Krebspatienten, besonders im fortgeschrittenen Stadium, mit einer geschätzten Prävalenz von mehr als 70% ^[1]
- Laut umfassenden Review von 2016 ^[2]: Schmerzprävalenz zwischen 39% bei Patienten nach kurativer Therapie bis 55% bei Patienten in laufender Chemotherapie bzw. 66% in Patienten mit metastasierenden, fortschreitenden oder terminalen Krebs. Mäßige bis starke Schmerzen (numerischer Bewertungswert ≥ 5) wurden von 38 % aller Patienten angegeben

[1] Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, Ripamonti CI; ESMO Guidelines Committee. *Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines*. Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv166-iv191

[2] van den Beuken-van Everdingen MH et al. , Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. J Pain Symptom Manage. 2016 Jun;51(6):1070-1090.e9

Inzidenz

- Ca. 5-10% der Überlebenden einer Krebserkrankung haben chronische starke Schmerzen, die die Funktionsfähigkeit erheblich beeinträchtigen ^[3]
- Eine 2014 veröffentlichte systematische Übersichtsarbeit ^[4] zeigte unter Verwendung des Pain Management Index (PMI), dass etwa ein Drittel der Patienten keine entsprechende Analgesie proportional zu ihrer Schmerzintensität erhielten
- Eine hohe Prävalenz wurde auch in der Hämatologie dokumentiert - bei der Diagnose, während der Therapie und im letzten Lebensmonat ^[5]

[3] Brown MR et al., Pain in cancer survivors. Br J Pain. 2014 Nov;8(4):139-53

[4] Greco MT et al., Quality of cancer pain management: an update of a systematic review of undertreatment of patients with cancer. J Clin Oncol. 2014 Dec 20;32(36):4149-54

[5] Bandieri E et al., Is pain in patients with haematological malignancies under-recognised? The results from Italian ECAD-O survey. Leuk Res. 2010 Dec;34(12):e334-5

Ursachen von Schmerzen bei Krebspatienten

- Durch **diagnostisches Prozedere**: z.B. Lumbalpunktion, Knochenmarkspunktion, Endoskopie etc
- Durch **Tumorspezifische Therapie**: z.B. Chirurgie, Chemotherapie, Radiologische Bestrahlung etc
- Aufgrund von **Komorbiditäten**: z.B. Kardiovaskulär, Pulmonal, diabetische Neuropathie etc
- Auftretende Probleme bei **Langzeit-Überlebenden**: z.B. Folgeuntersuchungen, persistierender Schmerz nach chirurgischem Eingriff, persistierender Schmerz nach Krebsmedikation etc ^[1]

[1] Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, Ripamonti CI; ESMO Guidelines Committee. *Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines*. Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv166-iv191

Ursachen von Schmerzen bei Krebspatienten

- Schmerzen können **Nozizeptiv** sein, verursacht durch anhaltende Gewebeschäden, oder **Neuropathisch**, verursacht durch eine Schädigung oder Fehlfunktion im Nervensystem
- Die meisten Patienten mit fortgeschrittenem Krebs haben mindestens zwei Arten von krebsbedingten Schmerzen, die aus einer Vielzahl von Pathophysiologien resultieren [6]

[6] Portenoy RK, Koh M, Cancer pain syndromes. In E Bruera, RK Portenoy (eds), Cancer Pain. Assessment and Management, vol. 4. Cambridge: Cambridge University Press 2010; 53–88

Bewertung

- Validierte und am häufigsten verwendete Skalen zur Selbstbeurteilung der Schmerzintensität:
Visuell, verbal oder numerisch
- Klinische Beobachtung auf schmerzbedingte Verhaltensweisen wie Grimassieren, Tränen bei Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung

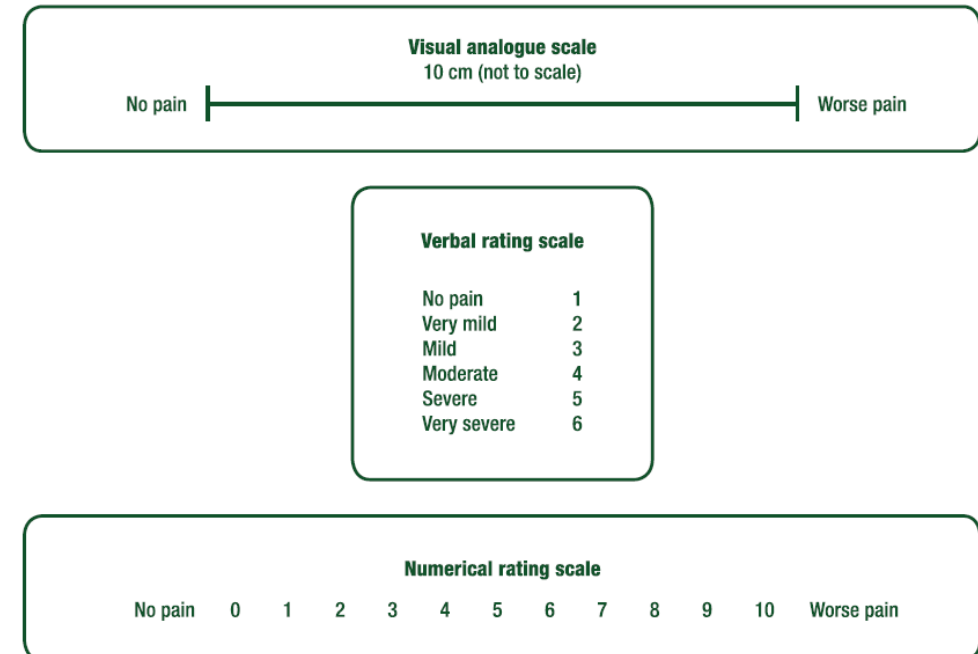


Abb. 1: Häufig verwendete Skalen zur Schmerzbeurteilung
[Referenz: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2018 Oct 1;29 (Suppl 4):iv166-iv191]

Prinzipien der Schmerzbehandlung

- Patienten sollten über Schmerzen und Schmerzmanagement informiert werden bzw. ermutigt werden, eine aktive Rolle in ihrem Schmerzmanagement zu übernehmen
- Das Auftreten von Schmerzen sollte durch eine around-the-clock (ATC)-Administration verhindert werden, wobei die Halbwertszeit, Bioverfügbarkeit und Wirkdauer verschiedener Medikamente zu berücksichtigen ist
- Analgetika für chronische Schmerzen sollten regelmäßig verordnet werden und nicht ausschließlich bei Bedarf
- Die orale Verabreichung von Analgetika sollte als erste Wahl befürwortet werden ^[1]

[1] Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, Ripamonti CI; ESMO Guidelines Committee. *Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines*. Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv166-iv191

3 Stufen-Plan der Schmerzbehandlung

- Aktuelle WHO-Empfehlung (in Überprüfung): Schmerzbehandlung basierend auf sequentiell 3-Stufenplan entsprechend der Schmerzintensität, angefangen von Nicht-Opioiden über schwache Opioide zu starken Opioiden
- Adjuvanzien sind die Schmerzbehandlung unterstützende Wirkstoffe: Hierzu gehören Antidepressiva, Antiepileptika, Muskelrelaxanzien oder Glucocorticoide



Abb. 2: WHO-Stufenplan zur Schmerztherapie

[Referenz: WHO guidelines for the pharmacological and radio-therapeutic management of cancer pain in adults and adolescents (2018); <https://www.anaesthesisten-im-netz.de/schmerzmedizin/>]

Behandlung von leichten Schmerzen

Paracetamol und **non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs)** sind allgemein akzeptiert als Teil der Behandlung auf jeder Stufe des WHO-Stufenplans zur Schmerztherapie, entweder bei alleiniger Anwendung oder in Kombination mit Opioiden

- **Paracetamol:** ist in vielen Ländern die Hauptstütze der ersten beiden Stufen des WHO-3 Stufenplans, CAVEAT: Wirksamkeit bei Krebschmerzen nicht belegt laut Cochrane-Review ^[7]
- **NSAIDs:** Laut Cochrane-Review von 2017 ^[8] keine schlüssigen Beweise für oder gegen die Anwendung von NSAIDs allein oder in Kombination mit Opioiden für die Behandlung von leichten Schmerzen, CAVEAT: Bei Langzeitanwendung von NSAIDs oder Cyclooxygenase-2 (COX-2) selektiven Inhibitoren, Monitoring von Toxizitäten wie gastrointestinale Blutungen, Thrombozyten-Dysfunktion und Nierenversagen; COX-2 Inhibitoren können das Risiko für thrombotische kardiovaskuläre Nebenwirkungen erhöhen ^[9]

[7] Wiffen PJ et al., Oral paracetamol (acetaminophen) for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jul 12;7(7):CD012637

[8] Derry S et al., Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for cancer pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jul 12;7(7):CD012638

[9] European Medicines Agency. Public statement: European Medicines Agency Announces Regulatory Action on COX-2 Inhibitors (EMA/62838/2005). www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/11/WC500014818.pdf

Behandlung von leichten bis moderaten Schmerzen

Schwache Opioide wie **Tramadol**, **Dihydrocodein** und **Codein** können in Kombination mit nicht-opioiden Analgetika gegeben werden

- **Tramadol:** Verbreiteter Einsatz in der Palliativmedizin, CAVEAT: kann erhebliche Nebenwirkungen haben, wie z. B. Vertigo, Nausea, Emesis und Obstipation ^[10]
- **Codeine:** Meta-Analyse zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der Wirksamkeit von Nicht-Opioiden allein oder in Kombination mit schwachen Opioiden ^[11], Codein wirksamer gegen Schmerzen bei Erwachsenen als Placebo, CAVEAT: erhöhtes Risiko von Nausea, Emesis und Obstipation ^[12]

Angesichts der mangelnden Datenlage zur Wirksamkeit bei tumor-assoziierten Schmerzen, Bestrebungen zugunsten des Einsatzes von Morphin in niedrigen Dosen (nicht in aktueller WHO-Leitlinie enthalten)

[10] Rodriguez RF et al., Incidence of weak opioids adverse events in the management of cancer pain: a double-blind comparative trial. J Palliat Med. 2007 Feb;10(1):56-60

[11] Eisenberg E et al. Efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs for cancer pain: a meta-analysis. J Clin Oncol. 1994 Dec;12(12):2756-65

[12] Larkin PJ et al., ESMO Guidelines Committee. Diagnosis, assessment and management of constipation in advanced cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv111-iv125

Schmerztherapie und Schmerzintensität bei Tumorpatienten

- Multizentrische Querschnittstudie in Italien (48 Spitäler in 13 Regionen) bezüglich der analgetischen Therapie und Schmerzintensität bei krebsbedingten Schmerzen
- Bei Patienten mit Therapie around-the-clock lag die Verwendung von Nicht-Opioiden bei 9,7% bzw. die von Opioiden bei 90,3% gesamt
- Fentanyl (23,7%) und Morphin (20,3%) die am häufigsten verwendeten Opioide bei Patienten mit soliden Tumoren

Tab.1: Analgesic therapy and pain intensity [extract]

	% of patients with solid tumors (n=954)
Analgesic therapy around-the-clock	
Non-opioids	9,7
Weak opioids	23,3
Strong opioids	67,0
Use of rescue therapy	27,1
Pain intensity at the interview	
No Pain	30,7
Mild Pain	32,4
Moderate Pain	26,5
Severe Pain	10,3

Bandieri E et al., *Is pain in patients with haematological malignancies under-recognised?* The results from Italian ECAD-O survey. *Leuk Res.* 2010 Dec;34(12):e334-5

Behandlung von moderaten bis schweren Schmerzen

Starke Opioide sind die tragende Säule der analgetischen Therapie bei der Behandlung mittelschwerer bis schwerer tumor-assoziiertes Schmerzen, wie **Morphin, Methadon, Oxycodon, Hydromorphon, Fentanyl** etc

- **Orales Morphin:** systematischer Cochrane-Review von 2016 unterstützt die Anwendung von Morphin als wirksames Analgetikum bei Krebspatienten mit einer niedrigen Rate an unverträglichen AEs (6 %) [13]
- **Transdermales (t.d.) Fentanyl** und **t.d. Buprenorphin** reserviert für Patienten mit stabilem Opioidbedarf [14]
- **Fentanyl** und **Buprenorphin** – via **t.d.** oder **i.v.** Route: sicherste Opioide bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 4 oder 5 (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate < 30 mL/min) [15, 16]

[13] Wiffen PJ, Wee B, Moore RA. Oral morphine for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Apr 22;4(4):CD003868

[14] Gourlay GK. Treatment of cancer pain with transdermal fentanyl. Lancet Oncol. 2001 Mar;2(3):165-72

[15] Sande TA et al., The use of opioids in cancer patients with renal impairment-a systematic review. Support Care Cancer. 2017 Feb;25(2):661-675

[16] King S et al., A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: a European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project. Palliat Med. 2011 Jul;25(5):525-52

Administrationsroute und Titration

- Nicht-parenterale Route bevorzugt in geeigneten Fällen – orale Administration
- Behandlung mit parenteralen Opioiden bei Patienten mit starken Schmerzen und dringendem Bedarf an Schmerzlinderung – üblicherweise subkutan (s.c.) oder intravenös (i.v.) mit i.v. als der schnelleren Route ^[17]
- Bei der Umstellung von oralem auf parenterales Morphin sollte die Dosis durch 2 – 3 geteilt werden, um eine äquivalente analgetische Wirkung zu erzielen, aber eine weitere Dosisanpassung nach oben oder unten kann erforderlich sein ^[18]

[17] Radbruch L et al. , Systematic review of the role of alternative application routes for opioid treatment for moderate to severe cancer pain: an EPCRC opioid guidelines project. Palliat Med. 2011 Jul;25(5):578-96

[18] Kaiko RF. The therapeutic equivalence of i.m. and p.o. administration of morphine--1:3 or 1:6? J Palliat Care. 1988 May;4(1-2):64-6

Opioid Vergleichstabelle – Titrationsstufen oral/rectal



Wirkstoff		Tagesdosierung in mg				
oral / rectal	Morphin (z.B. Morapid)	30	60	90	..	900
	Tramadol (z.B. Tramal)	150	300	450		- / -
	Oxycodon (z.B. Oxygerolan)	20	40	60		- / -
	L -Methadon (z.B. Methasan)	7,5	individuelle Titration			
	Hydromorphon (z.B. Hydral)	4	8	12		120
	Buphrenorphin (z.B. Temgesic)	0,4	0,8	1,2		4

CAVEAT: Bei Opioid-Umstellung sollte zusätzlich zum Umstellungsverhältnis außerdem die zugrunde liegende klinische Situation, die Schmerzintensität, Nebenwirkungen, Komorbiditäten, Begleitmedikamente, Opioid-Pharmakologie etc in Betracht gezogen werden, um Faktoren auszuschließen, die die Wirksamkeit der Medikation einschränken könnten ^[19]

[19] Mercadante S, Bruera E. Opioid switching in cancer pain: From the beginning to nowadays. Crit Rev Oncol Hematol. 2016 Mar;99:241-8.

Opioid Vergleichstabelle – Titrationsstufen s.c./i.m./i.v./tts



Wirkstoff		Tagesdosierung in mg				
s.c. / i.m. / i.v.	Morphin - oral (z.B. Morapid)	30	60	90	..	900
	Morphin - s.c./i.m./i.v. (z.B. Vendal)	10	20	30		300
	Tramadol (z.B. Tramal)	100	200	300		- / -
	Oxycodon (z.B. Oxycodon)	7,5	15	22,5		- / -
	Hydromorphon (z.B. Hydal)	2	4	6		- / -
	Buprenorphin (z.B. Temgesic)	0,3	0,6	0,9		- / -
tts	Piritramid (z.B. Dipidolor)	15	30	45		- / -
	Buprenorphin (z.B. Transtec)		35	52,6		- / -
	Fentanyl (z.B. Durogesic)		25	50		375

Opioid Nebenwirkungen

- Viele Patienten entwickeln unerwünschte Nebenwirkungen der Opioid-Therapie wie z. B. Obstipation, Nausea, Emesis, Atemwegsbeschwerden, kognitive Störungen, Hyperalgesie ^[20]
- Das Management von Opioid-induzierten Nebenwirkungen ist ein wichtiger Aspekt der Schmerzbehandlung, allerdings gibt es nur wenige Studien in diesem Bereich
- Eine Opioid-Dosisreduktion kann die Inzidenz und/oder den Schweregrad von unerwünschten Nebenwirkungen reduzieren; um eine Dosisreduktion zu erreichen, können zusätzlich Co-Analgetika, Nervenblockaden oder Strahlentherapie notwendig sein ^[21]

[20] Benjamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, Glaser SE, Vallejo R. Opioid complications and side effects. Pain Physician. 2008 Mar;11(2 Suppl):S105-20

[21] Stone P, Minton O. European Palliative Care Research collaborative pain guidelines. Central side-effects management: what is the evidence to support best practice in the management of sedation, cognitive impairment and myoclonus? Palliat Med. 2011 Jul;25(5):431-41

Opioid Nebenwirkungen

- Aufgrund potenzieller Akkumulation toxischer Opioid-Metaboliten, kann ein Wechsel zu einem anderen Opioid-Agonisten und/oder einer anderen Administrationsroute die Effekte der AEs verbessern
- *Laxantien* routinemäßig für die Prophylaxe und Behandlung der Opioid-induzierten Obstipation verwendet
- *Naloxon* in Verbindung mit *Oxycodon* oder *Methylnaltrexon* zur Kontrolle der Obstipation möglich [22]
- *Metoclopramid* und antidopaminerge Medikamente bei der Behandlung von **Opioid-induzierter Nausea/Emesis** [23]

[22] Meissner W et al., A randomised controlled trial with prolonged-release oral oxycodone and naloxone to prevent and reverse opioid-induced constipation. Eur J Pain. 2009 Jan;13(1):56-64

[23] Walsh D et al. , A. 2016 Updated MASCC/ESMO consensus recommendations: Management of nausea and vomiting in advanced cancer. Support Care Cancer. 2017 Jan;25(1):333-340



Cannabinoide in der Hämatonkologie? Realität oder Wunschtraum?

Hanusch Krankenhaus

Prim. Univ. Prof. Dr. Felix Keil

3. Medizinische Abteilung





Cannabinoide



- Isoliert aus den Blättern der *Cannabis sativa*
- Am besten bekannt & untersucht aufgrund der Substanz **Tetrahydrocannabinol (THC)**
ABER → +85 weitere Cannabinoide können isoliert werden (483 Bestandteile insgesamt) – „Die Pflanze der tausend Moleküle“
- Der medizinische Gebrauch wurde erstmals 3.000 v. Chr. in China als anti-inflammatorisch, analgetisch & sedierend beschrieben
- *Shen Nung* beschrieb die Wirkung in der Behandlung von Rheuma und Magenproblemen 2.737 v. Chr.
- ...wurde aber auch für zeremonielle & entspannende Zwecke verwendet...



Phytocannabinoide

Blätter enthalten ca. 4% THC, wohingegen die Blüten auf bis zu 25% oder 30% kommen.
Jeder Teil der Pflanze enthält zumindest ein bisschen THC.

Hemp, Hash

- Pflanze wird gepresst → Harz enthält THC & viele andere neuromodulatorische Bestandteile



Marihuana

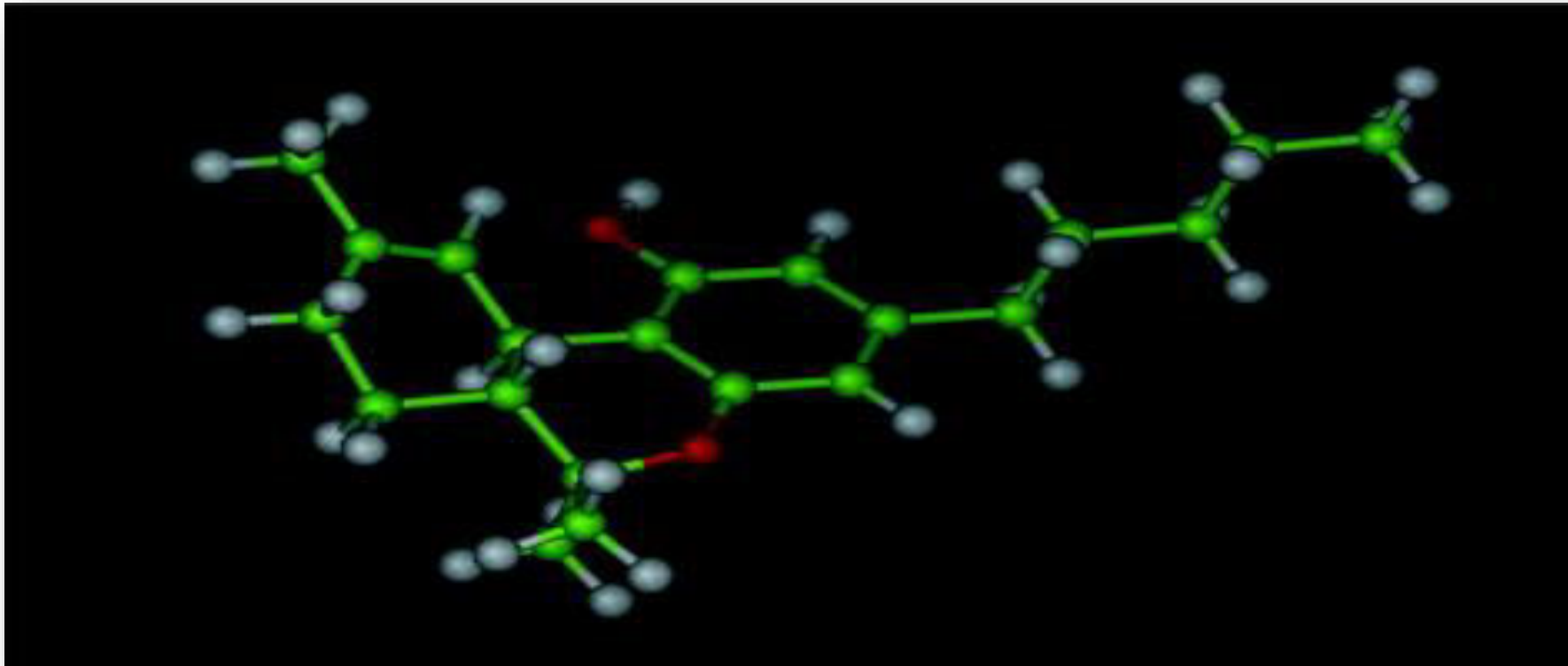
- Blüten & Blattspitzen werden geerntet → kann geraucht, zu Cookies verarbeitet werden etc.
- Enthält dieselben Carcinogene wie Tabak, jedoch höher konzentriert



Chemische Struktur von THC

Grün=Kohlenstoff. **Rot**=Sauerstoff. **Grau**=Wasserstoff

→ Durch Erhitzung schließt sich der Ring, was die Aktivierung des THC zur Folge hat.



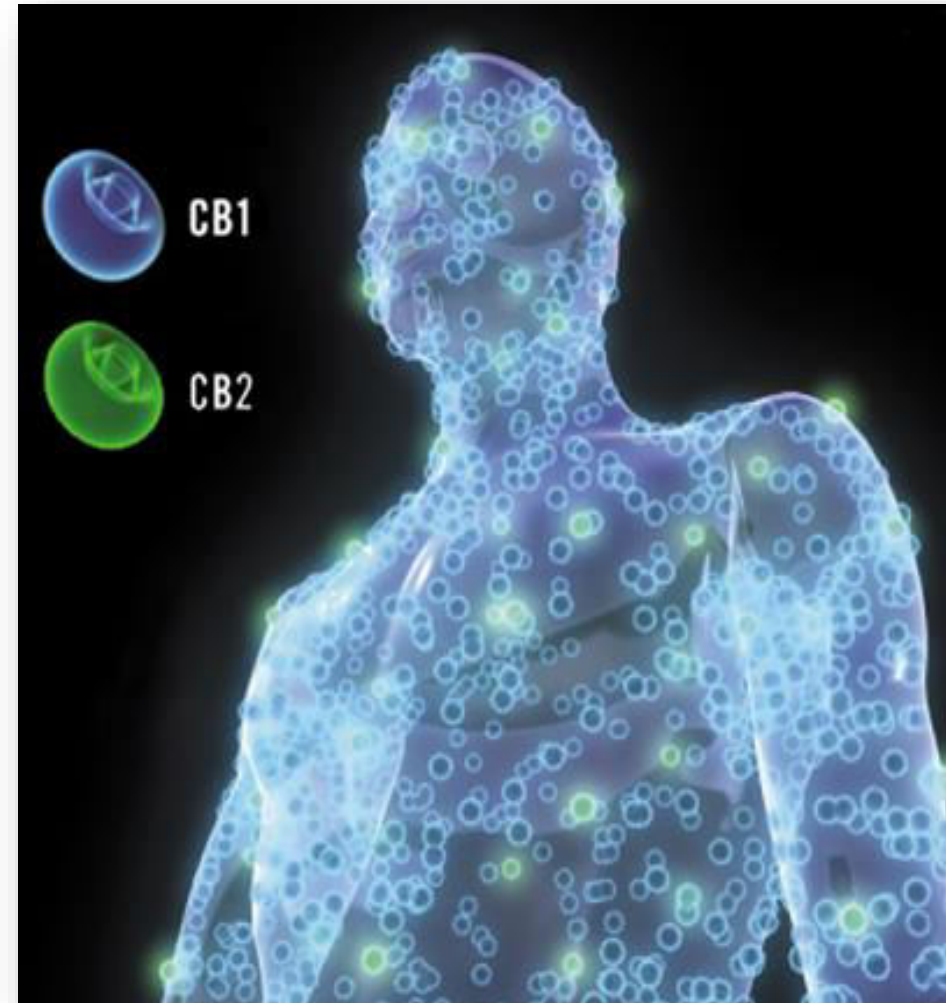
Cannabinoids and cancer: causation, remediation, and palliation

[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(04\)01711-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(04)01711-5)

Cannabinoid-Rezeptor CB1: G-Protein-Rezeptoren

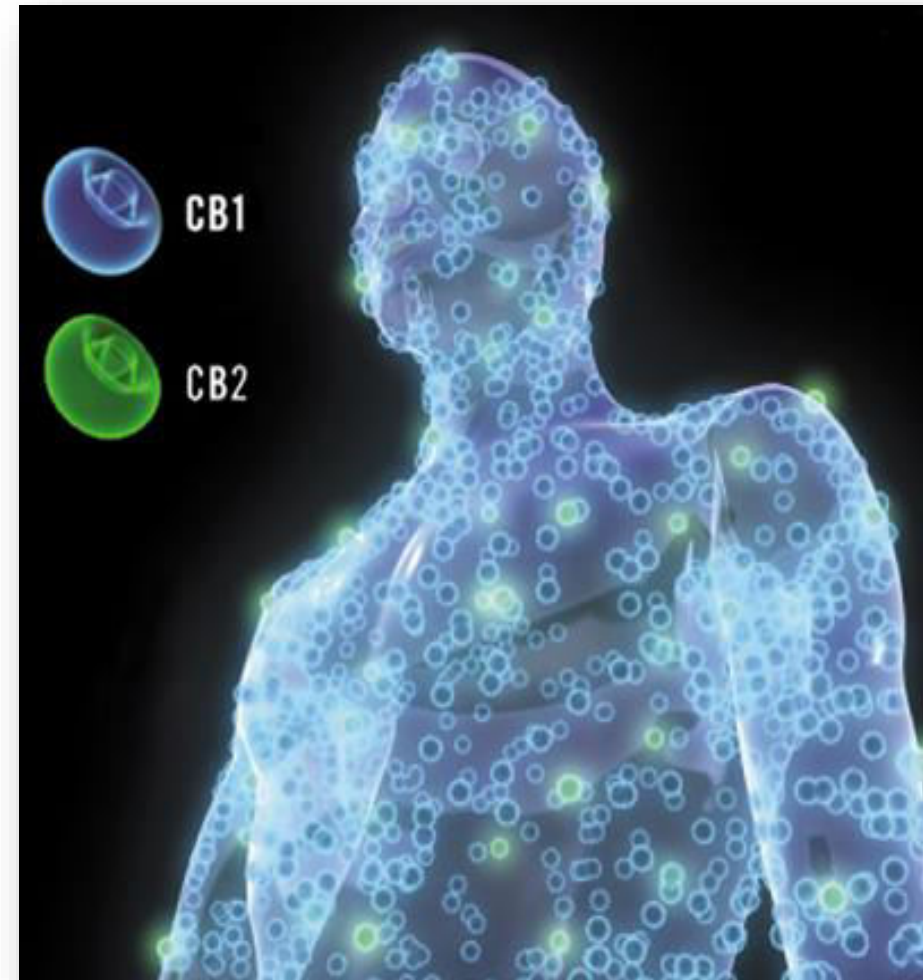
CB1-Rezeptors befinden sich hauptsächlich im ZNS

- Die Bindung von CB1 durch exogene oder endogene Cannabinoide kann die Freisetzung exzitatorischer neuronaler Transmitter herabsetzen
- Führt zu Hypothermie, Sedierung, hemmt Spasmen, Euphorie, antiemetischen Effekten und, womöglich, gesteigertem Appetit



Cannabinoid-Rezeptor CB2: G –Protein-Rezeptoren

- CB2-Rezeptoren befinden sich an allen Zellen des Immunsystems, z.B. NK, T-Zellen Makrophagen
- Die Bindung führt zu einem anti-inflammatorischen Effekt, der eine Reduktion der Cytokin-Freisetzung zur Folge hat & Immunsuppression induziert
- Erhöhung der T-Reg-Zellen etc.



Synthetische Cannabinoide

Produkt	Dronabinol	Nabilone	Cannabidiol
Zusammensetzung	synthetisches THC (dronabinol)	synthetisches THC analog (nabilone)	in Öl gelöstes Cannabidiol 2.5%
Einnahme	Oral – 2.5mg, 5mg, 10mg BID	Oral – 2.5mg, 5mg, 10mg BID	Oral 150 mg BID
CB Rezeptor	CB1, CB2	CB1, CB2	CB2
	Psychisches Hoch	Psychisches Hoch	Keine zentralen Effekte

Pharmakologische Parameter von THC

proteingebunden im Blut
wird in der Leber verstoffwechselt
nachweisbar im Urin für ca. 12 Tage/Rezirkulation von Stoffwechselprodukten

Cannabinoide	Inhaliert	Oral eingenommen
Max. Blutkonzentration (Min)	3-10	60-120
Bioverfügbarkeit	10-40	15
Zeit bis zur max. psychischen Aktivität	20	120-240
Max. Dauer(min)	dosisabhängig	240-360

Wirkung von Cannabinoiden

Antiemetisch

Analgetisch

Neuropathische Schmerzen

Tumorbedingte Schmerzen

Fibromyalgie

Spastizität

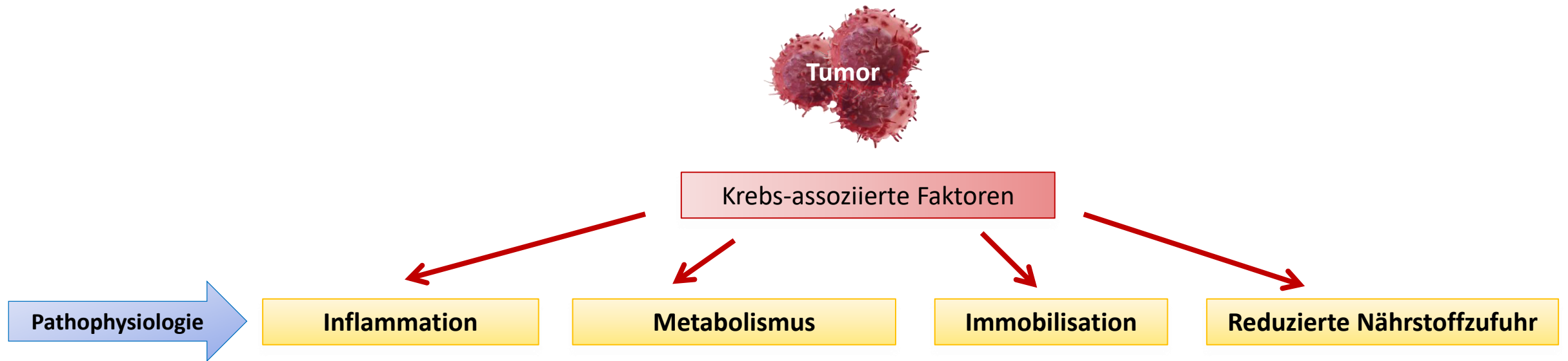
Anxiolytisch, schlafunterstützend

Antiinflammatorisch

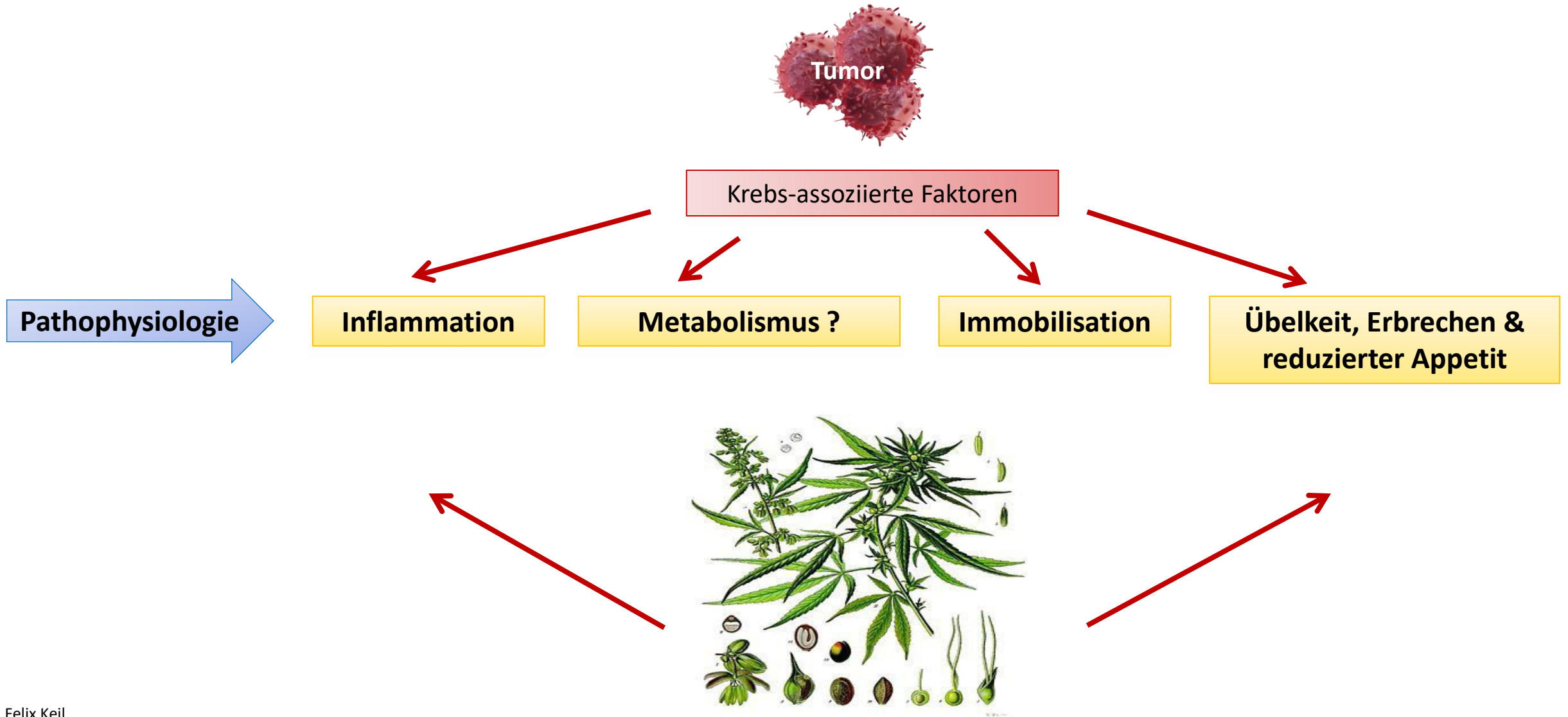
Appetit Stimulation

In vitro antineoplastisch

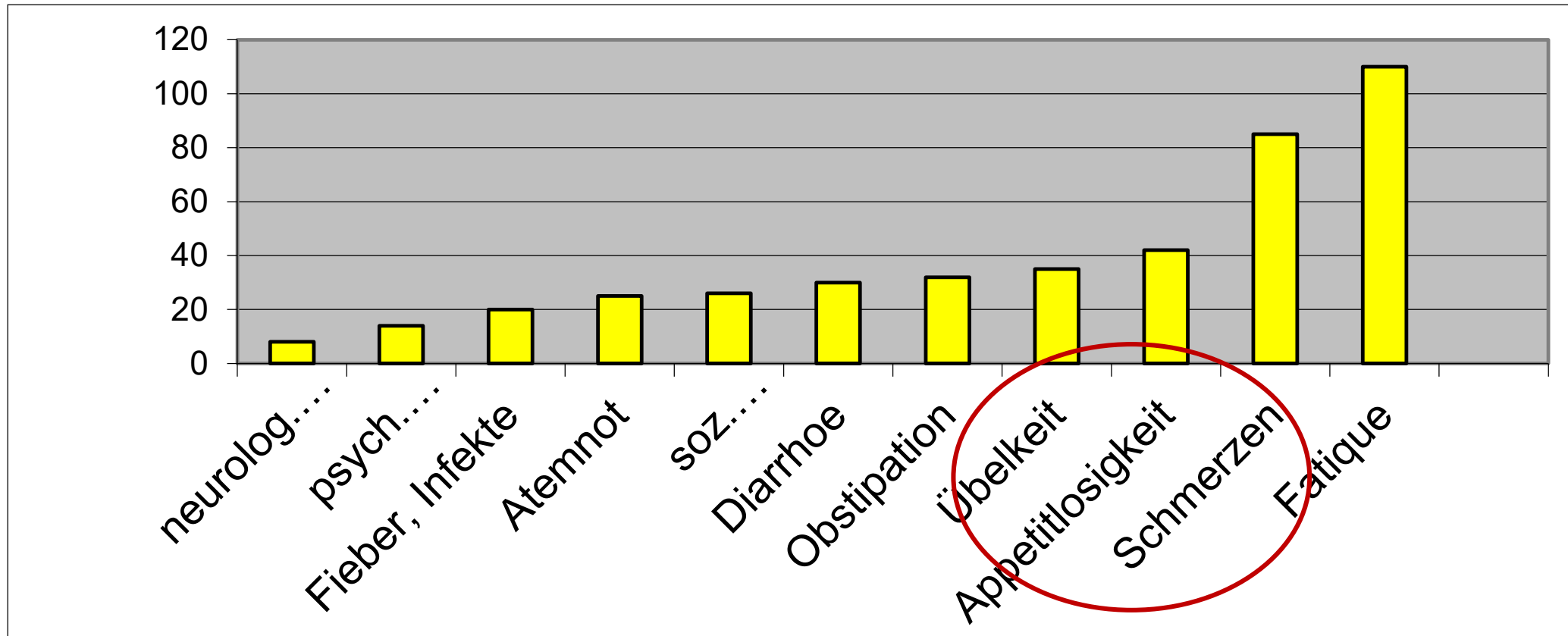
Krebs & Kachexie



Neoplasie & Kachexie: Behandlungsmöglichkeiten mit Cannabinoiden



Aufnahmegründe von N=309 konsekutiv aufgenommenen Patienten auf unserer Palliativstation



Patterns of Use of Medical Cannabis Among Israeli Cancer Patients: A Single Institution Experience

Barlitz Waissengrin, MD, Damien Urban, MD, Yasmin Leshem, MD, Meital Garty, BA, Ido Wolf, MD

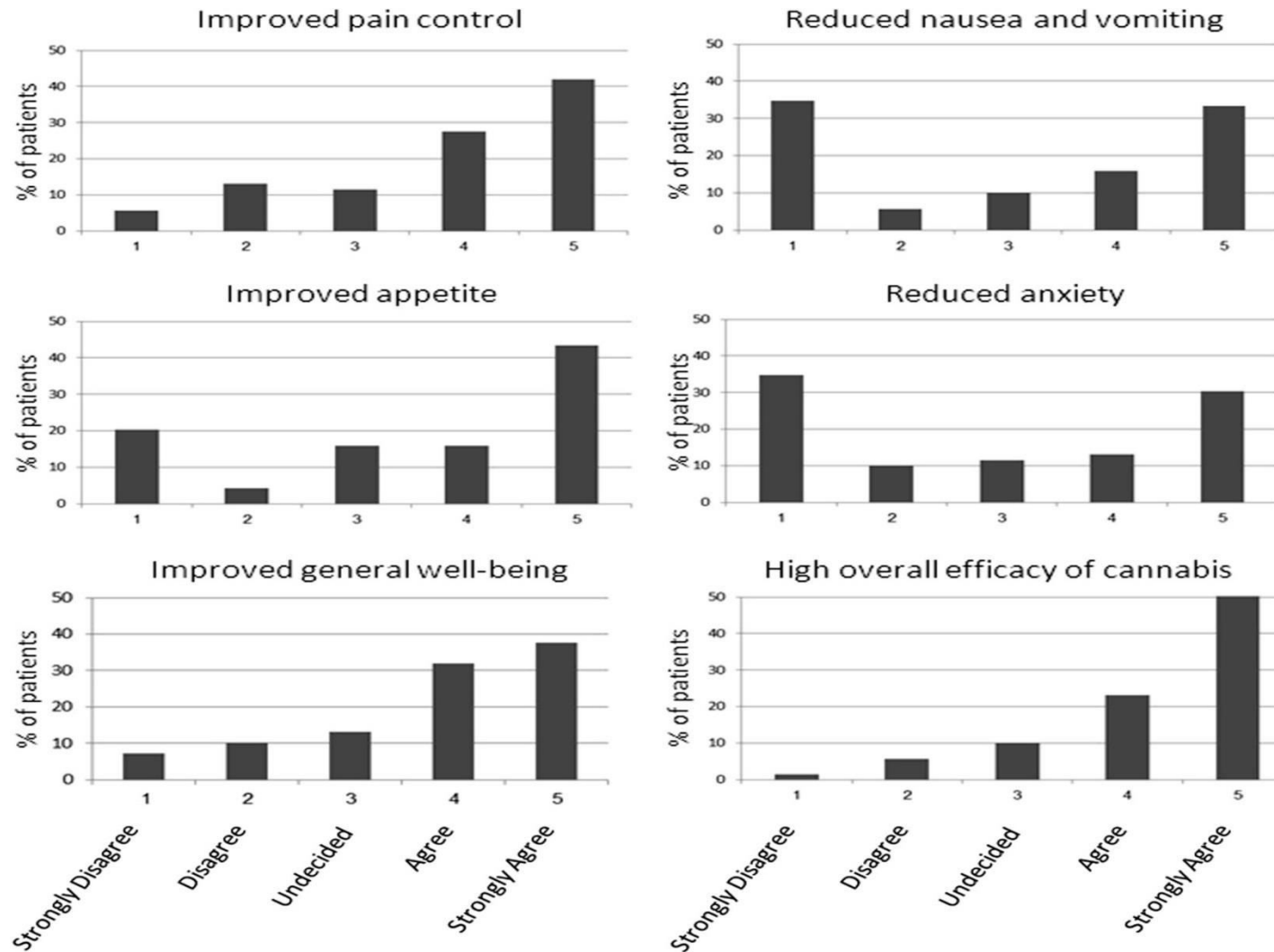
N=113 patients received a permit for cannabis and responded to detailed questionnaires including assessment of pain, general well-being, appetite, and nausea during cannabis treatment

Journal of Pain and Symptom Management Volume 49, Issue 2, Pages 223-230 (February 2015)

DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2014.05.018



Efficacy of cannabis use in patients, as perceived by patients who completed a detailed questionnaire (N=69)



VOLUME 24 · NUMBER 21 · JULY 20 2006

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

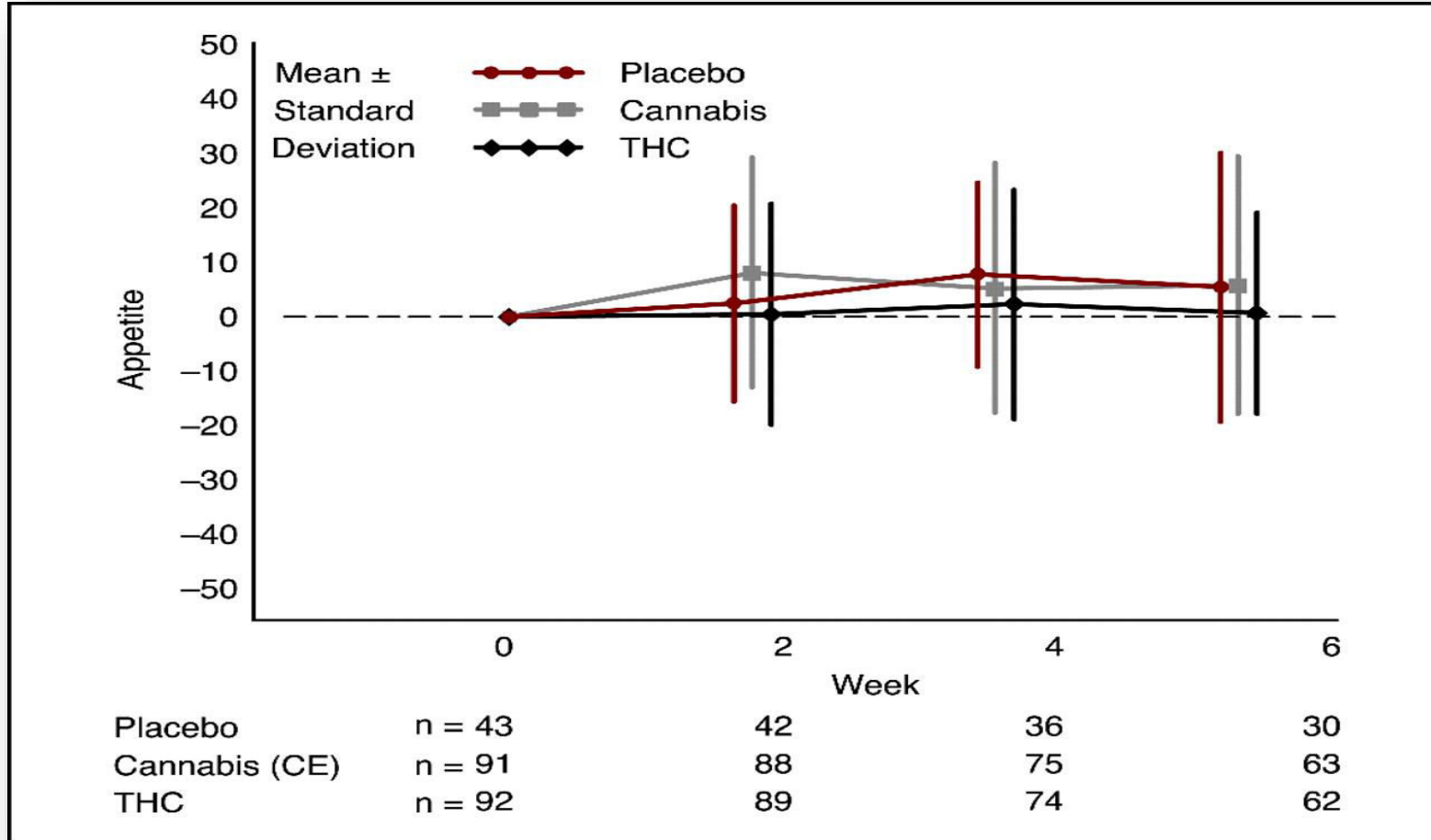
Comparison of Orally Administered Cannabis Extract and
Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Treating Patients With
Cancer-Related Anorexia-Cachexia Syndrome: A
Multicenter, Phase III, Randomized, Double-Blind,
Placebo-Controlled Clinical Trial From the Cannabis-In-
Cachexia-Study-Group

*Florian Strasser, Diana Luftner, Kurt Possinger, Gernot Ernst, Thomas Ruhstaller, Winfried Meissner,
You-Dschun Ko, Martin Schnelle, Marcus Reif, and Thomas Cerny*

- $N=243$ Cancer patients
- weight loss $> 5\%$ in 6 months, ECOG ≤ 2
- Randomisation 2:2:1
 - Cannabis extract (2,5mg THC + 1mg Cannabidiol) 2 b.i.d.
 - 2,5mg THC b.i.d.
 - Placebo b.i.d.
- $N=164$ Patients finished trial. Intent to treat – no difference in appetite



Changes in visual analog scale (VAS) scores from baseline for appetite in the intent-to-treat population. THC, delta-9-tetrahydrocannabinol. Appetite represents mean of daily appetite VAS scores for the 7 days of week 2 in each biweekly period of the 6-week study period.



Intent-to-treat analysis:
No difference in appetite

Caveats
Short treatment period
Low dose
Difference in advanced stage of cachexia,
27% in PI, 55% in THC

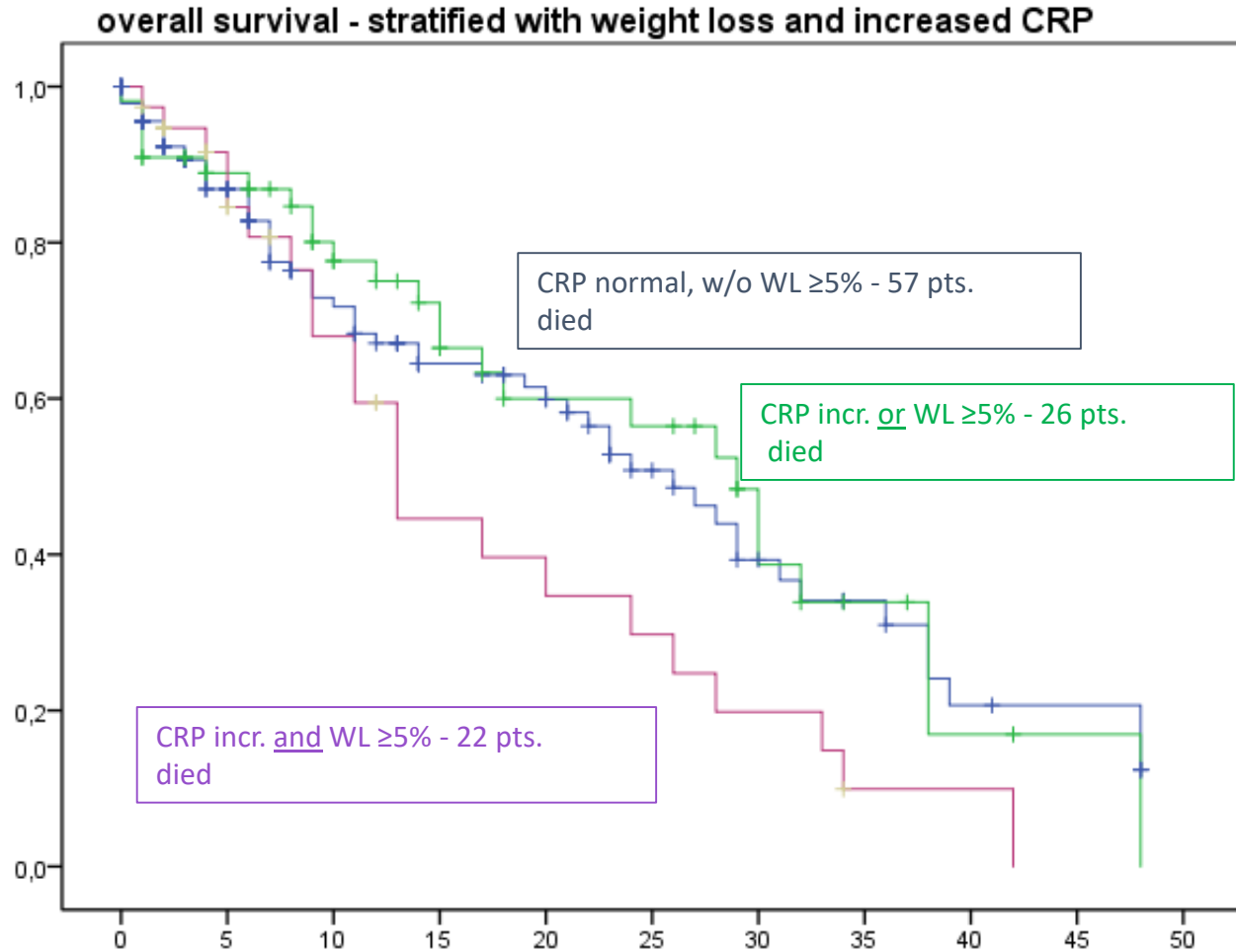
Gewichtsverlust & Kachexie bei Patienten mit diagnostizierter mCRC innerhalb des ersten Behandlungsjahres



34% der Patienten mit mCRC leiden im ersten Jahr nach ihrer Diagnose an Kachexie (N=77 of 232)

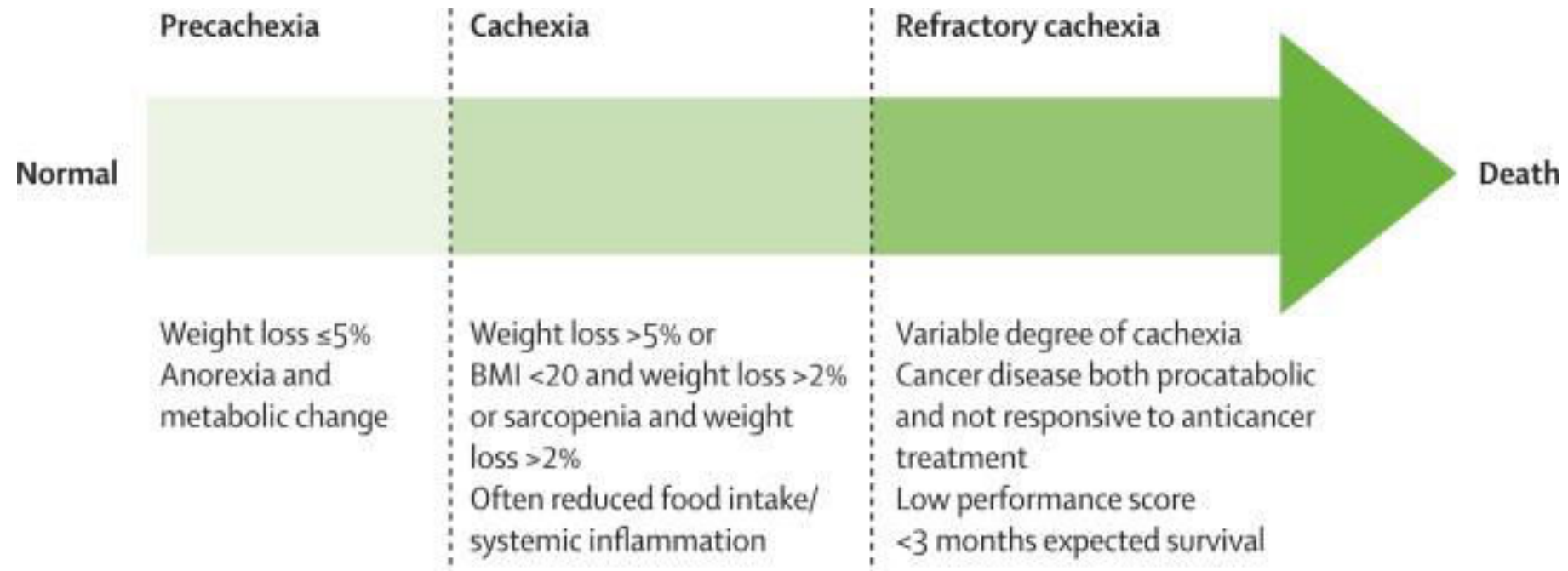


Overall survival - Stratified with weight loss & increased CRP



overall survival - stratified with weight loss and increased CRP		
	patients in total	patients died (in %)
CRP normal at start, w/o WL	139	57 (41.0)
CRP increased at start <u>or</u> WL $\geq 5\%$	55	26 (47.3)
CRP increased at start <u>and</u> WL $\geq 5\%$	38	22 (57.9)

Wann sollte Kachexie behandelt werden?

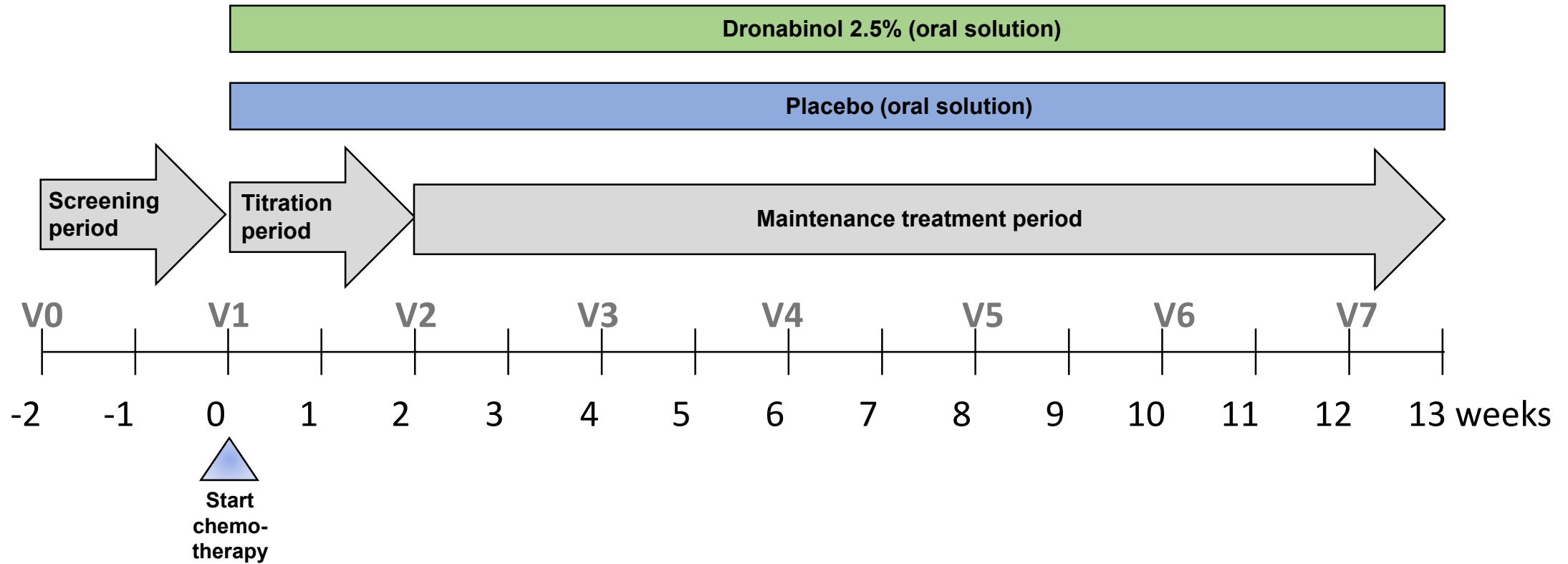


Dronabinol – DISCOvER Trial

Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to investigate the efficacy and safety of **Dronabinol** in the **Improvement of ChemOthErapy-induced** and tumor-**Related** symptoms in patients with metastatic or **local advanced pancreas** cancer during first-line chemotherapy (DISCOvER).

Univ.-Prof. Dr. Felix Keil

Studiendesign



Primary Endpoint EORTC QLQ-C30 Questionnaire

The **EORTC QLQ-C30** is a validated questionnaire which was developed in a multi-cultural setting and which has been shown to be reliable and responsive to change.

- EORTC QLQ-C30 version 3.0

- Consists of 30 items in total, structured as
 - 5 functional scales (physical, role, cognitive, emotional, social)
 - 3 symptom scales (fatigue, nausea and vomiting, pain)
 - 6 single items symptom scales (dyspnoe, insomnia, appetite loss, constipation, diarrhoea, financial)
 - global health status/quality of life

Cannabinoide = das schlafende Dornröschen in der Hämato-/Onkologie?

- Komplexer Wirkungsmechanismus und Steuerungsnetzwerk über mehrere Organsysteme
- **Zur Symptomkontrolle in der Tumortherapie**
 - Milde und breite Wirkung – Eignung vor allem auch in der Palliativmedizin
 - *Potential zur Einsparung von anderer Zusatzmedikation*
- Bei Inappetenz – Appetitanregend (widersprüchliche Resultate)
 - Cannabinoide besser niedrig und länger geben anstatt zu spät und hoch dosiert?
- In der allo SCT interessant – durch immunregulatorische Wirkung der CB-1 Bindung
- Cannabinoide als Additivmedikation (Antiemetika bzw. als Analgetika eine Option)
- Frühe Anwendung in der Tumorbegleitbehandlung? → Studien!!



.. Und wieder zurück zum Tumorschmerz

Spezialproblem Knochenschmerzen

- Patienten mit schmerzhaften Knochenmetastasen sollte zusätzlich zur Schmerztherapie eine Strahlentherapie (*External Beam Radiation Therapy, EBRT*) angeboten werden mit einer 8 Gy-Einzeldosis
- Eine stereotaktische Strahlentherapie (*Stereotactic Body Radiation Therapy, SBRT*) oder Hypofraktionierte Strahlentherapie (*Hypofractionated RT, HFRT*) von 2-4 Gy sollte für Patienten mit Oligometastasierung bei besserem Allgemeinzustand und einer längeren Lebenserwartung in Betracht gezogen werden ^[24]

[24] Lutz S et al., Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. Pract Radiat Oncol. 2017 Jan-Feb;7(1):4-12

Rückenmarkskompression

- Bei einer metastatisch bedingten Rückenmarkskompression (metastatic Spinal Cord Compression, mSCC) sind eine ***rasche Diagnostik und radiologische Abklärung mit MRI essentiell***, CAVEAT: Myelom
- Gabe von Dexamethason in einer täglichen Dosis von 8-16 mg
- Die Mehrheit der Patienten mit mSCC sollte alleinig eine RT erhalten, aber in ausgewählten Fällen sollte eine Operation in Betracht gezogen werden
- HFRT, einschließlich einer Einzeldosis von 8 Gy, kann als Standardtherapie gewertet werden, während protahierte RT-Schemata bei mSCC-Patienten mit einer prognostizierten längeren Lebenserwartung angewendet werden können [25]

[25] Loblaw DA et al., A 2011 updated systematic review and clinical practice guideline for the management of malignant extradural spinal cord compression. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Oct 1;84(2):312-7

Krebsbedingte Neuropathie

- Krebs- oder Therapie-induzierte neuropathische Schmerzen können mit Opioid-Kombinationstherapien und sorgfältig dosierten Adjuvantien behandelt werden, wenn Opioide allein keine ausreichende Schmerzlinderung bieten
- ***Gabapentin, Pregabalin*** (beide Antikonvulsiva), ***Duloxetine*** (selektiver Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer) und ***trizyklische Antidepressiva*** werden singulär für die Erstlinienbehandlung von Neuropathien empfohlen (Dosierung von ≤ 75 mg/Tag) ^[26]
- Eventuell Capsaicin-Pflaster eine Option

[26] Bennett MI et al., Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review. Pain. 2012 Feb;153(2):359-365



Prim. Univ.-Prof. Dr. Rudolf Likar, MSc

Klinikum Klagenfurt am Wörthersee

Update Tumorschmerz aus Sicht der Schmerzmedizin

Univ. Prof. Dr. Rudolf Likar, MSc

**Vorstand der Abteilung für Anästhesiologie,
allgemeine Intensivmedizin, Notfallmedizin,
interdisziplinäre Schmerztherapie und Palliativmedizin
Klinikum Klagenfurt am Wörthersee
LKH Wolfsberg**

**Lehrabteilung der Medizinischen Universität
Graz, Innsbruck, Wien**

Lehrstuhl für Palliativmedizin SFU



1. **WHO Stufenschema?
pathomechanismenorientierte Schmerztherapie**
2. **Durchbruchschmerz ROO's**
3. **Cannabinoide**
4. **Invasive Schmerztherapie**

ESMO EMO SCIENCE
EVIDENCE-BASED
BEST PRACTICE

ESMO > Guidelines > Supportive and Palliative Care

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES – MANAGEMENT OF CANCER PAIN

Supportive and Palliative Care

Management of Cancer Pain in Adult Patients: ESMO Clinical Practice Guidelines

Published in 2018 - Ann Oncol (2018) 29 (Suppl 4): iv166–iv191
Authors: M. Fallon, R. Giusti, F. Aielli, P. Hoskin, R. Rolke, M. Sharma & C. I. Ripamonti, on behalf of the ESMO Guidelines Committee

The 2018 ESMO Clinical Practice Guidelines on Cancer Pain are based on the most recent data available. New recommendations are given for the key pain assessment question, step 2 of the analgesic ladder and for ketamine and cannabinoid use. Updated guidelines for breakthrough cancer pain, bone and neuropathic pain are included.

Related items

- Read full article
- Download the PDF
- ESMO-MCBS Scorecards

Drugs & Diseases > Cancer Guides > Palliative Cancer Care Guidelines Q&A

What are the EAPC guidelines for palliative cancer pain management?

Updated: Jun 01, 2019 | Author: Winston W Tan, MD, FACP; more...

publiziert bei: **AWMF online**
Das Portal der wissenschaftlichen Medizin

Leitlinienprogramm
Onkologie

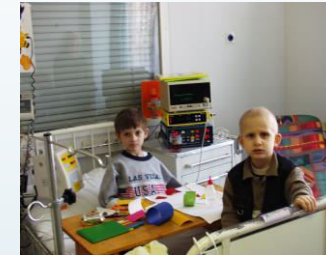
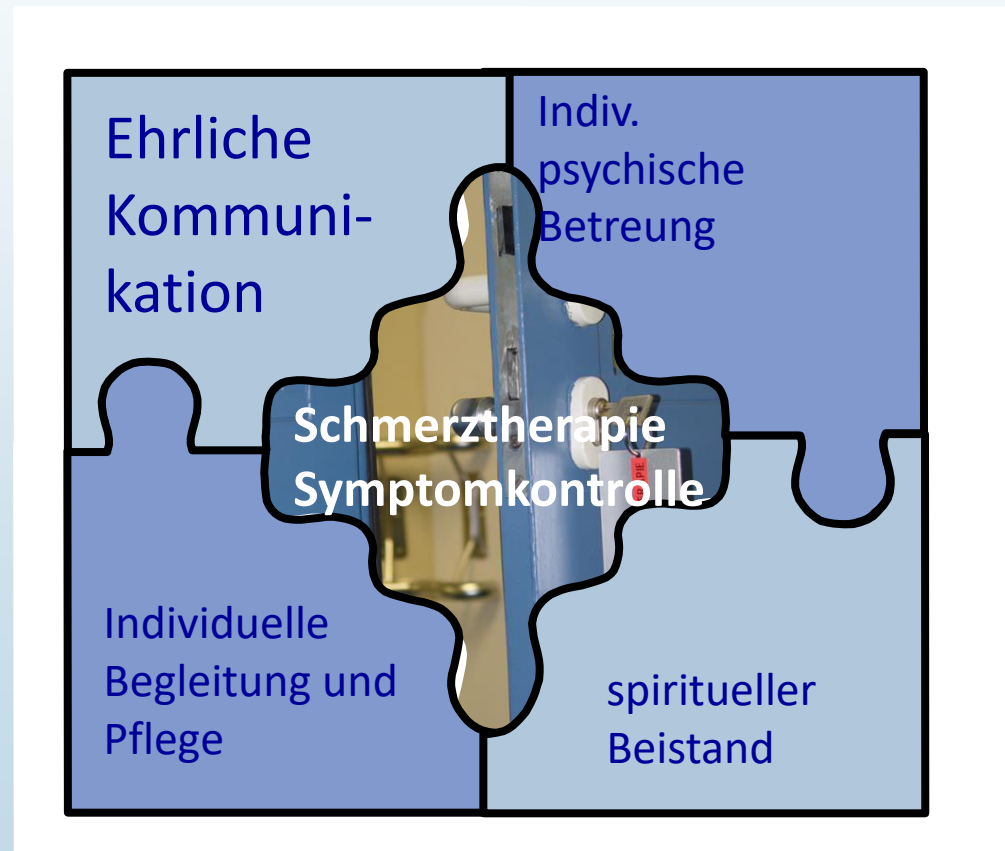
Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung

Kurzversion 2.3 - Februar 2021
AWMF-Registernummer: 128/001OL

Leitlinie (Kurzversion)

DKG Deutsche Krebsgesellschaft Deutsche Krebshilfe DEUTSCHE KREBSHILFE
HEILT FÜR DENNEN AWMF

Ganzheitliche Betreuung und Begleitung Patienten mit Tumorerkrankungen



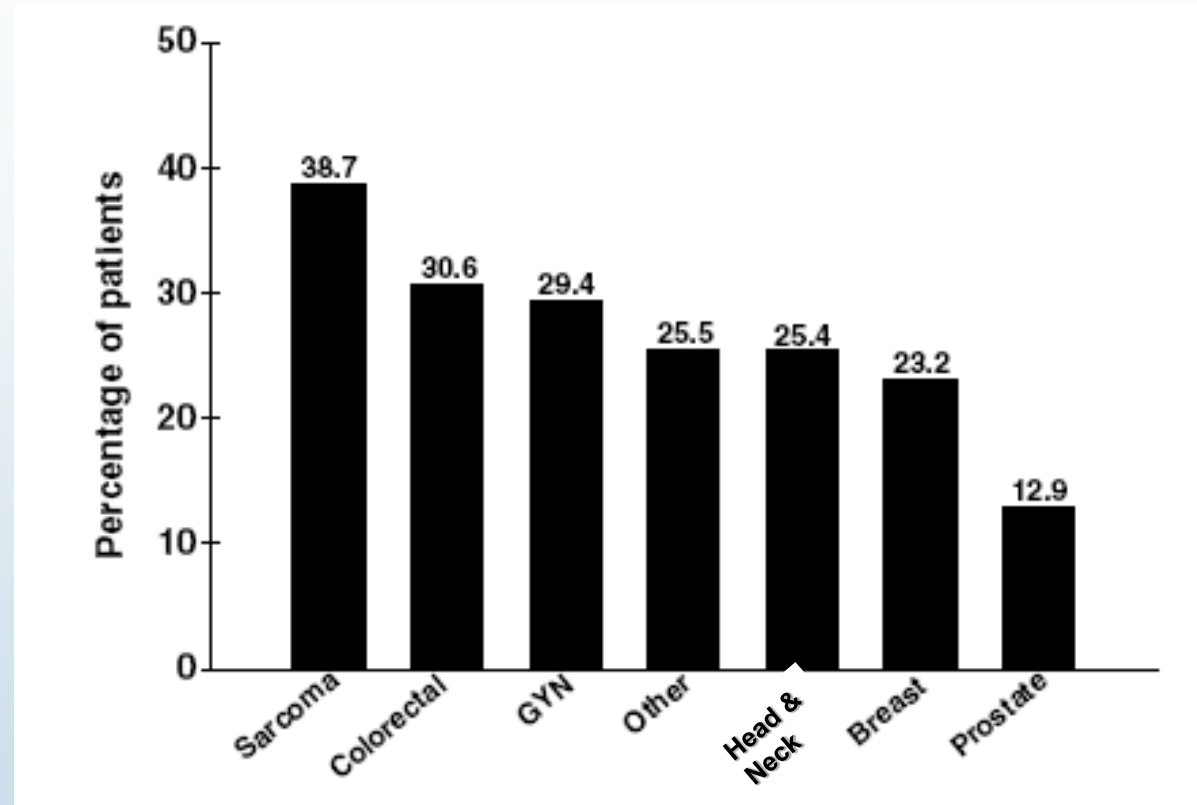
Voraussetzungen für eine professionelle Schmerztherapie am Lebensende



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, Rustøen 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

Schmerzhäufigkeit

Nahezu alle Tumorpatienten leiden im Verlauf ihrer Erkrankung an Schmerzen. Aus diesem Grund kommt der Schmerzbehandlung bei Tumorpatienten eine besondere Bedeutung zu.

Im Frühstadium leiden 35-45% der Patienten an Schmerzen. Ungefähr 64% der Patienten haben im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung Schmerzen. 59% der Patienten, die eine onkologische Therapie erhalten, berichten ebenfalls über Schmerzen, und ein Drittel der Patienten hat auch nach Abschluss der onkologischen Therapie noch Schmerzen.

Die verschiedenen Krebsarten mit unterschiedlichen Lokalisationen zeigen unterschiedliche Prävalenzen von Schmerzen.

Tumorlokalisierung	Anteil der Patienten mit Schmerzen
Knochen	85-100%
Mundhöhle	60-80%
Brust	35-65%
Lungen	45-85%
Magen	60-75%
Kolon, Rektum	50-95%
Prostata	40-75%
Lymphome	15-20%

Schmerzhäufigkeit bei verschiedenen Lokalisationen onkologischer Erkrankungen

van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol.* 2007;18(9):1437-1449. doi:10.1093/annonc/mdm056

van den Beuken-van Everdingen MH, Hochstenbach LM, Joosten EA, Tjan-Heijnen VC, Janssen DJ. Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain Symptom Manage.* 2016;51(6):1070-1090.e9. doi:10.1016/j.jpainsymman.2015.12.340

Ätiologische Einteilung von Tumorschmerzen

Tumorschmerzen werden nach verschiedenen Kriterien klassifiziert, zum Beispiel bezogen auf die Ätiologie der Schmerzen im Zusammenhang mit einer Tumorerkrankung:

<p>Tumor-bedingt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schmerz durch Tumor verursacht • z. B. Kompression / Infiltration von Organen / Weichteilen / Knochen / Nerven • Liegt vor bei 60-90% der Tumor-Patienten 	<p>Tumor-assoziiert</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schmerz indirekt tumorverbunden • z. B. Rückenschmerzen durch lange Bettruhe • Liegt vor bei 10-25% der Tumor-Patienten
<p>Therapie-bedingt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schmerz bedingt durch Tumor-Behandlung • z. B. Narbenschmerz nach Tumor-OP, Mukositis und Polyneuropathie nach Chemotherapie • Liegt vor bei 5-20% der Tumor-Patienten 	<p>Tumor-unabhängig</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schmerz durch zeitgleiche andere Erkrankungen • Liegt vor bei 3-10% der Tumor-Patienten

Dies hat zum Teil auch Auswirkungen auf die Auswahl der schmerztherapeutischen Methoden. Das wichtigste Klassifikationskriterium bleibt jedoch auch beim Tumorschmerz die zu Grunde liegende Pathophysiologie des Schmerzgeschehens.

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, Rustøen 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**

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

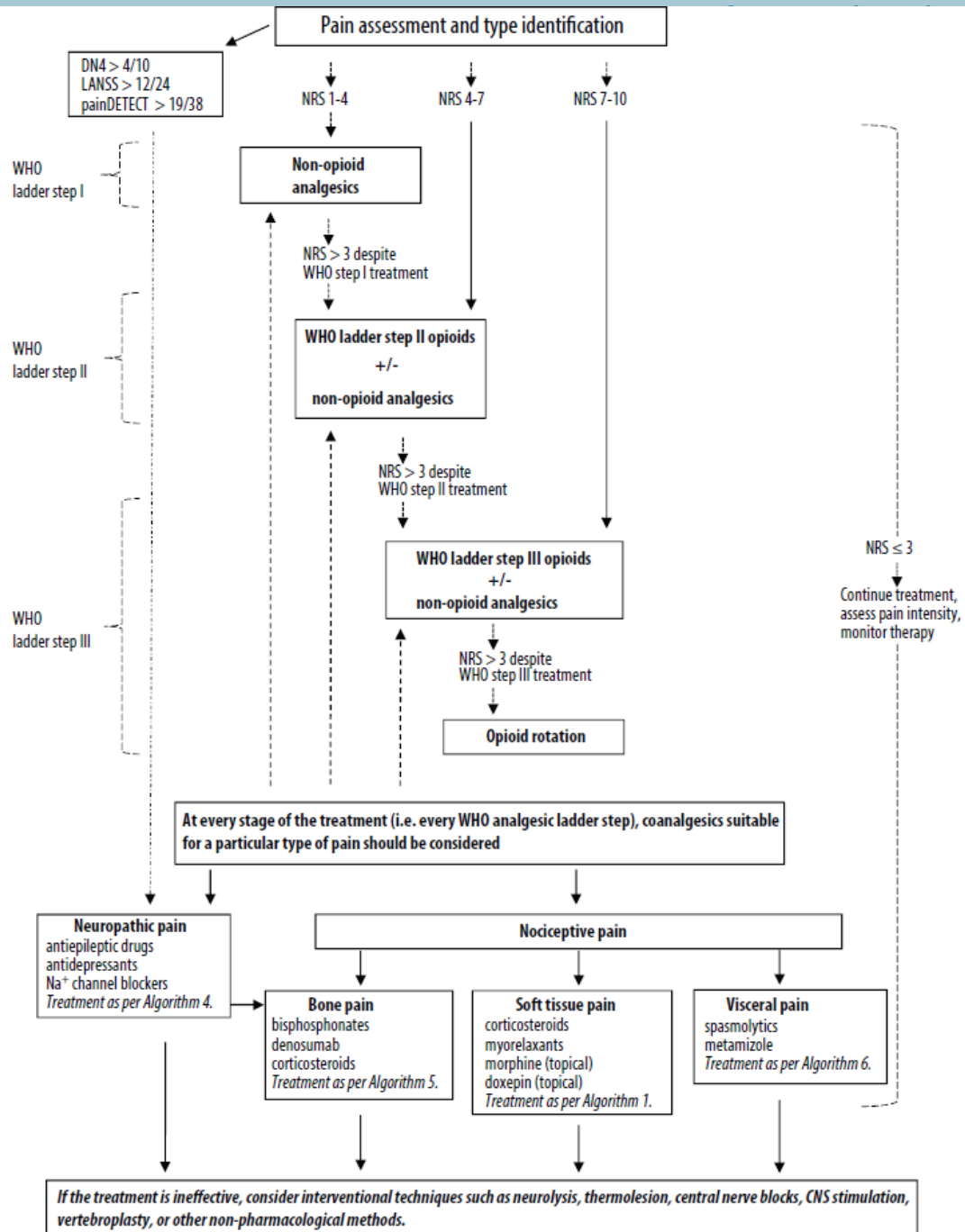
Möglichkeiten der symptomatischen Therapie

- **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. Coelium
 - 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



Algorithm 1. Pharmacotherapy of pain in cancer patients.

Wordliczek J. et al.;
Pharmacotherapy of pain in cancer patients – recommendations of the Polish Association for the Study of Pain, Polish Society of Palliative Medicine, Polish Society of Oncology, Polish Society of Family Medicine, Polish Society of Anaesthesiology and Intensive Therapy and Association of Polish Surgeons. Pol Przegl Chir, 2018;90(4), 55-84.

Current Status of WHO Three Step Analgesic Ladder

Introduced in 1986, the WHO step analgesic ladder for cancer pain control has been praised for its simplicity and clarity but also been criticized for its efficacy, omissions and for issues like inclusion of weak opioids and intervention therapies in step 2 and 4 respectively. **The lack of superiority of weaker opioids over the full doses of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in step 2 had been highlighted by Francis et al. in a systemic review in 2007 has questioned the justification for a need of oversteaying in step-2 for a patient with severe pain and feared inadequate pain relief. Such patients may directly require step 3 management thus bypassing step 2. Fear amongst caregivers to prescribe morphine is another reason for oversteaying of patients in Step 2**

D. Thapa, V. Rastogi, V. Ahuja; Cancer pain management-current status; Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology; 2011 Apr-Jun, 27(2): 162-168

Francis OJ, Minerva PC, Opioid use the Philippines – 20 years after the introduction of WHO Analgesic Ladder; Eur J Pain 2007; 1:19-22

WHO Stufenschema ...

ein veraltetes und zu einfaches Therapieprinzip

Die Grenzen des WHO-Stufenschemas:

Das WHO-Stufenschema ...

ist 1986 konzipiert worden!

berücksichtigt keine neuen physiologisch
wissenschaftlichen Erkenntnisse!

berücksichtigt keine neuen pharmakologischen
Erkenntnisse!

berücksichtigt pathophysiologische
Mechanismen nicht in ausreichendem Maße



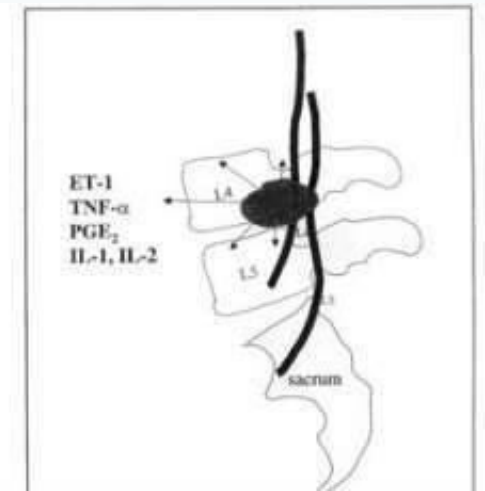
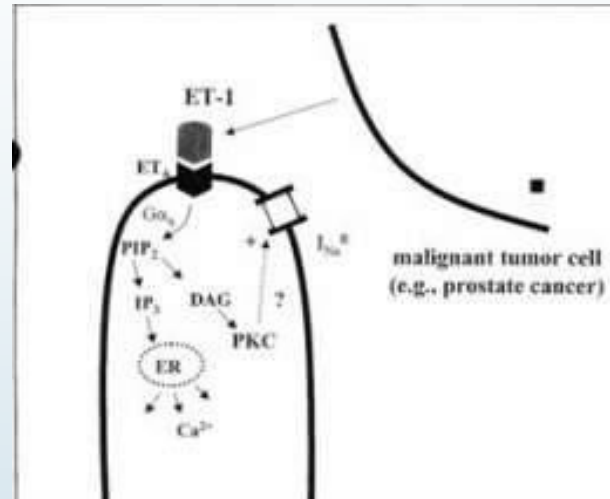
Medikamentöse Schmerztherapie wichtige Analgetika und Koanalgetika

- **Ibuprofen**
- **Celecoxib**
- **Parecoxib**
- **Nimesulid**
- **Metamizol**
- **Paracetamol**
- **Dihydrocodein**
- **Tramadol**
- **Morphin**
- **Oxycodon**
- **Hydromorphon**
- **Buprenorphin**
- **Fentanyl**
- **Amitriptylin**
- **Carbamazepin**
- **Gabapentin**
- **Pregabalin**
- **Topiramate**
- **Bisphosphonate**
- **Ziconitide**
- **Cortison**
- **Tolperison**
- **Tetrazepam**
- **Flupirtin**
- **Lidocain Pflaster**
- **Capsaicin Pflaster**

Einteilung der Tumorschmerzen nach Pathophysiologie

Schmerzcharakter / Symptome	Diagnosen - Tumorbereich	Mechanismen		Medikamentöse Schmerztherapie	
Muskel- und Skelettsystem betroffen / belastungsabhängig / lokal / druckschmerzhaft / keine Entzündungszeichen	Infiltratives Tumorstadium	nozizeptiv	Nozizeptoraktivierung / reduzierte endogene Schmerzhemmung	Nicht-Opioide (Metamizol, Paracetamol, NSAR) Muskelrelaxantien	MOR-NRI / Opioide
Muskel- und Skelettsystem betroffen / belastungsabhängig / Entzündungszeichen / lokal / drückend-stechend-bohrend	Knochenmetastasen	nozizeptiv / entzündlich neuropathisch	Nozizeptoraktivierung u. -sensibilisierung / zentrale Sensibilisierung	NSAR / Glukokortikoide / MOR-NRI / Opioide	
nervale Struktur betreffend / brennend / einschießend / neurologische Begleitsymptome	Post-Zoster-Neuralgie / Chemotherapie-induzierte Neuropathie / Nerveninfiltration	neuropathisch	Bildung neuer Kanäle und Rezeptoren / ektopische Reizbildung (Spontanaktivität)	Antikonvulsiva (Na- und Ca-Kanalblocker) / Antidepressiva (hier v.a. TZA)	
			zentrale Sensibilisierung	noradrenerge u. serotonerge Wiederaufnahmehemmung (Antidepressiva) / MOR-NRI / Opioide	
			reduzierte endogene Schmerzhemmung		
multilokulär / keine pathologischen Labor- / radiologischen Befunde / schmerzüberempfindlich / vegetative und/oder psychische Symptome	Somatoforme Schmerzstörung	Dysfunktional noziplastisch	reduzierte endogene Schmerzhemmung und veränderte Schmerzverarbeitung	noradrenerge u. serotonerge Wiederaufnahmehemmung (Antidepressiva)	

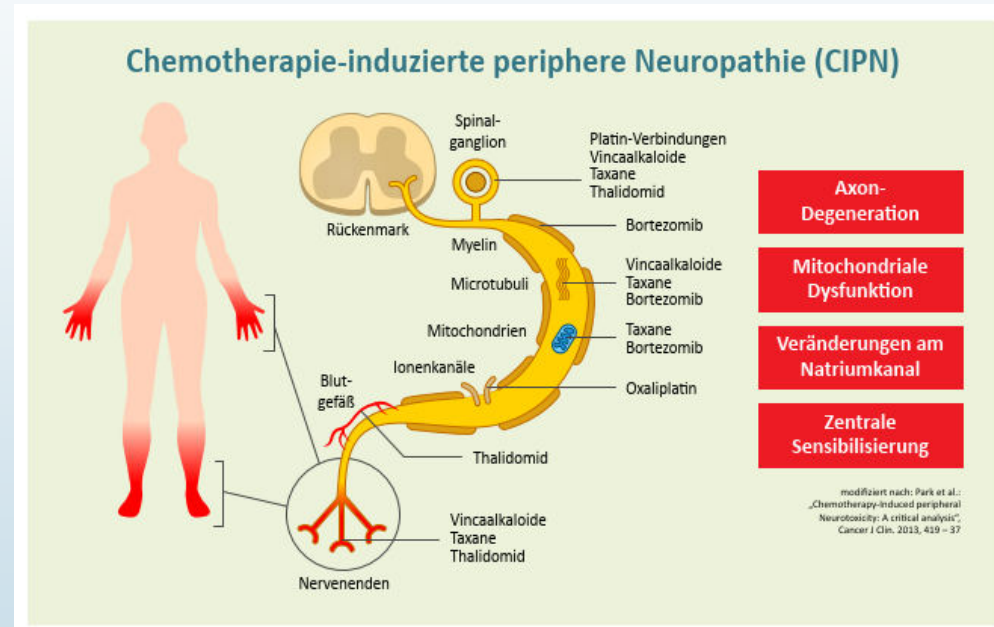
Schmerzentstehung bei Knochenmetastasen - tierexperimentelle Studien



Endothelin wird im Bereich von Metastasen freigesetzt und bindet an Endothelin-Rezeptoren (ET1) auf dem Nozizeptor

- Entstehung von Nozizeptorschmerz
 - Intrazelluläre Ca-Erhöhung
 - Freisetzung von TNF alpha
 - Bildung von spontanaktiven Na-Kanälen
 - Entstehung von Nervenschmerzen
- Metastasen-schmerz ist ein „mixed pain“**

Neuropathische Beschwerden können aber auch im Zusammenhang mit einer Chemotherapie auftreten. Die chemotherapie-induzierte Neuropathie ist häufig reversibel, es ist jedoch mit einer langen Regenerationsphase zu rechnen.

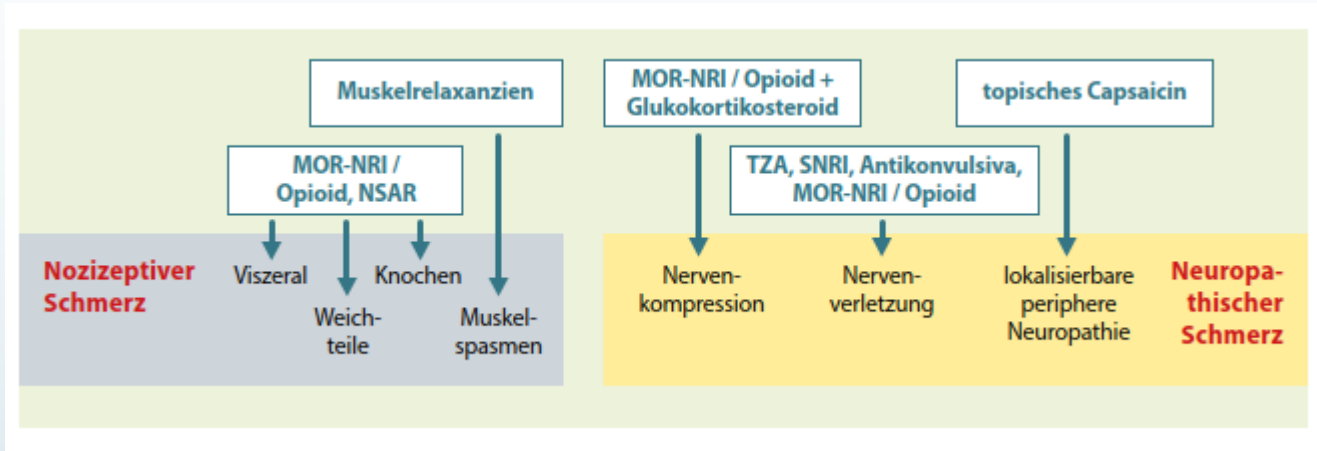


Die neuropathischen Schmerzen werden meist in das Versorgungsgebiet der betroffenen Nerven projiziert und als brennend, stechend und elektrisierend beschrieben. Sie können dauernd oder intermittierend auftreten und mit Sensibilitätsstörungen und erhöhter Schmerzempfindlichkeit (Hyperalgesie, Allodynie) einhergehen. Querverweis Neuropathische Schmerzen

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 ⁺ Kanalblocker	- TENS - Interventionelle Verfahren (Neurolytika, Opioide intrathekal oder Lokalanästhetika)

Therapieauswahl nach Pathogenese: Mechanismen-orientierter Ansatz



Das mechanismen-orientierte Vorgehen ist das Herzstück der modernen Schmerztherapie. Dieses hat seine Bedeutung ebenso beim Tumorschmerz.

Querverweis Kap. „Mechanismen-orientierte Schmerztherapie“

Schmerz-klassifikation	Beispiel	Analgetika	Koanalgetika	Andere Verfahren
Somatischer Nozizeptor-schmerz	Bindegewebs-infiltration	<ul style="list-style-type: none"> • NSAR • Opiode 	<ul style="list-style-type: none"> • Kortikosteroide 	<ul style="list-style-type: none"> • Strahlentherapie
	Knochen-metastasen	<ul style="list-style-type: none"> • NSAR • Metamizol • Opiode 	<ul style="list-style-type: none"> • Kortikosteroide • Bisphosphonate 	<ul style="list-style-type: none"> • Strahlentherapie • Radionuklid-Therapie
	Hirndruck-steigerung	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht-Opioid-Analgetika • Opiode* 	<ul style="list-style-type: none"> • Kortikosteroide • Diuretika 	<ul style="list-style-type: none"> • Neurochirurgische Verfahren

9.3. Anwendung verschiedener Opioid-Klassen

9.3.1. WHO-Stufe-II-Opioide

9.4.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Patienten mit leichten bis mittleren Tumorschmerzen, oder Patienten, deren Schmerzen nicht adäquat durch orale ¹ , regelmäßige Verabreichung von Nicht-Opioid-Analgetika kontrolliert werden können, <i>sollten</i> zusätzlich orale ¹ Stufe-II-Opioide oder alternativ niedrig dosierte Stufe-III-Opioide verabreicht werden.
Level of Evidence 1-	Leitlinienadaptation: EAPC/Caraceni et al. 2012 [494] (Tassinari et al. 2011a [562]); Leppert et al. 2010 [563]

Erweiterte S3 Leitlinie Palliativmedizin 2019

Tabelle 12: WHO-Stufe-II-Opioide (schwache Opioide) für mittlere Tumorschmerzen bei opioidnaiven Patienten

WHO-Stufe-II-Opioide	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
Oxycodon	Nur in niedrigen Dosierungen (z. B. ≤ 20 mg pro Tag) als Stufe-II-Opioid zu bewerten – Anwendung allein oder in Kombination mit Paracetamol oder Metamizol
Morphin	Nur in niedrigen Dosierungen (z. B. ≤ 30 mg pro Tag) als Stufe-II-Opioid zu bewerten
Hydromorphon	Nur in niedrigen Dosierungen (z. B. ≤ 4 mg pro Tag) als Stufe-II-Opioid zu bewerten

9.3.2. WHO-Stufe-III-Opioide der ersten Wahl

9.5.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2019
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit mittleren bis starken Tumorschmerzen <i>sollen</i> Stufe-III-Opioide verwendet werden.	
Level of Evidence 1-	Aktualisierung 2019: Wiffen et al. 2017 [571]	

9.6.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Als Stufe-III-Opioide der ersten Wahl <i>können</i> Morphin, Oxycodon und Hydromorphon verwendet werden.
Level of Evidence 1-	Leitlinienadaptation: EAPC/Caraceni et al. 2012 [494] (Caraceni et al. 2011 [572], King et al. 2011a [573], Pigni et al. 2011 [96]); Mercadante et al. 2010 [574] Aktualisierung 2019: Corli et al. 2016 ([575])

9.4. Opioid-Titration

9.9.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad O	Bei Patienten mit Tumorschmerzen <i>können</i> schnell und langsam freisetzende orale ¹ Morphin-, Oxycodon- und Hydromorphon-Präparate zur Dosistitration verwendet werden.
Level of Evidence 1-	Leitlinienadaptation: EAPC/Caraceni et al. 2012 [494] (Klepstadt et al. 2011 [589])
9.10.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit Tumorschmerzen <i>sollten</i> die Titrationszeitpläne für schnell und langsam freisetzende Darreichungsformen durch die orale ¹ Verabreichung von schnell freisetzenden Opioiden als Bedarfsmedikation ergänzt werden.
Level of Evidence 1-	Leitlinienadaptation: EAPC/Caraceni et al. 2012 [494] (Klepstadt et al. 2011 [589])

9.5. Applikationsformen

9.5.1. Die Rolle transdermaler Opioide

9.11.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Für einige Patienten mit Tumorschmerzen <i>können</i> transdermales Fentanyl oder transdermales Buprenorphin als Alternative zu oralen ¹ Opioiden das bevorzugte Stufe-III-Opioid sein.
Level of Evidence 1-	Leitlinienadaptation: EAPC/Caraceni et al. 2012 [494] (Tassinari et al. 2011b [595]) Aktualisierung 2019: Corli et al. 2016 [575]

9.12.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bei Patienten mit Tumorschmerzen und Schluckstörungen <i>können</i> transdermale Opioide als ein wirksames, nicht-invasives Mittel zur Opioid-Verabreichung eingesetzt werden.
Level of Evidence 1-	Leitlinienadaptation: EAPC/Caraceni et al. 2012 [494] (Tassinari et al. 2011b [595])

9.7.2. Behandlung opioidbedingter Obstipation

Siehe dazu auch Abschnitt [Opioidbedingte Obstipation](#) im Kapitel Obstipation

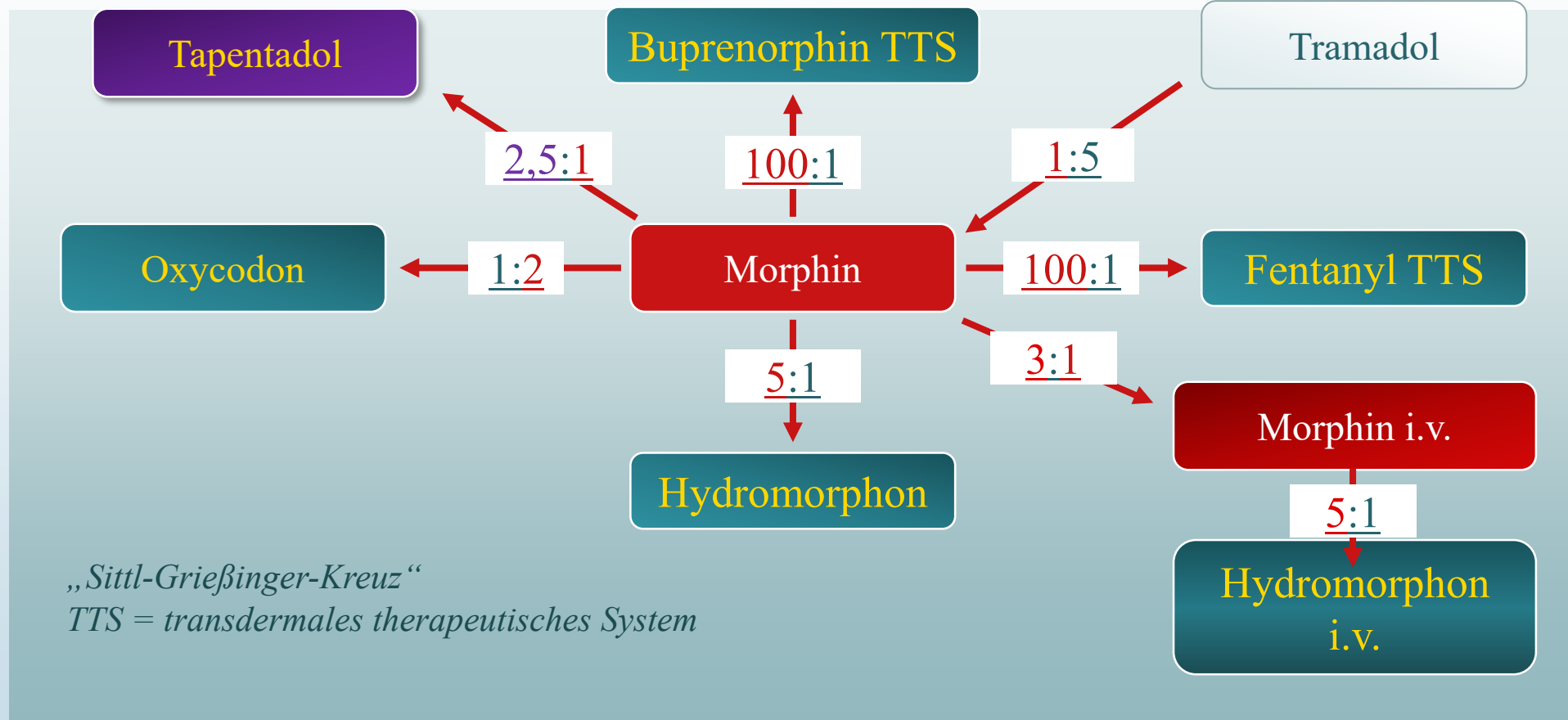
9.25.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Laxantien zur Behandlung oder Vorbeugung von opioidbedingter Obstipation <i>sollen</i> routinemäßig verordnet werden.
Level of Evidence 1+	Leitlinienadaptation: EAPC/Caraceni et al. 2012 [494] (Candy et al. 2011 [629]) Aktualisierung 2019: Candy et al. 2015 [630]

9.26.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 1+	Es gibt keine Evidenz, nach der ein Laxans gegenüber anderen zu bevorzugen ist.
	Leitlinienadaptation: EAPC/Caraceni et al. 2012 [494] (Candy et al. 2011 [629]) Aktualisierung 2019: Candy et al. 2015 [630]

9.27.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bei opioidbedingter, therapieresistenter Obstipation <i>kann</i> eine Kombination aus Laxantien mit unterschiedlichem Wirkmechanismus eingesetzt werden.
Level of Evidence 1+	Leitlinienadaptation: EAPC/Caraceni et al. 2012 [494] (Candy et al. 2011 [629]) Aktualisierung 2019: Candy et al. 2015 [630]

9.28.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2019
Empfehlungsgrad A	Bei einer opioidbedingten Obstipation <i>soll</i> die Gabe von peripher wirksamen Opioidantagonisten (PAMORA), wie z. B. Methylnaltrexon, Naldemedin, Naloxegol, oder die Kombination von Oxycodon mit dem Opioidantagonisten Naloxon* in Betracht gezogen werden, wenn herkömmliche Laxantien nicht ausreichend wirken. * Off-Label-Use	
Level of Evidence 1+	Leitlinienadaptation: EAPC/Caraceni et al. 2012 [494] (Candy et al. 2011 [629]) Aktualisierung 2019: Candy et al. 2018 [631], Esmadi et al. 2019 [632], Hanson et al. 2019 [633], Luthra et al. 2018 [634], Mehta et al. 2016 [635], Nee et al. 2018 [636], Nishie et al. 2019 [637], Siemens et al. 2016 [638], Sridharan et al. 2018 [639]	

Umrechnung zentral wirksamer Substanzen (oral,transdermal)



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

Opioide bei Niereninsuffizienz

- **Kumulation aktiver Metabolite von Morphin (Morphin-6-Glucuronid) und Tramadol⁽¹⁾**
- **Verlängerte HWZ von Oxycodon, Tramadol⁽¹⁾**
- **Fentanyl-Akkumulation bei kontinuierlicher Gabe⁽²⁾**
- **Halbwertszeit von Buprenorphin unverändert⁽¹⁾**



Buprenorphin, Hydromorphon keine Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion!

Nach (1) Tegeder, I. et al: Der Schmerz, 1999.13:183-195(2) Höhne et al: Der Anaesthesist, 2004.3:291-303

1. **WHO Stufenschema
pathomechanismenorientierte Schmerztherapie**
2. **Durchbruchschmerz ROO's**
3. **Cannabinoide**
5. **Invasive Schmerztherapie**

Time with cancer pain
(weeks)

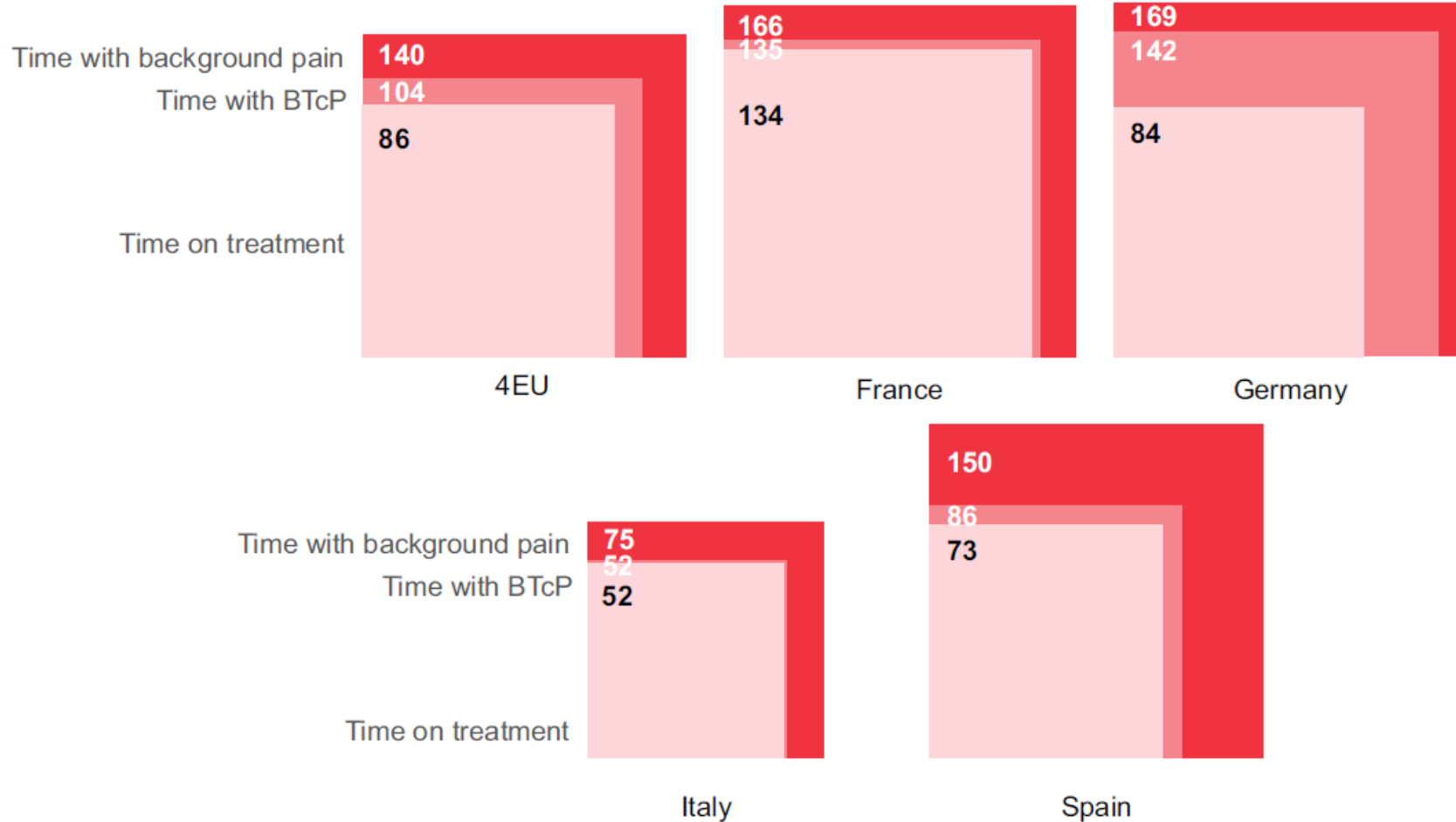


Figure 1 Time with cancer pain (weeks) and length of time on breakthrough cancer pain (BTcP) therapy (weeks). Patients were asked for how long they had been suffering with BTcP and for how long they had been receiving treatment for it. The figure reveals that in two countries, there was a significant lag time between diagnosis and treatment.

Current treatment for BTcP – Total in-/out- patients

% based on total number of BTcP patients – weighted data

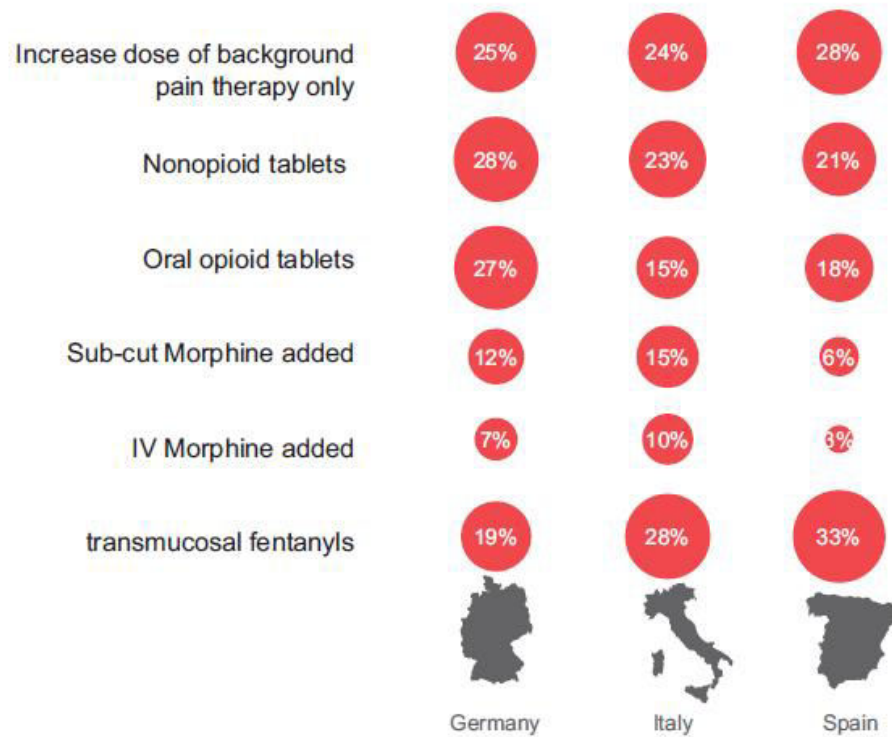


Figure 2 Current treatments for breakthrough cancer pain (BTcP) (% based on total BTcP patients –weighted data). The figure reveals the answer to the question of what percentage of their (all physicians) patients with BTcP were being treated with each of the six treatments listed with 'increased dose of background therapy only' being overall the most popular.

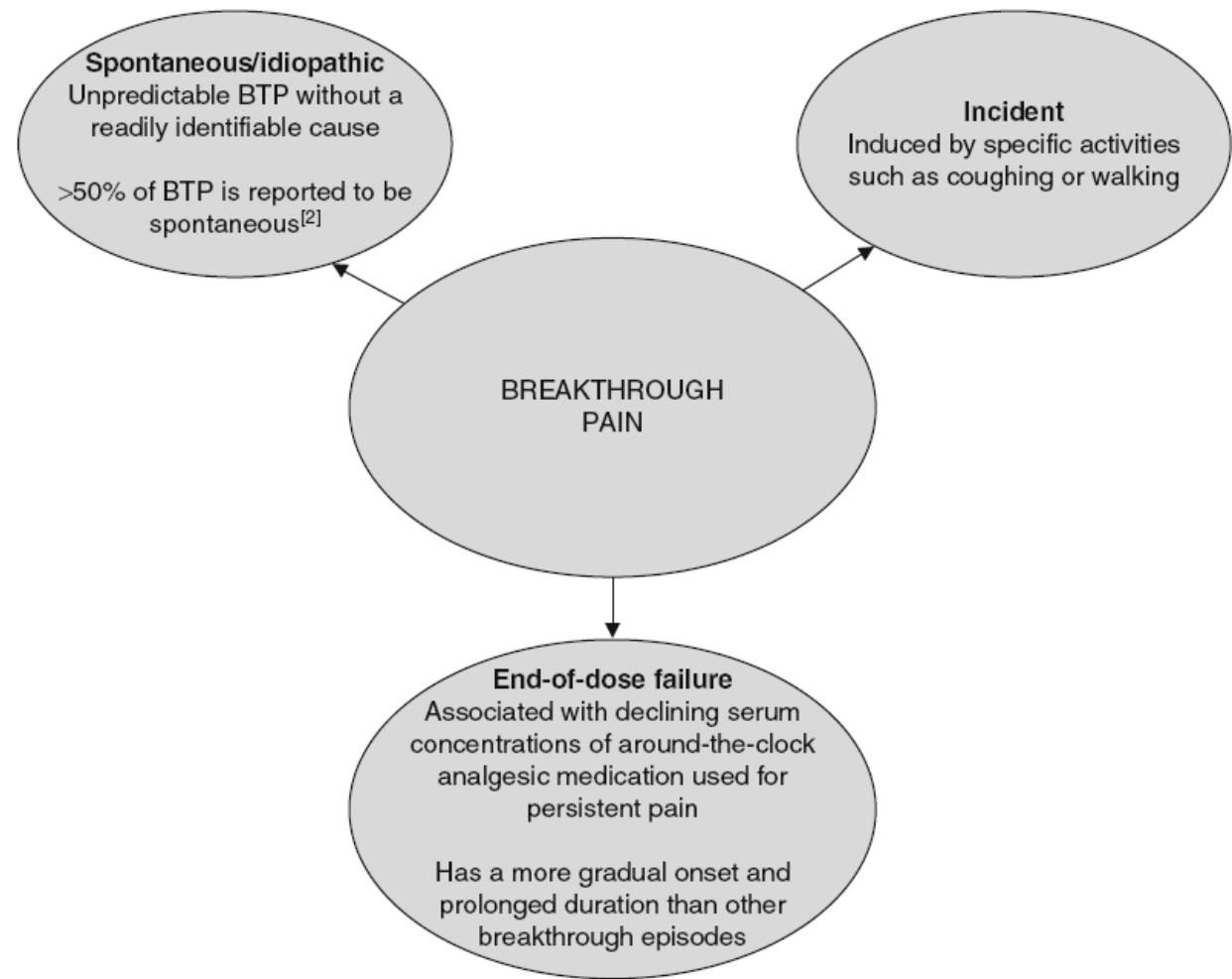
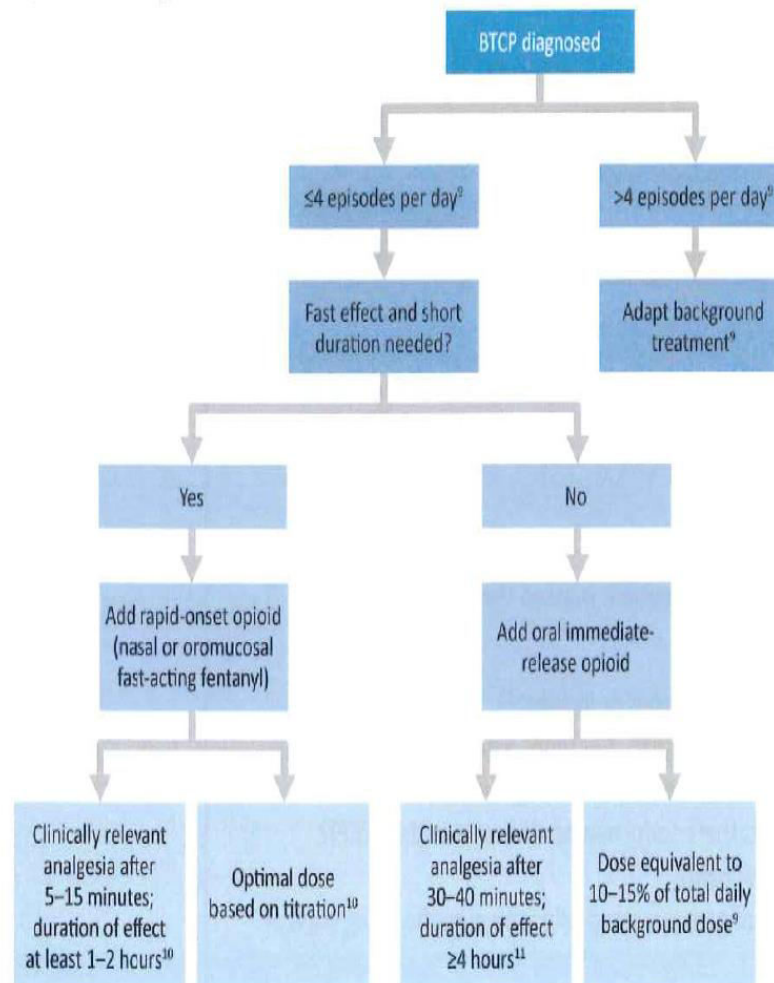


Fig. 1. Categorization of breakthrough pain (BTP).

Management of BTCP



Joist L & Roila F, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 21, v257-v260 (2010)

Summary of Product Characteristics for Abstral®, Actiq®, Effentora®, Instanyl®, and PecFent

Bennett D., et al. Consensus panel recommendations for the assessment and management of breakthrough pain. Part 2 Management. *Pharm Ther* 30, 354-361 (2005)

Durchbruchschmerzen: „breakthrough pain“

Durchbruchschmerzen sind vorübergehende Exazerbationen von chronischen Schmerzen bei Tumorpatienten, deren chronische Schmerzen (meist) bereits mit Opioiden als Erhaltungstherapie behandelt werden



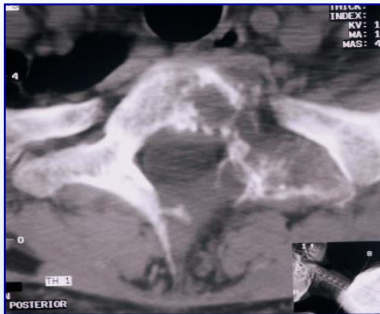
Belastungsschmerzen
(vorhersehbar)



**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



„**Wahnsinn**schmerz“

„**Folter**schmerzen“

„**Höll**enschmerz“

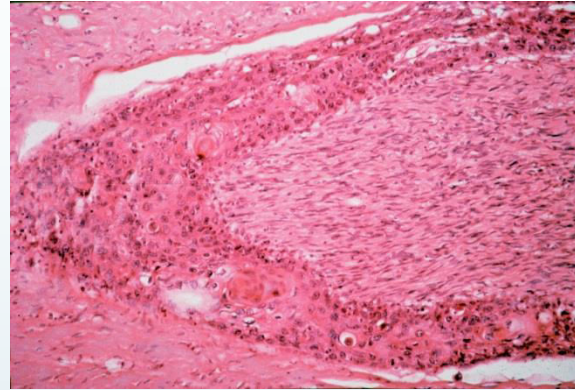
„**Mörder**schmerzen“

„**Panik**schmerzen“



Ziel:
Schmerz-**Kontrolle**





**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

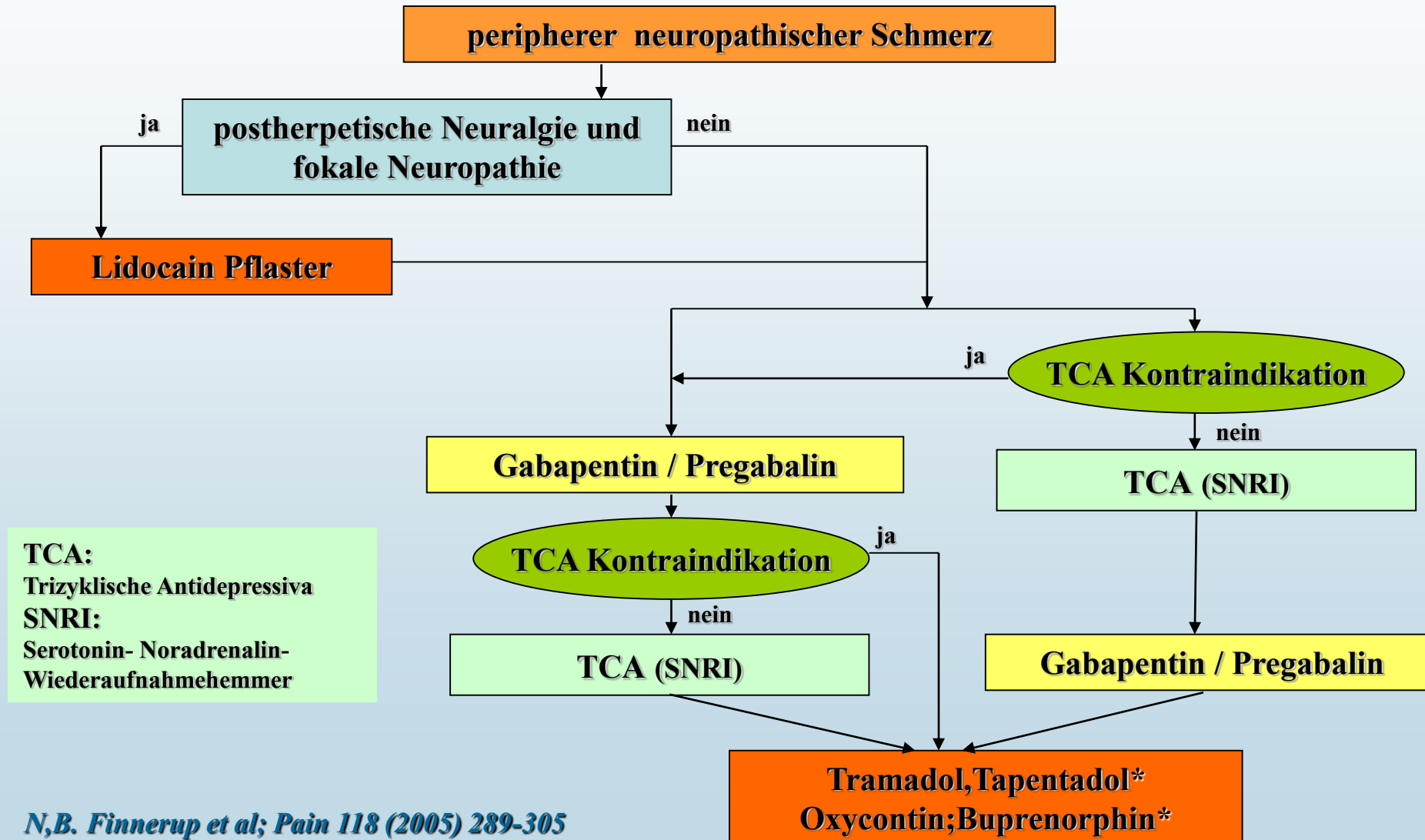
**Zeit bis Erreichen des Schmerzmaximums:
Im Mittel 3,2 min (1 s – 30 min)**

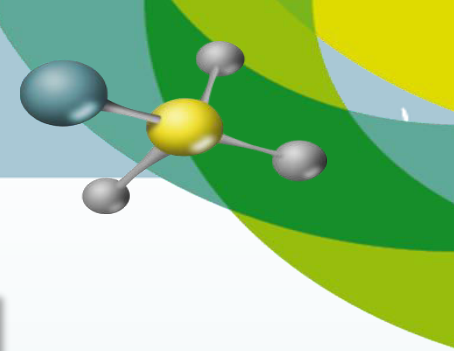
R.K. Portenoy et al, Pain 81 (1999) 129-134

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 4 (6) Episoden/Tag**
- **Prävalenz: 40 % – 80 % aller Tumorpatienten**

Behandlungsalgorithmus





Medikamente zur Behandlung von Durchbruchschmerzen

Morphin

- Oral - nicht retardierte Tabletten
Lösung und Tropfen
- Morphin Tbl. 10 mg / 20 mg
- Morphin Tropfen 2%; 0,5%
(16 gtt = 1 ml)
- Morphin Lösung 5mg / ml
100ml
- Rektal – Suppositorien
- iv, sc



Hydromorphon

- Oral - nicht retardierte Kapseln
(1,3 / 2,6 mg)
- iv, sc

Oxycodon

- Oral nicht retardiert
(5 / 10 / 20 mg)
- iv, sc

Tapentadol

- Tapentadol Tbl. 50 mg
- Tapentadol Lösung 20 mg / ml

Effentora –buccal, Vellofent- sublingual, Breakyl –mucoadhesiv.

Characteristics of opioids used for BTcP

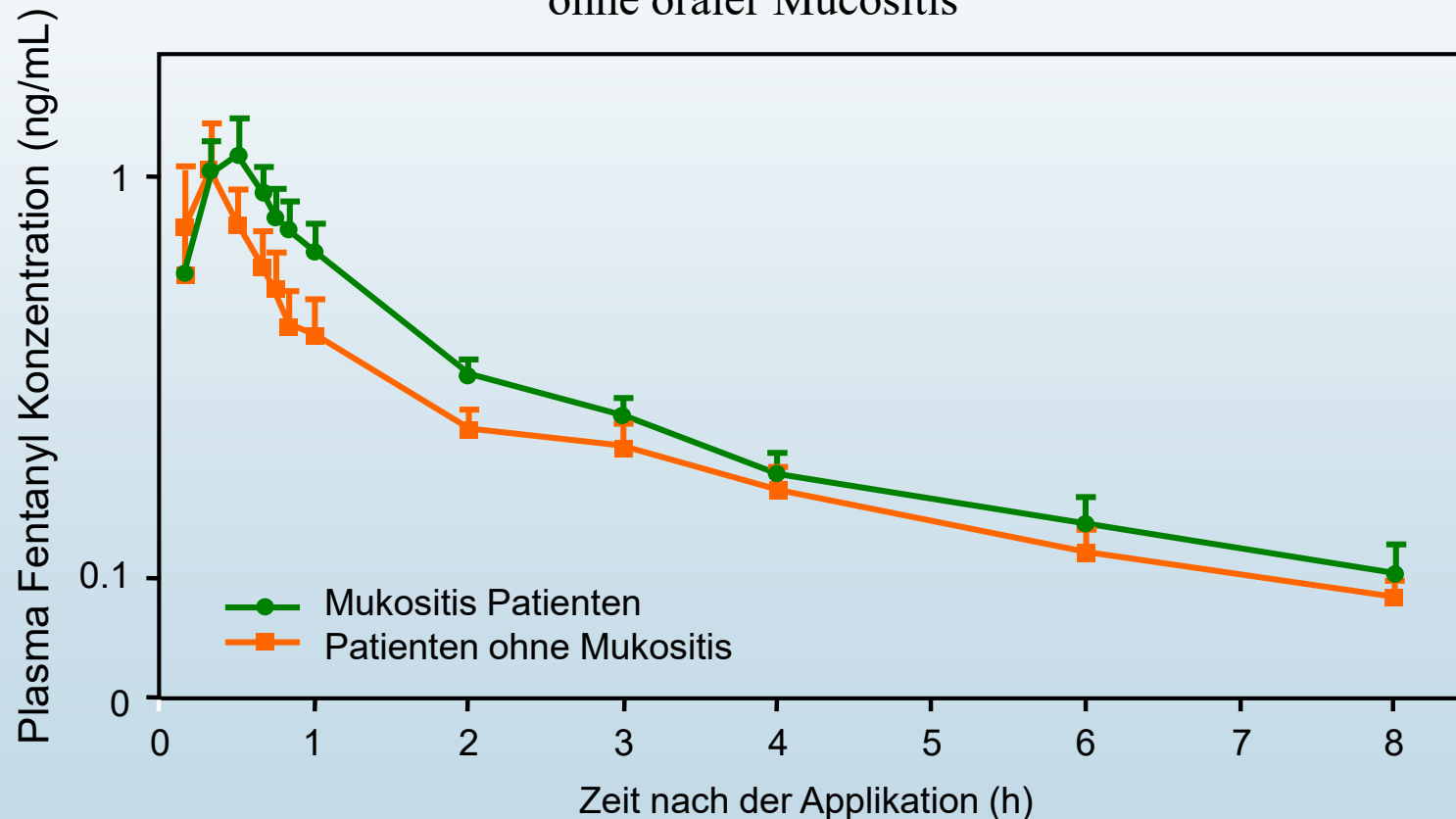
	Dosing	Analgesic Onset	Availability (%)
Oral morphine	1/6 ^a	30–45'	30
Oral oxycodone	1/6 ^a	30–45'	40–50
OTFC	200–1600	15–30'	50
FBT	100–800	15'	65
SLF	100–800	10'	70
FBSF	100–800	15'	65
INFS	50–200	5–10'	80–90
FPNS	100–400	5–10	70

OTFC oral transmucosal fentanyl cytrate, *FBT* fentanyl buccal tablet, *SLF* sublingual fentanyl, *FBSF* fentanyl buccal soluble film, *INFS* intranasal fentanyl spray, *FPNS* fentanyl pectyn nasal spray

^aPercentage of daily doses

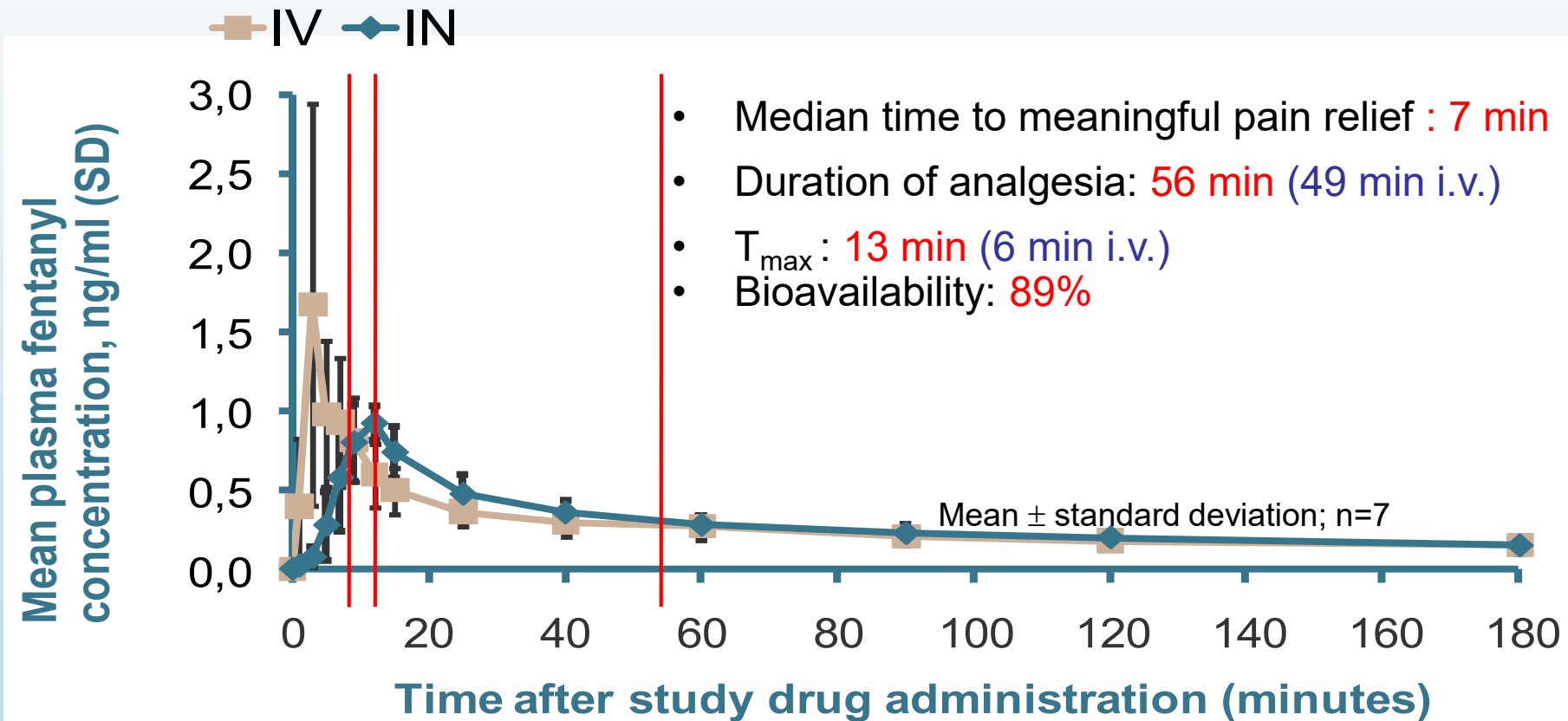
Resorption von Fentanyl aus Effentora™ bei Tumorpatienten mit und ohne Mukositis

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



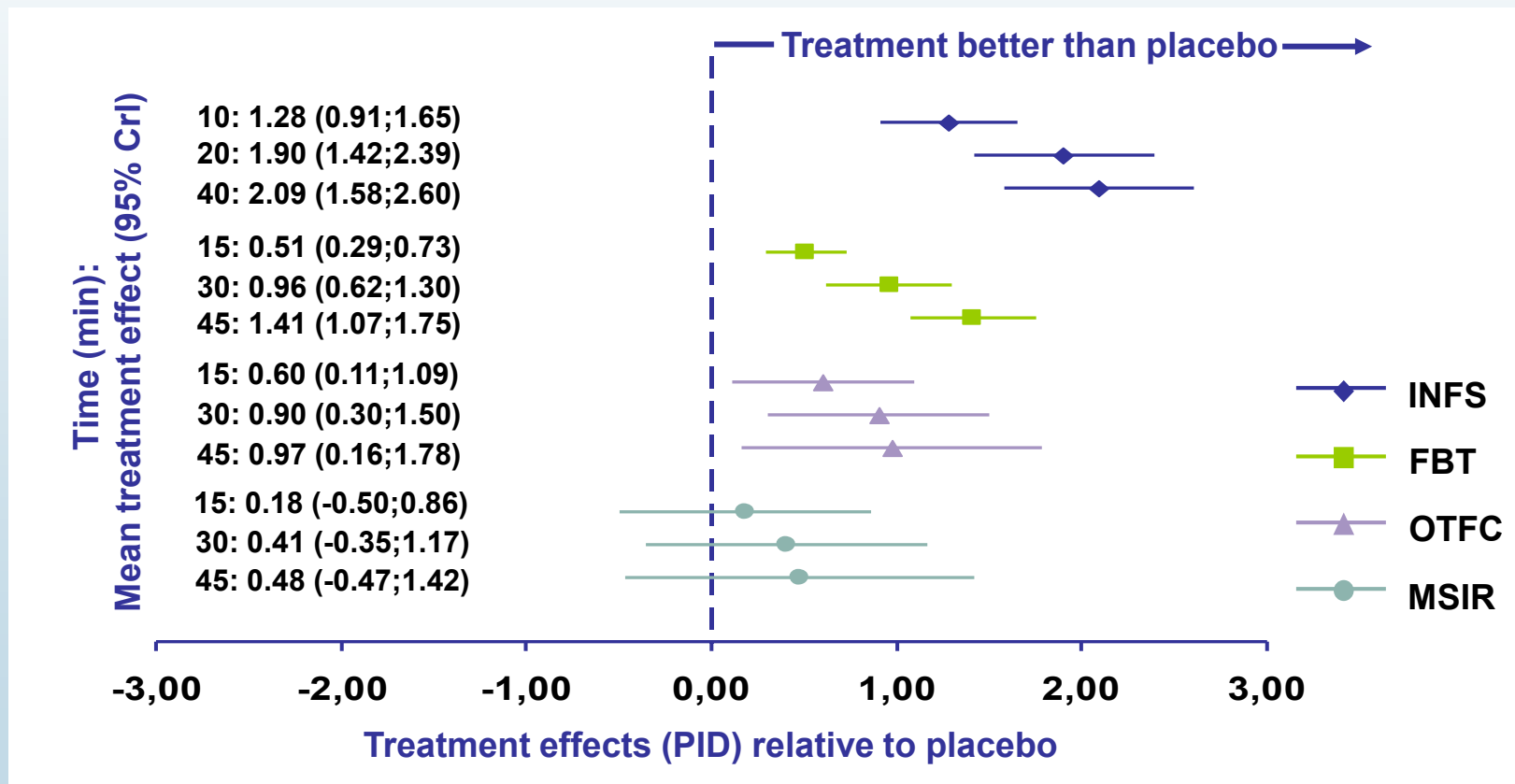
Intranasal and IV Fentanyl: Pharmacokinetics

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



Treatment effects (PID) relative to placebo

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



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.**

6.11. Opioide bei Schmerzexazerbation und Durchbruchschmerzen

Nr.	Empfehlungen	EG	LoE	Quellen
6.39.	Eine Schmerzexazerbation infolge unkontrollierter Dauertumorschmerzen <i>soll</i> mit zusätzlichen Dosen schnell freisetzender, oraler* Opioide behandelt werden.	A	1+	[48, 121, 122]
6.40.	Bei einer Schmerzexazerbation infolge unkontrollierter Dauertumorschmerzen <i>soll</i> die Dauermedikation auf eine angemessene Höhe titriert werden und nicht ausschließlich mit Bedarfsmedikation reagiert werden.	A	1+	[48, 121]

Nr.	Empfehlungen	EG	LoE	Quellen
6.41.	Bei Patienten mit einer Krebserkrankung <i>sollen</i> Durchbruchschmerzen (z. B. bewegungsabhängige Schmerzen) mit oralen [*] , schnell freisetzenden Opioiden oder mit transmucosalen [†] Fentanyl-Darreichungsformen behandelt werden.	A	1+	[48, 121, 122]
6.42.	In bestimmten Fällen von Durchbruchsschmerzen <i>sollten</i> die transmucosalen Fentanyl-Darreichungsformen den schnell freisetzenden oralen [*] Opioiden aufgrund des schnelleren Wirkeintritts und der kürzeren Wirkdauer vorgezogen werden.	B	1-	[48, 121, 122]
6.43.	Bei Patienten mit einer Krebserkrankung <i>sollten</i> schnell freisetzende Opioide mit einer kurzen Halbwertszeit verwendet werden, um präventiv vorhersehbare Episoden von Durchbruchschmerzen 20 - 30 Minuten vor dem auslösenden Ereignis zu behandeln.	B	1+	[48, 121, 122]

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:

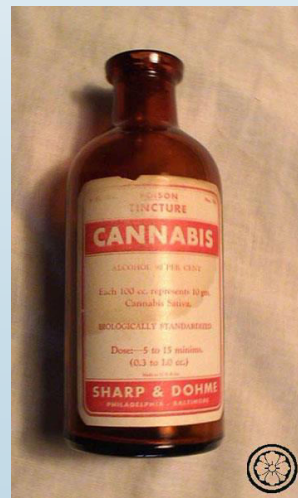
Neue vielversprechende Applikationsformen sind kurz vor der Markteinführung und werden unsere Möglichkeiten erweitern

1. **WHO Stufenschema
pathomechanismenorientierte Schmerztherapie**
2. **Durchbruchschmerz ROO's**
3. **Cannabinoide**
4. **Invasive Schmerztherapie**



- Cannabis

Pflanzliches Material oder Extrakte, die ca. 63 verschiedene Cannabinoide, Terpene oder Flavonoide etc. enthalten.

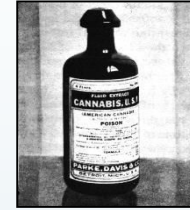


- Cannabinoide

(Semi-)synthetisch oder aus der Pflanze gewonnene einzelne chemisch definierte Verbindungen



„Medizinische“ Cannabinoide Definitionen und Medikamente I



- **THC** (*Delta-9-Tetrahydrocannabinol*)– ist wenn nicht anders kenntlich gemacht – das in der Hanfpflanze (*Cannabis sativa*) vorkommende natürliche (-)-trans-Isomer des Delta-9-Tetrahydrocannabinol gemeint
- **Dronabinol = Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC):**
Internationaler Freiname (INN) für THC. Wirkstoff hergestellt aus Nutzhanf von (Bionorica Ethics) Spectrum Therapeutics und THC-Pharm. In Apotheken in Form von Kapseln oder Lösung zubereitet (kein Fertigarzneimittel)
- **Marinol® ist** Dronabinol als Kapsel (Fertigarznei) in USA im Handel (importierbar) (2.5mg)

**Insgesamt in Cannabis sativa über 60 Cannabinoide*

Medizinische Cannabinoide

Definitionen und Medikamente

- **Nabilone**[®] (UK and Europe): **Synthetisches** Derivat von Dronabinol = Als Cesamet[®] von der FDA zur chemotherapie-induzierten Übelkeit zugelassen, **Canemes**[®]
- **CBD** oder Cannabidiol ist das wichtigste **nicht psychotrope** Cannabinoid der Hanfpflanze – **kein Arzneimittel**
- **Sativex**[®], **Nabiximols**[®] (Dronabinol (THC)+ Cannabidiol (CBD): Oromukosalspray - Spray (zugelassen in Kanada 2005, UK, Spanien 2010; Deutschland, Dänemark usw. 2011, in Österreich zugelassen und erstattet seit Okt. 2019) **Indikation:** MS-induzierte Spastik
- **Epidiolex**[®] Cannabidiol zugelassen spez. Formen Epilepsie

¹ Die Rolle des nicht psychoaktiven Cannabidiol im Bereich der Schmerztherapie ist nicht ausreichend untersucht



- Δ 9 Tetrahydrocannabinol (THC)
 - → Partialagonist CB1/2
 - analgetisch
 - antispastisch
 - antiemetisch
 - appetitsteigernd
 - sedierend
- Cannabidiol
 - → Agonist/Antagonist CB 1 / 2,
 - → Hemmung FAAH-System
 - entzündungshemmend
 - antipsychotisch
 - anxiolytisch
 - antikonvulsiv

Recreational



Wasserpfeife



Joint



Cookies



Cannabisharz

Medizinisch

- Cannabistee
- Vaporizer
- Tropfen
- Kapseln
- Spray (s.l.)









- **Bei Patienten mit Tumorschmerzen, die nicht ausreichend auf eine Opioidtherapie ansprechen, kann ein Therapieversuch über einige Tage mit Dosistitration indiziert sein (individueller Heilversuch). Wenn dadurch ausreichende Schmerzlinderung erzielt wird, sollte die Therapie fortgesetzt werden.**
- **Vor allem für Patienten mit HIV-bedingter Kachexie ergab die hier vorgelegte Auswertung eine Appetitsteigerung unter Cannabinoiden. Megestrol war Cannabinoiden in der Therapie der HIV-bedingten Kachexie überlegen, jedoch wurde unter Einnahme von Megestrol eine erhöhte Rate an neu entwickelten Impotenzen bei Männern beobachtet.**
- **Aufgrund der geringen Datenmenge ist eine Empfehlung zum bevorzugten Einsatz von pflanzlichem Cannabis oder pflanzlichen bzw. synthetischen Cannabinoiden nicht möglich.**

Table 3 Results of THC and/or CBD in animal models of glioma

Treatment	Model	Results	Reference
THC peritumoral, 15 mg/kg/day for 14 days	Human U87MG astrocytoma, s.c. xenograft, mice	~50% reduced tumor growth, increased apoptosis;	66, 67;
CBD peritumoral, ~25 mg/kg/day, 5 days per week for 23 days	U87MG astrocytoma s.c. xenograft, mice	~70% regression at day 18, but ~50% regression at day 23/end	68, 59;
CBD intraperitoneal, 15 mg/kg, 5 days per week for 28 days	U251 glioblastoma cells, intracranial xenograft, mice	~95% decrease of tumor area; in 1/5 mice treated no tumor cells were observed in any of the brain regions analyzed	61;
THC peritumoral, 15 or 7.5 mg THC or 7.5 mg CBD/kg/day, or 7.5 THC + 7.5 mg CBD/kg/day over 14 days	Human glioma U87MG or T98G cells, s.c. xenograft, nude mice	15 mg THC much more effective than 7.5 mg; 7.5 mg CBD/kg was slightly more effective than 7.5 mg THC/kg; THC + CBD was most effective and similar to 15 mg THC /kg; tumor volume was stable on day 14 & 15; further enhancement by combination of cannabinoids with 5 mg TMZ/kg; T98G cells were resistant to THC or TMZ but not to their combination (CBD was not included)	70;
THC intratumoral, total dose 2.5 mg THC or 0.25 mg WIN-55,212-2 / rat over 7 days (~1.5–2 mg THC /kg/day)	Intracerebral C6 glioma model, rats (250-300 g b.w.)	THC was ineffective in 3/15 rats, tumor was completely eradicated in 3/15 rats, survival prolonged in 9 rats; WIN-55,212-2 was similarly effective	71;
CBD + THC (each ~2 mg/kg), intra-peritoneal, on day 9, 13, and 16 after tumor implantation; X-ray (4 Gy) on day 9; CBD-BDS (main: 63.5% CBD, 3.6% THC, 5.2% CBC) or THC-BDS (main: 65.4% THC, 0.4% CBD, 1.8% CBC)	Mouse glioma GL261 cells, orthotopically implanted	>85% decrease of tumor volume and of vascularization on day 21 (animals sacrificed); CBD + THC reduced progression, further enhanced by irradiation (stagnant tumor sizes throughout the experiment); X-rays alone had no dramatic effects	72;

Abbreviations: BDS, botanical drug substance; CBD, cannabidiol; THC, delta-9-tetrahydrocannabinol.

59. Guzmán M, Duarte MJ, Blázquez C, et al. A pilot clinical study of Delta9-tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Br J Cancer*. 2006;95(2):197–203.

61. Solinas M, Massi P, Cinquina V, et al. Cannabidiol, a non-psychoactive cannabinoid compound, inhibits proliferation and invasion in U87-MG and T98G glioma cells through a multitarget effect. *PLoS ONE*. 2013;8(10):e76918.

66. Fisher Z, Golan H, Schiby G, et al. In vitro and in vivo efficacy of nonpsychoactive cannabidiol in neuroblastoma. *Curr Oncol*. 2016;23(suppl 2):15–22.

67. Carracedo A, Lorente M, Egia A, et al. The stress-regulated protein p8 mediates cannabinoid-induced apoptosis of tumor cells. *Cancer Cell*. 2006;9(4):301–312.

68. Salazar M, Carracedo A, Salanueva IJ, et al. Cannabinoid action induces autophagy-mediated cell death through stimulation of ER stress in human glioma cells. *J Clin Invest*. 2009;119(5):1359–1372.

70. Torres S, Lorente M, Rodríguez-Fornés F, et al. A combined preclinical therapy of cannabinoids and temozolomide against glioma. *Mol Cancer Ther*. 2011;10(1):90–103.

71. Galve-Roperh I, Sánchez C, Cortés ML, et al. Anti-tumoral action of cannabinoids: involvement of sustained ceramide accumulation and extracellular signal-regulated kinase activation. *Nat Med*. 2000;6(3):313–319.

72. Scott KA, Dalgleish AG, Liu WM. The combination of cannabidiol and Δ9-tetrahydrocannabinol enhances the anticancer effects of radiation in an orthotopic murine glioma model. *Mol Cancer Ther*. 2014;13(12):2955–2967.

Abstract

Cannabinoids are multitarget substances. Currently available are dronabinol (synthetic delta-9-tetrahydrocannabinol, THC), synthetic cannabidiol (CBD) the respective substances isolated and purified from cannabis, a refined extract, nabiximols (THC:CBD = 1.08:1.00); and nabilone, which is also synthetic and has properties that are very similar to those of THC. **Cannabinoids have a role in the treatment of cancer as palliative interventions against nausea, vomiting, pain, anxiety, and sleep disturbances.** THC and nabilone are also used for anorexia and weight loss, whereas CBD has no orexigenic effect. The psychotropic effects of THC and nabilone, although often undesirable, can improve mood when administered in low doses. CBD has no psychotropic effects; it is anxiolytic and antidepressive. Of particular interest are glioma studies in animals where relatively high doses of CBD and THC demonstrated significant regression of tumor volumes (approximately 50% to 95% and even complete eradication in rare cases). Concomitant treatment with X-rays or temozolomide enhanced activity further. **Similarly, a combination of THC with CBD showed synergistic effects. Although many questions, such as on optimized treatment schedules, are still unresolved, today's scientific results suggest that cannabinoids could play an important role in palliative care of brain tumor patients.**

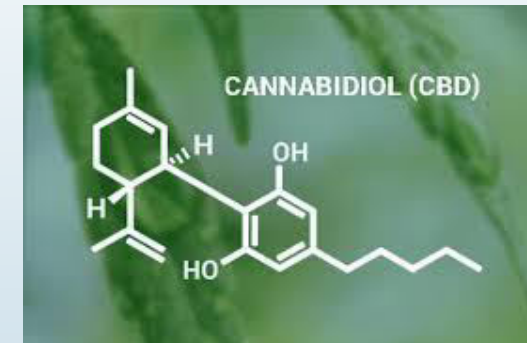
Reviews Cannabidiol

- Shafik Boyaji et.al.: Curr Pain Headache Rep 2020 Jan 24;24(2):4: **The Role of Cannabidiol (CBD)** in Chronic Pain Management: An Assessment of Current Evidence
- CBD for Pain: Is Cannabidiol a Natural Alternative to Opioid Drugs? Meletis C. Altern Ther Health Med. 2020 Feb;26(S1):6-7.
- Cannabidiol in cancer treatment(Glioblastom). Likar R. et.al.: Schmerz. 2020 Apr;34(2):117-122
- Cannabidiol increases the nociceptive threshold in a preclinical model of Parkinson's disease. Crivelaro do Nascimento G, et.al.: Neuropharmacology. 2020 Feb;163:
- Alex Capano et.al.: 2020 Jan;132(1):56-61. Clinical Trial Postgrad Med. Evaluation of the Effects of CBD Hemp Extract on Opioid Use and Quality of Life Indicators in Chronic Pain Patients: A Prospective Cohort Study

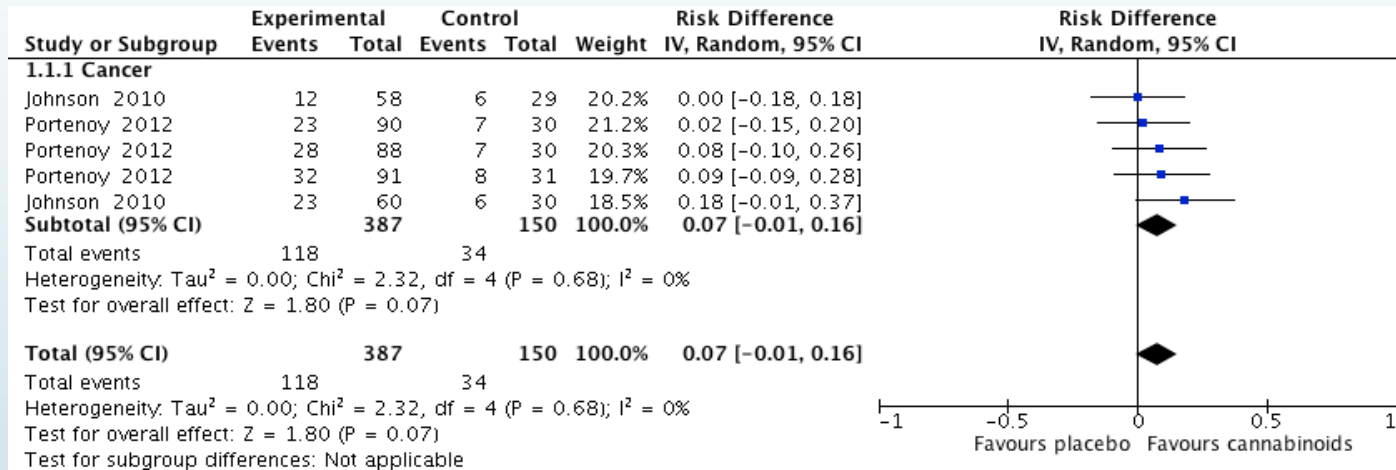
Effects of Cannabinoid Administration for Pain: A Meta-Analysis and Meta-Regression
Julio A. Yanes, M.S.: Exp Clin Psychopharmacol. 2019 Aug; 27(4): 370–382

Cannabidiol – Hinweise aus der aktuellen Literatur

- viele CBD-Produkte sind Nahrungs-Ergänzungsmittel (keine Pharmazeutika) und es fehlen die entsprechenden klinischen Studien, um ihre Wirksamkeit zu zeigen. (*Boyaji*)
- CBD kann potenziell eine Rolle bei der palliativen Versorgung von Patienten spielen, insbesondere bei Symptomen wie Schmerzen, Schlaflosigkeit, Angstzuständen und Depressionen.... (*Likar*)
- Cannabidiol-reicher Extrakt konnte den Opioidkonsum reduzieren und die chronische Schmerz- und Schlafqualität bei Patienten die Opioide zur Schmerztherapie verwenden signifikant verbessern (prospektiv einarmige Studie-**Capano**)



1. $\geq 30\%$ Schmerzreduktion



Für die Praxis:

Bei Patienten mit Tumorschmerzen, die nicht ausreichend auf eine Opioidtherapie ansprechen, kann ein Therapieversuch über einige Tage mit Dosistitration indiziert sein (individueller Heilversuch). Wenn dadurch ausreichende Schmerzlinderung erzielt wird, sollte die Therapie fortgesetzt werden.



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Internal Medicine

European Journal of Internal Medicine 49 (2018) 37–43

Prospective analysis of safety and efficacy of medical cannabis in large unselected population of patients with cancer

Lihi Bar-Lev Schleider^{a,b}, Raphael Mechoulam^c, Violeta Lederman^b, Mario Hilou^b, Ori Lencovsky^a, Oded Betzalel^b, Liat Shbiro^a, Victor Novack^{a,*}^a Clinical Cannabis Research Institute, Soroka University Medical Center and Faculty of Health Sciences, Ben-Gurion University of the Negev, Be'er-Sheva, Israel^b Research Department, Tikun Olam LTD, Israel^c Institute for Drug Research, School of Pharmacy, the Hebrew University of Jerusalem, Israel

Der Anteil der Patienten, die ihre Schmerzen auf einer visuellen Analogskala **mit 8 bis 10 von maximal 10 einstuft**, ist von **52,9 % vor Beginn der Behandlung** auf unter **4,6 % gesunken**. Gleichzeitig sagten **36,0 % der Patienten**, dass sie die **Opiode**, die sie zuvor zur Schmerzbehandlung erhalten hatten, **abgesetzt hätten**, weitere 9,9 % hatten die Dosis reduziert. Etwa gleich viele Patienten hatten andere Schmerzmittel wie Steroide (31,7 %) oder Analgetika/Antipyretika (31,6 %) abgesetzt.

The procedure states *contraindications* for the use of cannabis including the following:

- Congestive heart failure,
- psychosis (past or present)
- Anxiety disorder
- First degree relatives suffering from psychiatric disorders (especially in individuals under the age of 30)
- History of drug abuse or addiction

Nebenwirkungen:

- Bei schneller Aufdosierung:
 - Tachycardie, Hypotonie,
 - Mundtrockenheit,
 - Schwindel, Ataxie, Bindehautreizung
- Zentralnervöse Panikattacken, Angstsymptome
- Erhöhte NW bei psychisch auffälligen Personen
- Reduktion der Aufmerksamkeit, Feinmotorik, Kognition
- Teerstoffe beim Cannabisrauchen stärker krebserregend (3-4 Joints schädigen die Lunge wie ca. 20 Zigaretten)

Tip für die Praxis: langsame Aufdosierung,
Einnahme eine Stunde nach dem Essen

EINSATZ VON DRONABINOL IN DER PALLIATIVMEDIZIN

Indikation

Bei Patienten mit Tumorschmerzen, die nicht ausreichend auf eine Opioidtherapie ansprechen, kann einen Therapieversuch über einige Tage mit Dosistitration indiziert sein.

Bei Palliativpatienten mit Übelkeit und Erbrechen kann Dronabinol als Add On Therapie verwendet werden, wenn diese nicht auf andere Antiemetika ansprechen. Bei leichter und mäßiger Appetitlosigkeit kann Dronabinol als First Line Therapie verwendet werden.

Dosierung

Start low and go slow. Wir empfehlen die Dosierung 3 x täglich bzgl. der Halbwertszeit, die Dosierung sollte mit 3 x 2,5 mg begonnen werden und langsam titrierend über mehrere Tage bis zu einer Maximaldosierung von 3 x 10 mg gesteigert werden.

1. **WHO Stufenschema
pathomechanismenorientierte Schmerztherapie**
2. **Durchbruchschmerz ROO's**
3. **Cannabinoide**
4. **Invasive Schmerztherapie**

70-90% der Tumorpatienten sind zufriedenstellend behandelt mit oraler, transdermaler Medikation (WHO-Stufenschema).

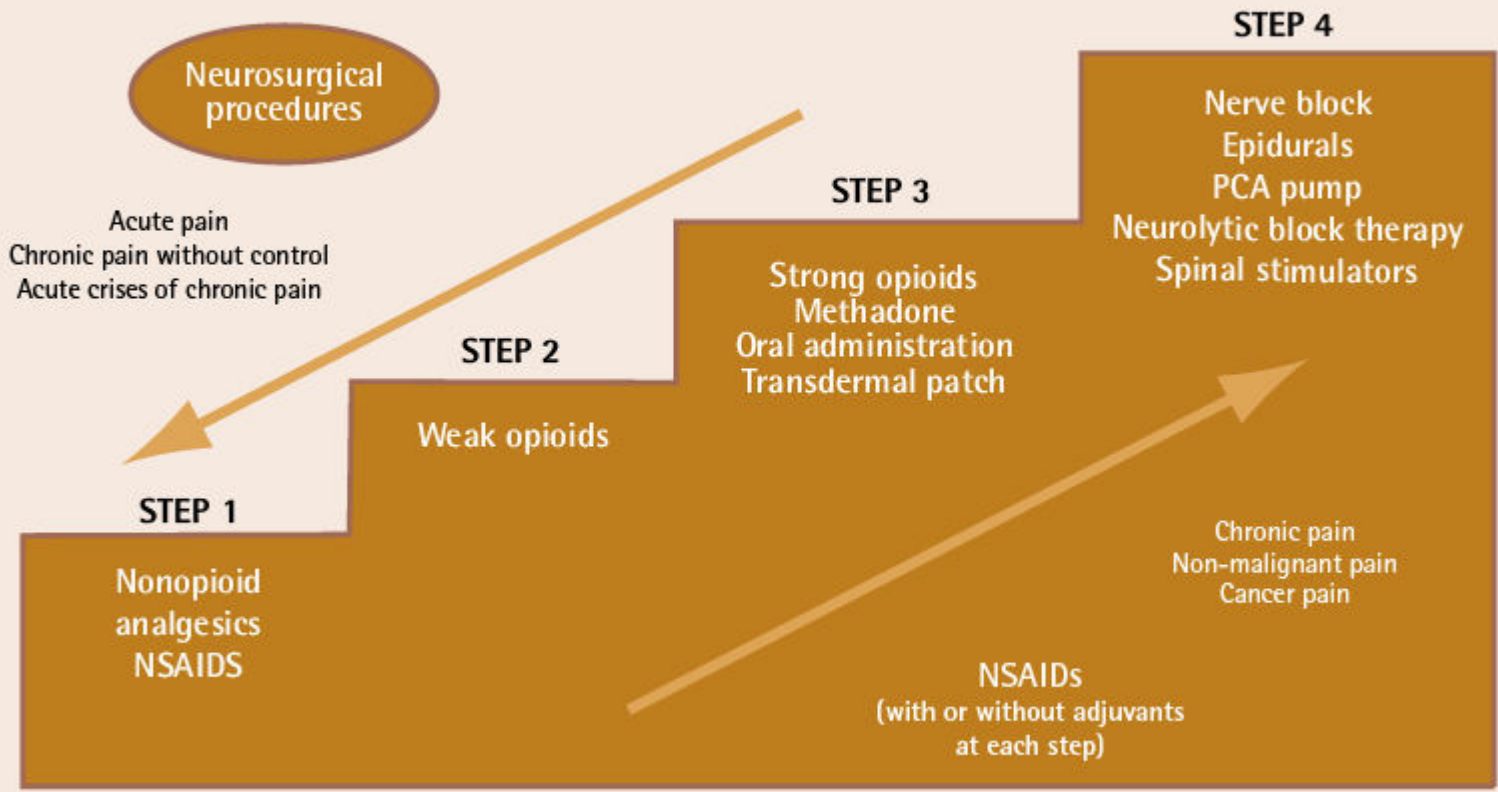
10-30% invasive Therapiemaßnahmen, Non Responder auf orale transdermale Therapie (WHO Stufenschema).

Problemfeld (neuropathischer, viszeraler Schmerz).

Schmerzlokalisationen bei Tumorpatienten 30% (1), 39% (2), 31% (3 oder mehr).

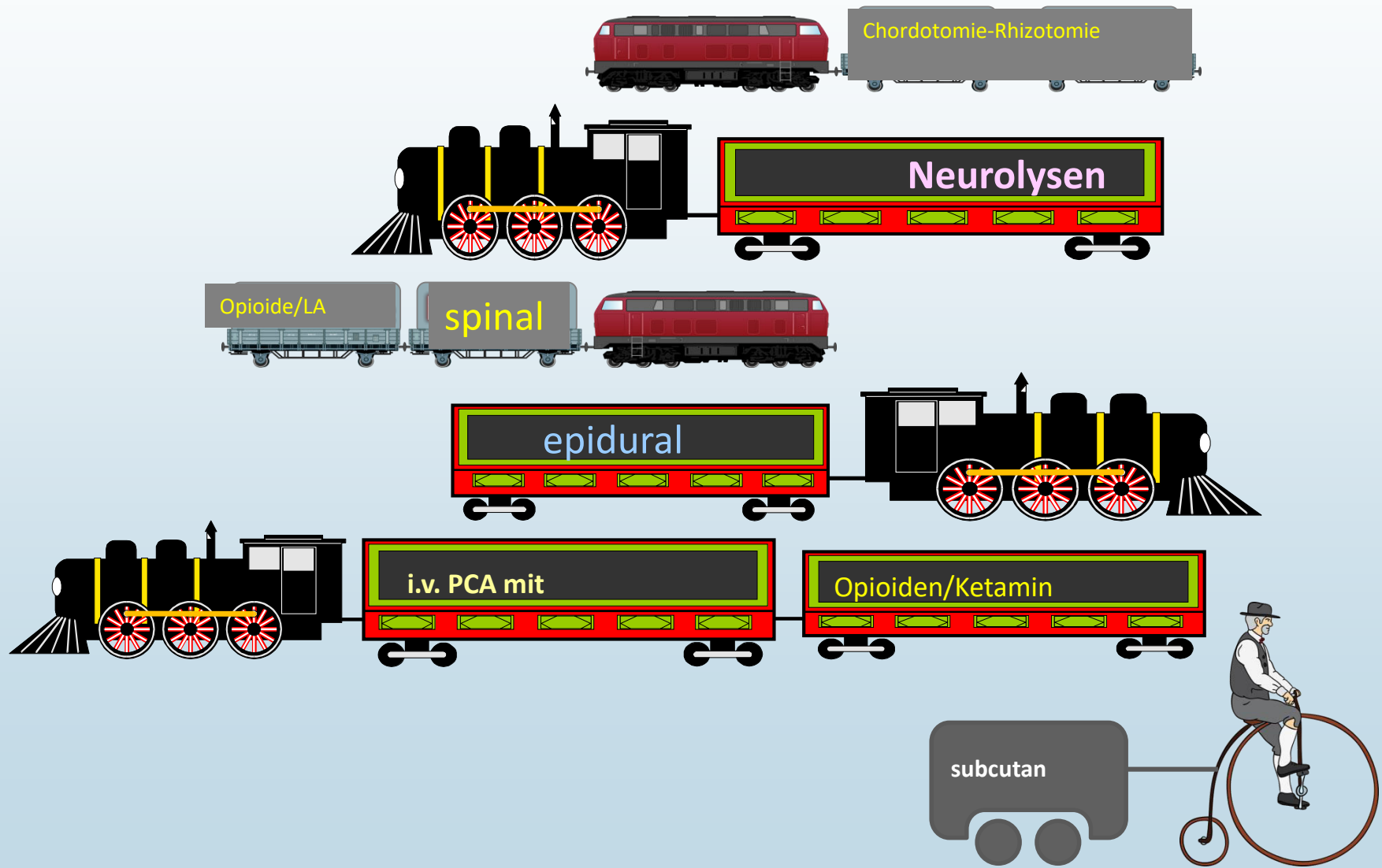
Lema MJ. Invasive Procedures for Cancer Pain. Clinical Updates, March 1998.
Meuser T. et al. Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, serverity and etiology. Pain 2001; 3:247-257.

Figure 2. New adaptation of the analgesic ladder



NSAID—nonsteroidal anti-inflammatory drug, PCA—patient-controlled analgesia.

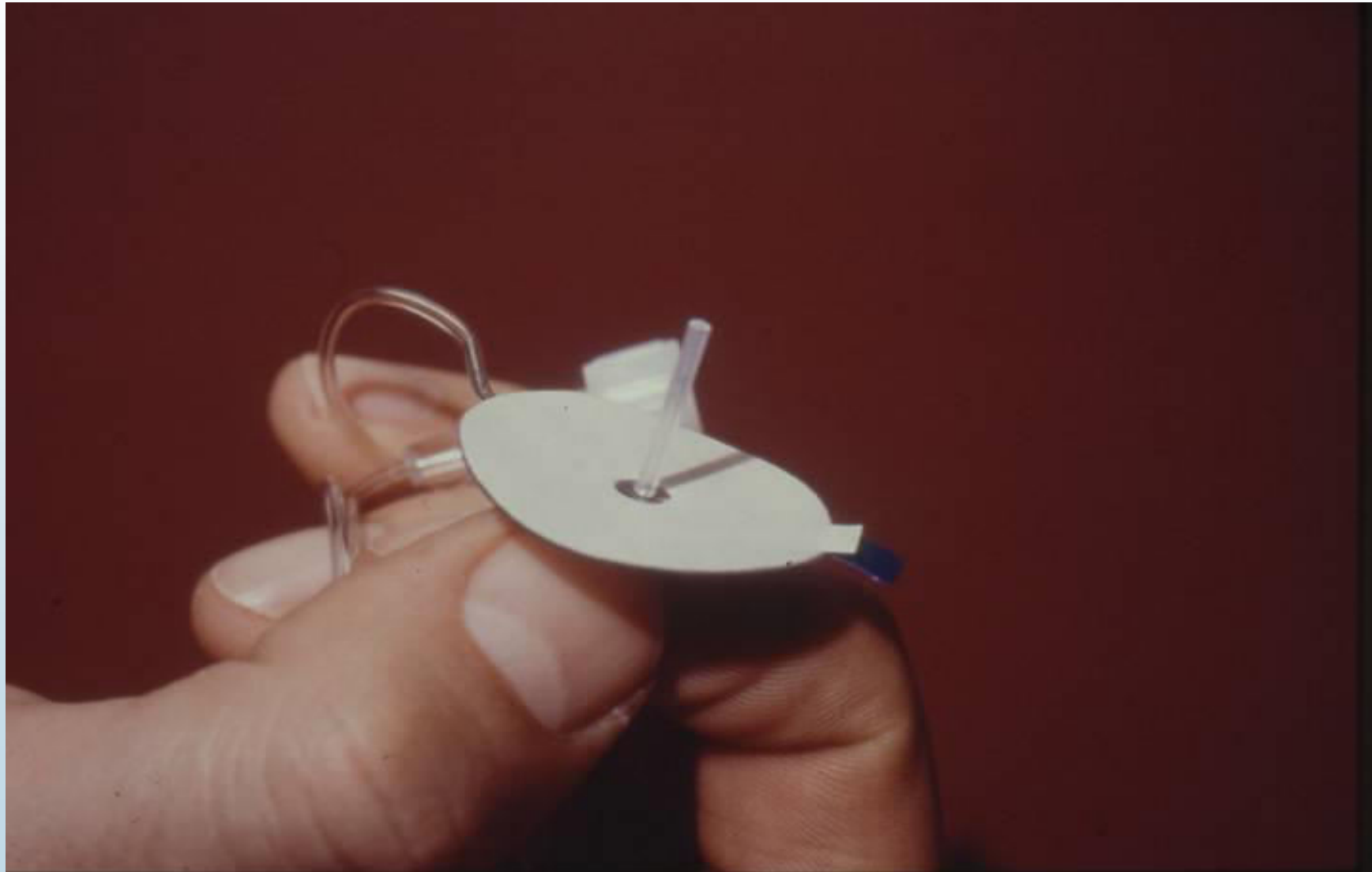
Invasive Methoden der Schmerztherapie

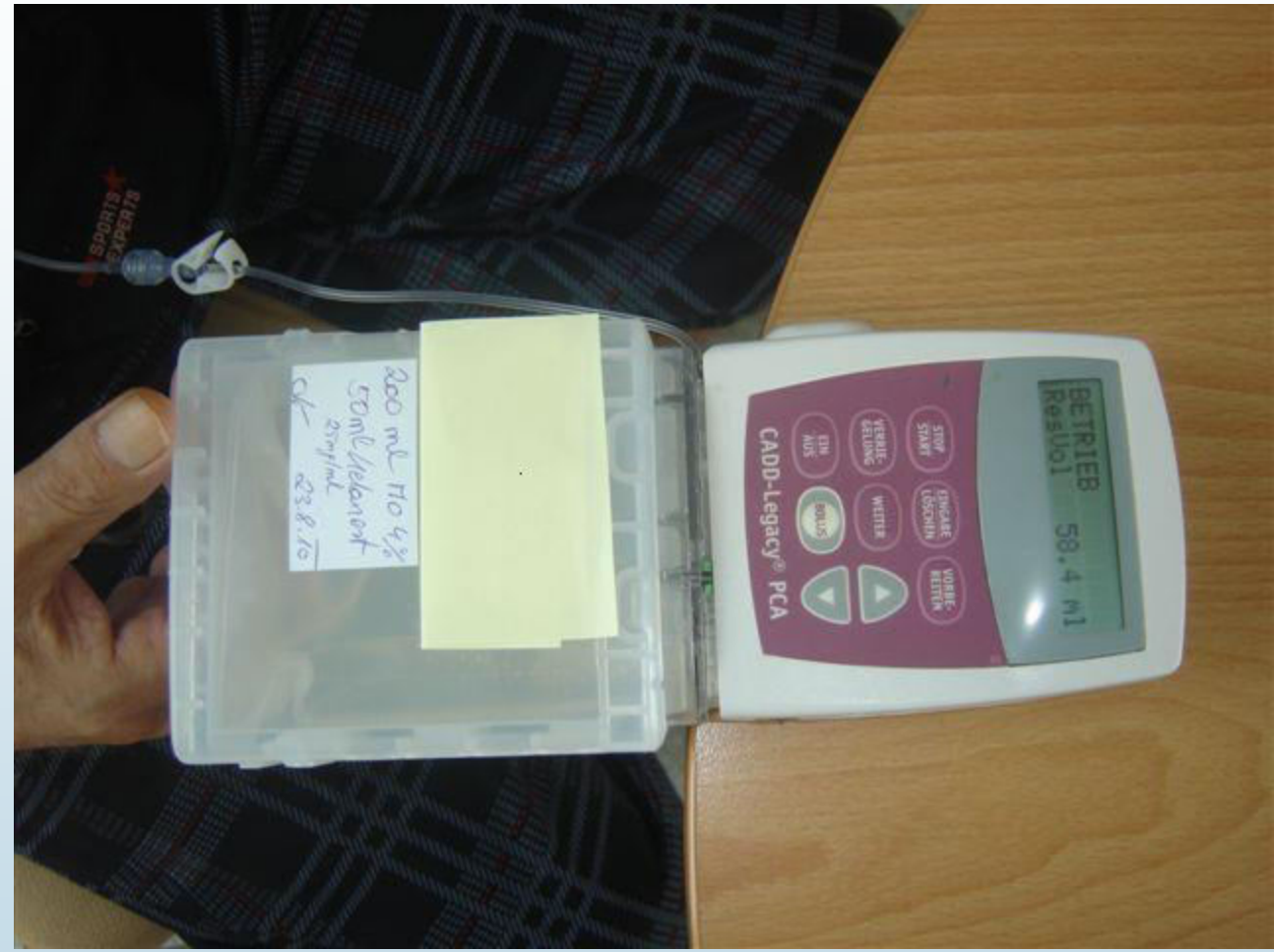


Indikationen für kontinuierliche sc. i.v. Opioidgabe

- Orale,transdermale Gabe nicht möglich
- Nebenwirkungen
- ungenügende Wirkung
- Oft auftretende Durchbruchschmerzen

9.17.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Der subkutane und intravenöse Zugangsweg <i>kann</i> für eine patientenkontrollierte Analgesie genutzt werden.
Level of Evidence 3	Leitlinienadaptation: EAPC/Caraceni et al. 2012 [494] (Radbruch et al. 2011 [600])
9.18.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Wenn von der oralen ¹ zur subkutanen oder intravenösen Morphin-Applikation gewechselt wird, <i>sollte</i> dies entsprechend einer relativen analgetischen Potenz zwischen 3:1 und 2:1 erfolgen.
Level of Evidence 3	Leitlinienadaptation: EAPC/Caraceni et al. 2012 [494] (Radbruch et al. 2011 [600])





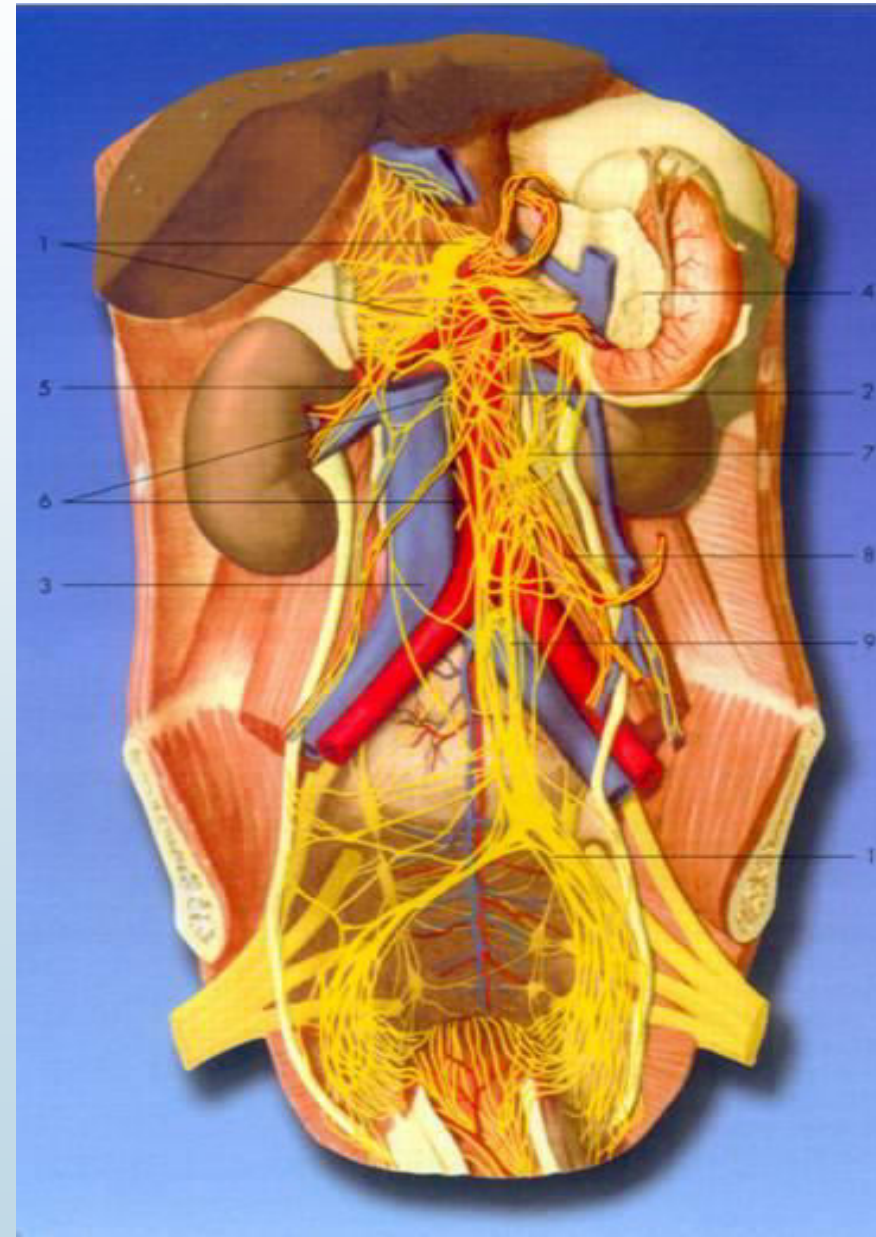


-
- Verwendung von einfachen Pumpensystemen
 - Schulung von Patient und Angehörigen
 - Ambulante Weiterbetreuung durch den Hausarzt, Hauskrankenpflege, mobiles Palliativteam (Nadelwechsel alle 4- 5 Tage)
 - Füllen der Infusoren und Kassetten in der Schmerzambulanz/Apotheken
 - Kontrolle von Wirkung und Nebenwirkung

Plexus coeliacus- Blockade

Indikationen

- **Tumorschmerz bei Oberbauchcarcinomen (bes. Pankreas-Ca)**
- **ev. schwerste Verlaufsformen bei chron. Pankreatitis**



Neurolyse des Plexus Coeliacus

Überblick über die angewandte Technik (Metaanalyse von 59 Arbeiten)

Technik	Häufigkeit
Bilateraler posteriorer Zugang	Am häufigsten
Aethanol 50 – 100 %	15 – 50 ml
Ohne Röntgen	32 %
CT-kontrolliert	18 %
Durchleuchtung ohne KM	34 %
Durchleuchtung mit KM	5 %
Sonographisch	< 1%

Eisenberg e.a.: Neurolytic celiac plexus block for treatment of cancer pain: a metaanalysis, Anesth Analg 80 (1995) 290-295

Neurolyse des Plexus Coeliacus

Resultate (Metaanalyse von 59 Arbeiten)

	Schmerzreduktion
2 Wochen nach Injektion	89 %
3 Monaten nach Injektion	89 %
Bis zum Tod oder > 3 Monate	> 70 %

Gleicher Effekt für alle intraabdominellen Tumore

Eisenberg e.a.: Neurolytic celiac plexus block for treatment of cancer pain: a metaanalysis, Anesth Analg 80 (1995) 290-295

Neurolyse des Plexus Coeliacus

Nebenwirkungen (Metaanalyse von 59 Arbeiten)

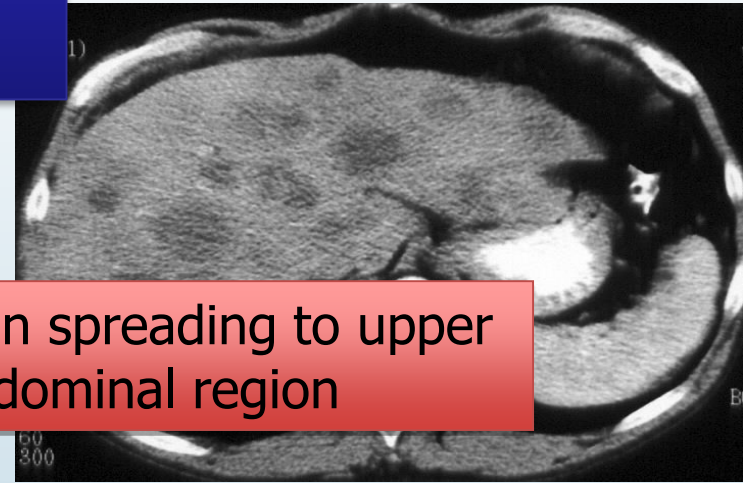
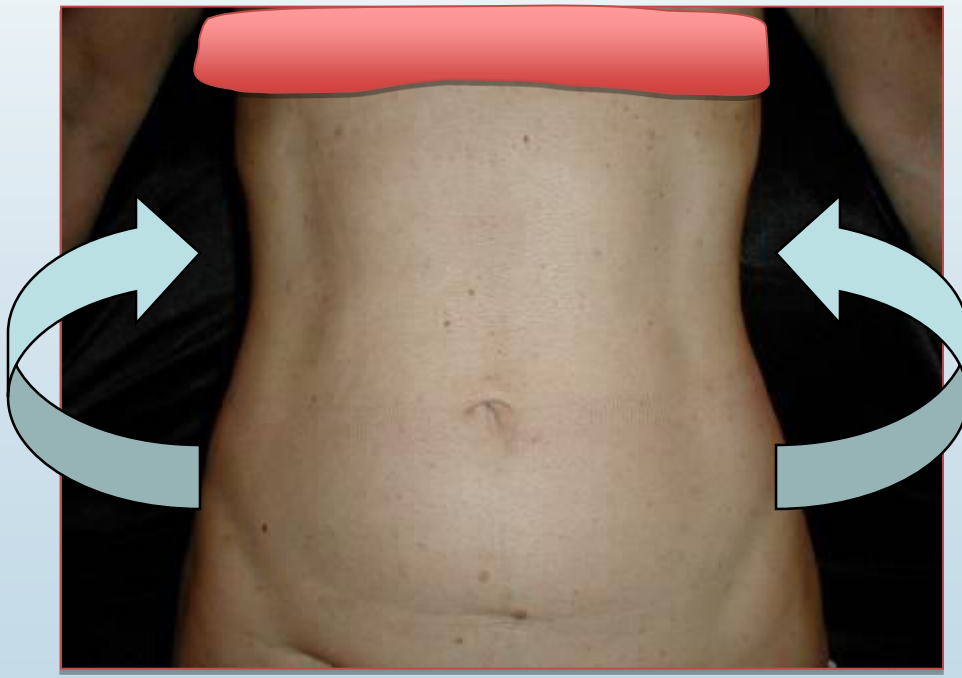
	Häufigkeit
Lokaler Schmerz	96 %
Diarrhoe	44 %
Hypotension	38 %

Komplikationen: 2 % (Pneumothorax, Verletzung von Organen etc.)

Eisenberg e.a.: Neurolytic celiac plexus block for treatment of cancer pain: a metaanalysis, Anesth Analg 80 (1995) 290-295

Advanced Metastasis in the Liver

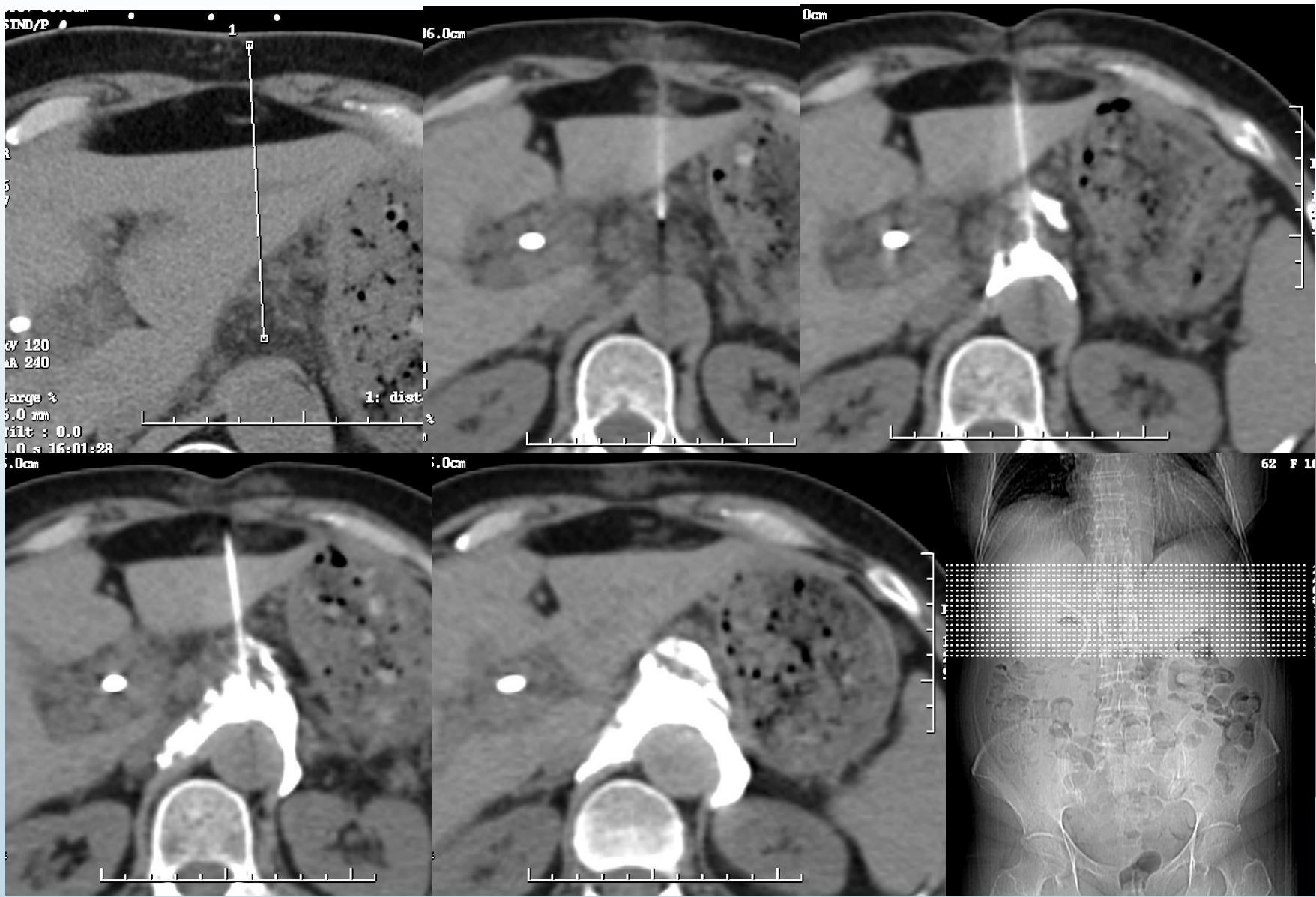
Metastasis in the liver with distention pain of the liver capsule and of the vascular pedicle involving the celiac plexus



Pain spreading to upper abdominal region

Spreading belt-like to the back





Periphere Nervenblockaden

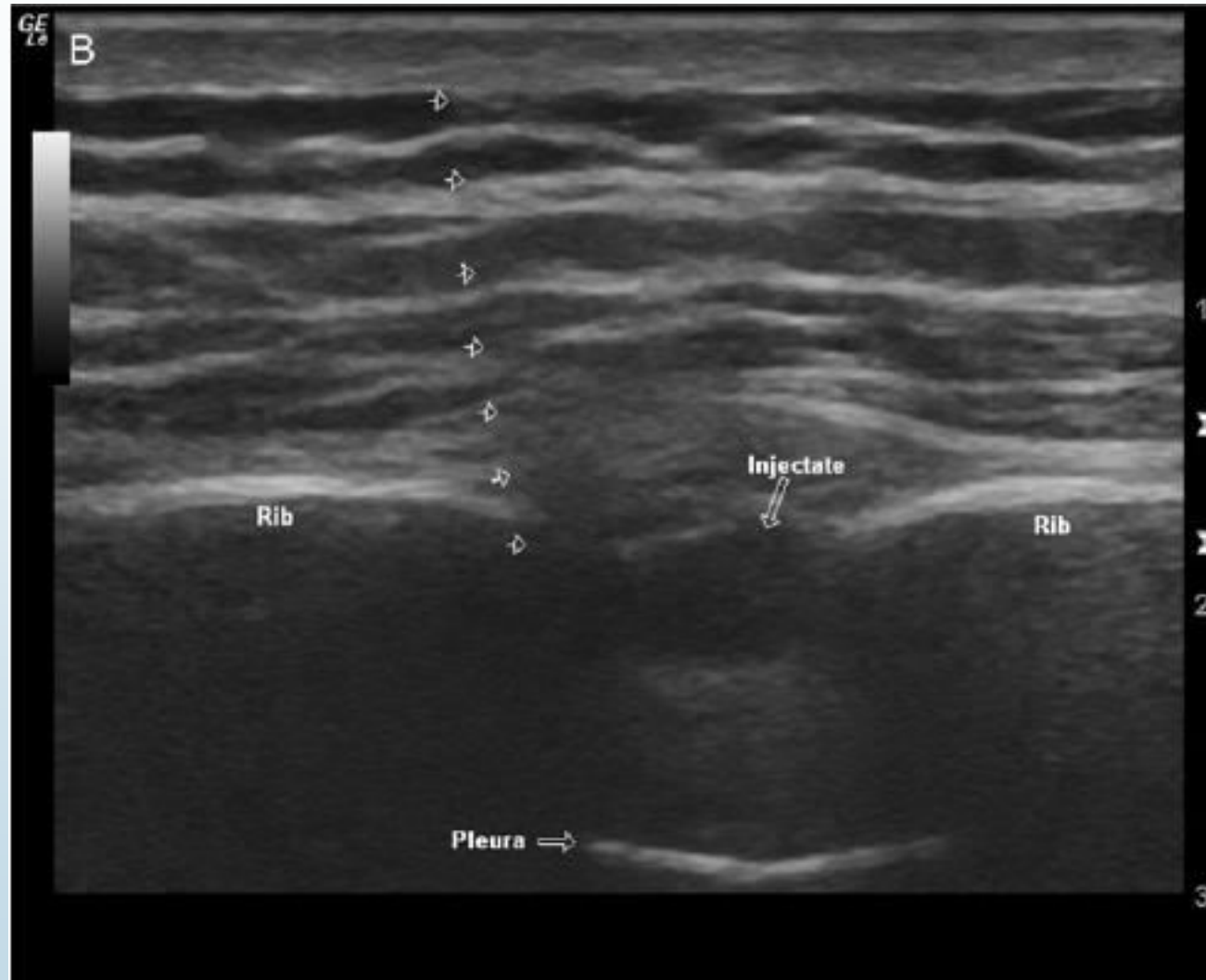
Neurolytische Blockaden	Betroffene Seite
Maxillar, mandibular	Tic douloureux oder Tumorschmerz
Intercostal	Thorakotomy, Narbenschmerz, Rippenmetastasen
Ilioinguinal/iliohypogastricus	Schmerz Leistengegend
Sacral-Nerven	Becken-Rektum-Schmerzen (Alternative zu spinaler oder caudaler epiduraler Blockade)

50-80% der Patienten Benefit

Saberski L, Ligham D. Neuroablative techniques for cancer pain management. Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management 1997; 1(1):53-58.

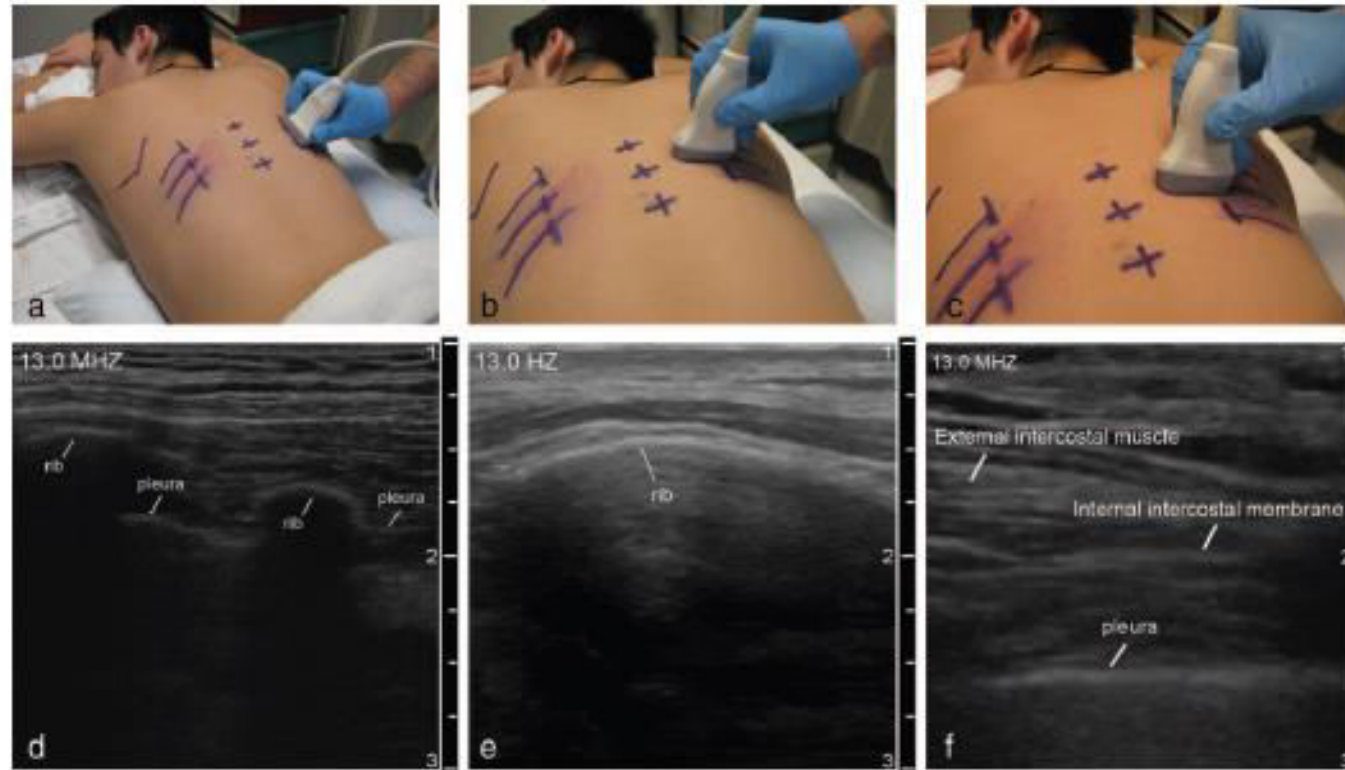


Shankar H, Khatri V, Eastwood D; Retrospektive Comparison of Ultrasound and Fluoroscopic Image Guidance for Intercostal Steroid Injections; Pain Practice, Volume 10, Issue 4, 2010 312-317



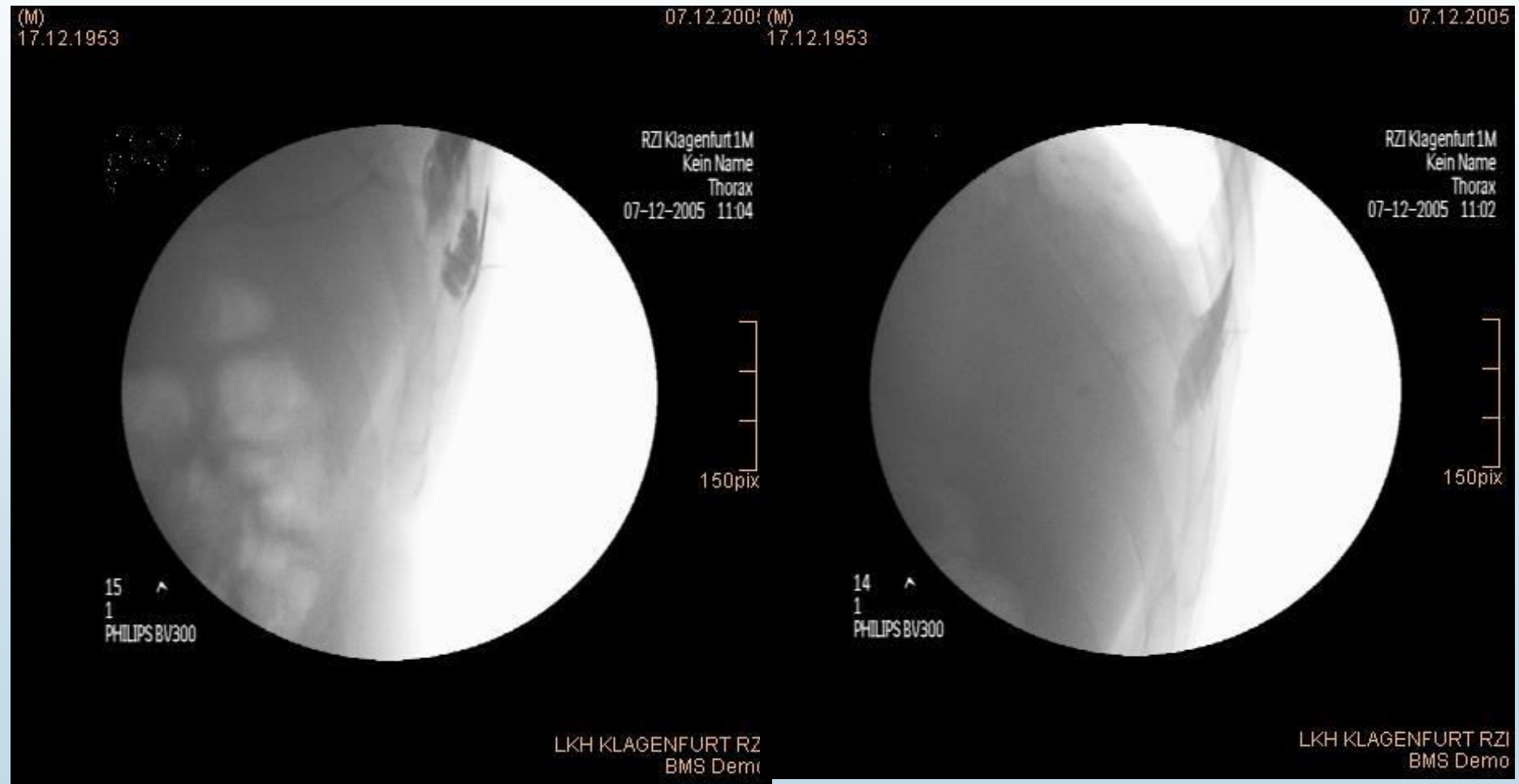
Shankar H, Khatri V, Eastwood D; Retrospektive Comparison of Ultrasound and Fluoroscopic Image Guidance for Intercostal Steroid Injections; Pain Practice, Volume 10, Issue 4, 2010 312-317

Ultrasound-Guided Paravertebral Block Using an Intercostal Approach



Sonoanatomy of the intercostal space in a model (GE Logic E platform, 12L probe). Toggling maneuver (tilting the probe) shown on a model in (b) and (c). Figure 2a, longitudinal position of probe/ Figure 2d, longitudinal sonogram of the intercostal space/ Figure 2e, transverse sonogram of the intercostal space showing the rib/ Figure 2f, transverse sonogram of the intercostal space showing the intercostal muscles and pleura.

P.J., 52 Jahre



Neurochirurgische Methoden:

Chordotomy

Rhizotomy

DREZ

Tractotomy

Thalamotomy

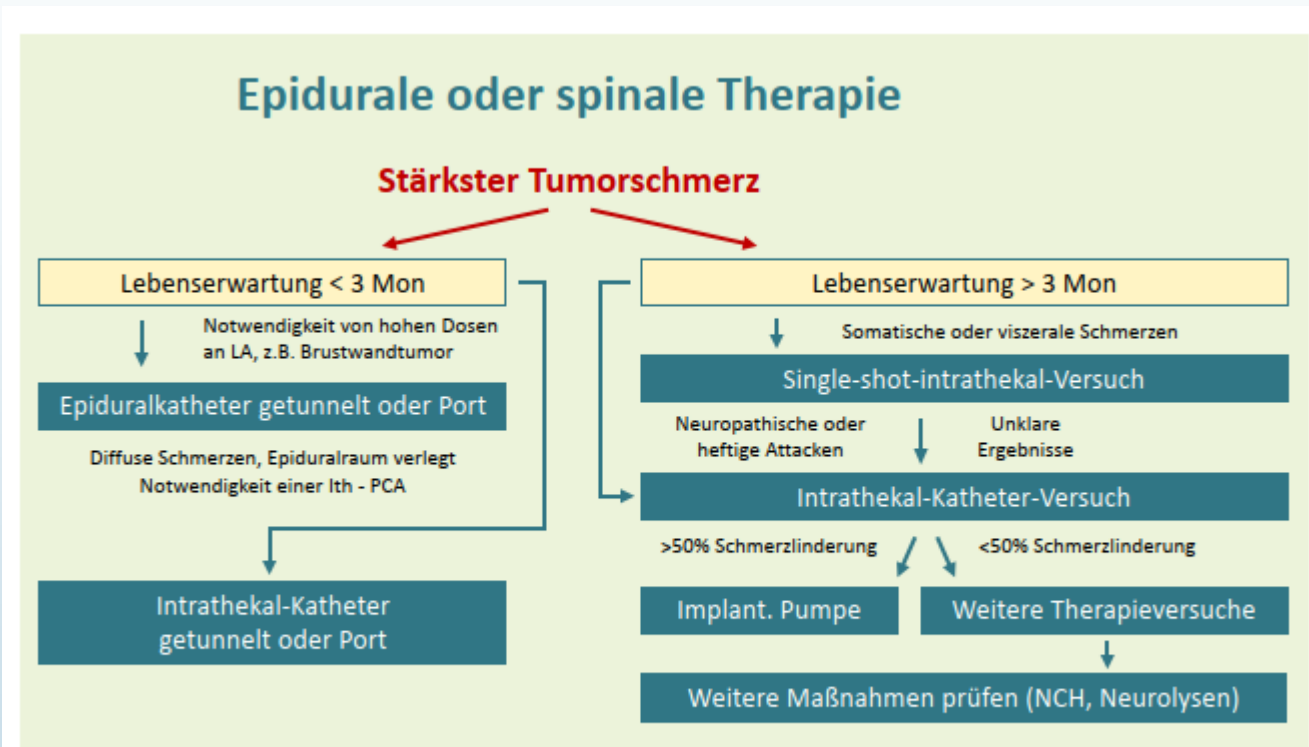
Letzte Stufe des Therapieschemas.

Ballantyne JC, et al. Reg Anesth 1996; 21:542.

Mummenthaler M, et al. (Eds.) Treatment of Chronic Pain: Possibilities, Limitations and Long-term Follow-Up. London: Harwood, 1990.

9.5.3. Rückenmarksnahe Verabreichung von Opioiden

9.20.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bei Patienten, bei denen die Analgesie nicht ausreichend ist oder die trotz eines optimierten Einsatzes oraler ¹ und parenteraler Opioiden und Nicht-Opioid-Analgetika unter unerträglichen Nebenwirkungen leiden, <i>können</i> Opioiden in Kombination mit Lokalanästhetika oder Clonidin* rückenmarksnah (peridural oder intrathekal) verabreicht werden. * Off-Label-Use
Level of Evidence 1-	Leitlinienadaptation: EAPC/Caraceni et al. 2012 [494] (Kurita et al. 2011 [617]); Lauretti et al. 2013 [618]



Flussdiagramm zum Einsatz von invasiven Tumorschmerztherapieverfahren



Vielen Dank!



P.A.I.N.S.

Palliativmedizin • Anästhesie • Intensivmedizin • Notfallmedizin • Schmerzmedizin

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Weitere Fortbildungsangebote finden Sie unter
www.pains.at

Mit freundlicher Unterstützung von



P.A.I.N.S.

Palliativmedizin • Anästhesie • Intensivmedizin • Notfallmedizin • Schmerzmedizin

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Weitere Fortbildungsangebote finden Sie unter
www.pains.at

Mit freundlicher Unterstützung von

